

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 468**

51 Int. Cl.:

A61K 31/235	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
A61K 31/435	(2006.01)	A61K 31/445	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
A61K 38/10	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61P 7/02	(2006.01)		
A61P 7/00	(2006.01)		
A61K 31/44	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2008 E 08747590 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2146705**

54 Título: **Terapia de combinación con un compuesto que actúa como inhibidor del receptor de ADP plaquetario**

30 Prioridad:

02.05.2007 US 915649 P
03.05.2007 US 915911 P
03.07.2007 US 947921 P
09.10.2007 US 978700 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2014

73 Titular/es:

PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
270 EAST GRAND AVENUE SUITE 22
SOUTH SAN FRANCISCO CALIFORNIA 94080, US

72 Inventor/es:

CONLEY, PAMELA B.;
ANDRE, PATRICK y
SINHA, UMA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 467 468 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

Terapia de combinación con un compuesto que actúa como inhibidor del receptor de ADP plaquetario

5 **Campo de la invención**

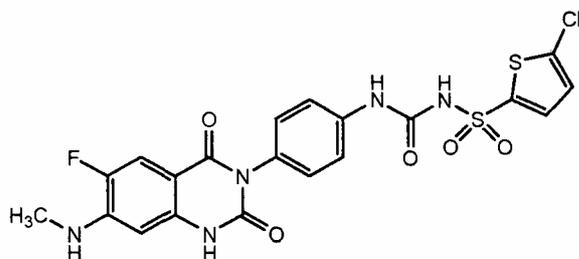
La presente invención se refiere generalmente a novedosas composiciones que comprenden una combinación de un inhibidor del receptor de ADP plaquetario, [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea (compuesto A), y un agente anticoagulante u otro agente antiplaquetario para su uso en el tratamiento de enfermedades trombóticas. La presente invención también se refiere a composiciones novedosas que comprenden una combinación del compuesto A con un anticoagulante y otro agente antiplaquetario para su uso en el tratamiento de enfermedades trombóticas.

15 **Antecedentes de la invención**

Las complicaciones trombóticas son una causa importante de muerte en el mundo industrializado. Ejemplos de estas complicaciones incluyen infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolia, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica. Las complicaciones trombóticas y reestenóticas también se producen tras procedimientos invasivos, por ejemplo, angioplastia, endarterectomía carotídea, cirugía después de IDAV (injerto de derivación de las arterias coronarias), cirugía de injerto vascular, colocaciones de prótesis endovasculares e inserción de dispositivos y prótesis endovasculares. Se cree generalmente que los agregados plaquetarios desempeñan una función crítica en estos eventos. Las plaquetas sanguíneas, que normalmente circulan libremente en la vasculatura, se activan y agregan para formar un trombo con circulación sanguínea alterada producida por lesiones ateroscleróticas rotas o por tratamientos invasivos tales como angioplastia, produciendo oclusión vascular.

Un mediador importante de la activación y agregación plaquetaria es ADP (adenosin 5'-difosfato) que se libera de las plaquetas sanguíneas en la vasculatura tras la activación por diversos agentes, tales como colágeno y trombina, y de glóbulos sanguíneos lesionados, endotelio o tejidos. La activación de ADP produce el reclutamiento de más plaquetas y la estabilización de agregados plaquetarios existentes. Los nucleótidos de adenosina que son liberados tras la señal de activación de plaquetas a través de los receptores purinérgicos P2 sobre la membrana plaquetaria (Mills, D.C. *Thromb. Haemost.* 1996, 76:835-56; Gachet, C. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006, 46:277-300). Los receptores de P2 se clasifican como tanto canales de iones regulados por ligando (P2X) como receptores acoplados a proteína G (GPCR) diseñados como receptores P2Y (Abbrachio, M.P., Burnstock, G. *Pharmacol Ther* 1994, 64:445-75). Aunque se cree inicialmente que median en sus efectos mediante un único receptor (llamado P2Y_{ADP} (Fredholm, B.B. y col., *TIPS* 1997, 18:79-82), se ha mostrado más recientemente que el ADP actúa sobre plaquetas mediante dos GPCR, el receptor de P2Y₁ acoplado a G_q y el receptor de P2Y₁₂ acoplado a G_i. El receptor de P2Y₁₂ se identificó mediante clonación de la expresión (Hollopter, G. y col., *Nature* 2001, 409:202-07), y se ha demostrado que desempeña una función crítica en la estabilidad de trombos (Andre, P. y col., *J Clin Inves*, 2003, 112:398-406) y es la diana de los fármacos de tienopiridina ticlopidina y clopidogrel. El ATP, por otra parte, actúa mediante el canal P2X1 regulado por ligando sobre plaquetas (Gachet, C. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006, 46:277-300).

La publicación de patente de EE.UU. US 2007/0123547 titulada "[4-(6-Halo-7-substituted-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-phenyl]-5-chloro-thiophen-2-yl-sulfonylureas And Forms And Methods Related Thereto" presentada el 3 de noviembre de 2006 desvela un compuesto inhibidor del receptor de ADP plaquetario, [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea (compuesto A), que tiene la siguiente estructura:



50 **Compuesto A,**

y actúa de antagonista específico de P2Y₁₂.

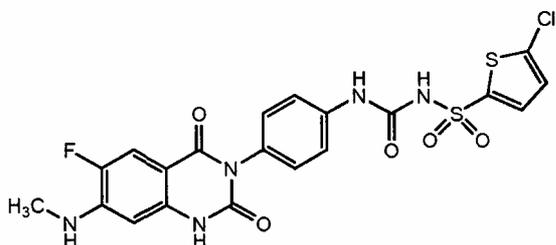
55 Como el tratamiento para enfermedades tales como síndrome coronario agudo podría requerir la coadministración de un agente antiplaquetario y un agente anticoagulante, una combinación permitiría elevada eficacia y puede

proporcionar un perfil de seguridad mejorado. Así, existe la necesidad de terapias de combinación que combinen un agente antiplaquetario con un agente anticoagulante que tiene eficacia potenciada. También existe la necesidad de una terapia de combinación que permita reducir dosificaciones (es decir, subterapéuticas) de cada agente individual que va a usarse en la combinación que puede proporcionar un perfil de seguridad mejorado.

5 También existe la necesidad de combinación de dos fármacos antiplaquetarios diferentes que actúan por diferentes mecanismos (por ejemplo, un antagonista de P2Y₁₂ (compuesto A) y un inhibidor de cox-1 (aspirina)) en combinación con un anticoagulante, como tal una combinación triple (clopidogrel, aspirina y heparina) se usa presentemente en la clínica (como entidades separadas) durante procedimientos de angioplastia y se ha encontrado
10 que es más eficaz que cualquiera de estos fármacos usados solos o una combinación de cualquiera dos de estos agentes.

Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona procedimientos y composiciones farmacéuticas de terapias combinadas que comprenden un antagonista de P2Y₁₂, que tiene la estructura:



20 que tiene el nombre químico [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, y se denomina en todo el documento el "compuesto A".

Se contempla basándose en resultados experimentales que una combinación del compuesto A con un agente anticoagulante, tal como un inhibidor del factor Xa, y/u otro agente antiplaquetario, tal como un inhibidor de
25 ciclooxigenasa, producirá efecto antitrombótico mejorado con respecto a cualquiera de los agentes solos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones novedosas para su uso en el tratamiento de una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A, [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico seleccionado de un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, o combinaciones de los
30 mismos, como se desvela en las reivindicaciones.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición novedosa para su uso en prevenir o tratar trombosis y afecciones relacionadas con la trombosis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea (compuesto A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un agente anticoagulante como se desvela en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, el agente anticoagulante es un inhibidor específico del factor Xa, [2-({4-[(dimetilamino)iminometil]fenil}carbonilamino)-5-metoxifenil]-N-(5-cloro(2-piridil))carboxamida (betrixaban, véase más adelante), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
40



En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición novedosa para su uso en prevenir o tratar trombosis y/o una afección en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea (compuesto A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y otro agente antiplaquetario, como se desvela en las reivindicaciones.

5 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición novedosa para su uso en prevenir o tratar trombosis y/o una afección relacionada con la trombosis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente anticoagulante y otro agente antiplaquetario, como se desvela en las reivindicaciones.

10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica novedosa que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, compuesto A, [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico seleccionado de un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario o combinaciones de los mismos, como se desvela en las reivindicaciones.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticoagulante. En algunas realizaciones, el agente anticoagulante es betrixaban, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiplaquetario.

25 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición novedosa que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente anticoagulante y otro agente antiplaquetario.

30 También se desvela un kit novedoso que comprende: un primer recipiente para contener el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo recipiente para contener otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario distinto del compuesto A, y combinaciones de los mismos.

35 Estas y otras realizaciones de la presente invención se describen adicionalmente en el texto que sigue.

Se contempla que las composiciones de la presente proporcionan un efecto sinérgico en una o más de las siguientes áreas: resultados terapéuticos mejorados, seguridad mejorada, cantidad reducida para lograr eficacia equivalente de uno o más de los fármacos de combinación con respecto a la cantidad de ese fármaco requerida para lograr el mismo nivel de eficacia cuando se usa solo.

40

Breve descripción de los dibujos

45 La Figura 1 muestra el porcentaje de inhibición de la formación de trombos por una combinación de 1,1 μM de compuesto A y un inhibidor del factor de coagulación Xa, betrixaban, en un ensayo en cámara de perfusión, en el que la concentración de betrixaban varía de 100 nM a 1,1 μM .

50 La Figura 2 muestra la inhibición sensible a la dosis de trombosis por una combinación de una concentración fija del compuesto A con concentraciones crecientes de betrixaban tras la perfusión de sangra humana completa sobre una superficie recubierta de colágeno en la que la concentración de betrixaban varía de 3 nM a 1,1 μM .

55 La Figura 3 muestra la inhibición sensible a la dosis de trombosis por una combinación de concentraciones crecientes del compuesto A con una concentración fija de betrixaban tras la perfusión de sangra humana completa sobre superficie recubierta de colágeno.

La Figura 4 muestra la inhibición combinada de la generación de trombina mediada por plaquetas por la combinación de la inhibición del receptor de P2Y₁₂ plaquetario por el compuesto A y la coagulación por un inhibidor del factor Xa, betrixaban.

60 La Figura 5 muestra el efecto inhibidor combinado de un inhibidor del factor XI de la coagulación (un anticuerpo anti-factor XI) y el compuesto A sobre la formación de trombos de plaquetas en condiciones en las que cualquier único agente solo no mostró inhibición.

65 La Figura 6 muestra el efecto inhibidor combinado del compuesto A y un inhibidor del factor XI de la coagulación (anticuerpo anti-factor XI) sobre la formación de trombos de plaquetas sobre una superficie de colágeno:factor de tejido, mientras que el compuesto A solo o una combinación del compuesto A y betrixaban no mostró inhibición.

La Figura 7 muestra el efecto inhibitor combinado de concentraciones crecientes del compuesto A con un inhibidor directo de la trombina bivalirudina (12 µg/ml) sobre la formación de trombos bajo condiciones de cizallamiento arterial.

5 La Figura 8 muestra el efecto combinado del compuesto A y aspirina, en presencia de un inhibidor del factor Xa (5 µM de C921-78 (véase Betz A., Wong P.W., Sinha U. Inhibition of factor Xa by a peptidyl-alpha-ketotiazole involves 2 steps: evidence for a stabilizing conformational change. Biochemistry 1999; 38: 14582-14591)) sobre la inhibición del procedimiento trombótico en un ensayo en cámara de perfusión de sangre completa.

10 La Figura 9 muestra el efecto combinado de la inhibición de P2Y₁₂ por el compuesto A e inhibición de receptores de TP por ifetroban en presencia de un inhibidor del factor Xa (5 µM de C921-78) sobre la inhibición del procedimiento trombótico en un ensayo en cámara de perfusión de sangre completa.

15 Las Figuras 10-13 muestran el efecto del compuesto A en un modelo de microscopía intravital. La Figura 10 muestra que el compuesto A retrasa el tiempo para la aparición del primer trombo en el modelo de microscopía intravital. La Figura 11 muestra la correlación farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) del compuesto A en retrasar el tiempo para la aparición del primer trombo. La Figura 12 muestra que el compuesto A inhibe la oclusión vascular. La Figura 13 muestra la correlación PK/PD del compuesto A en inhibir la oclusión vascular.

20 Las Figuras 14-17 muestran el efecto de una combinación del compuesto A y betrixaban en el mismo modelo de microscopía intravital. Las Figuras 14 y 15 muestran que la combinación de dosis no eficaces del compuesto A y betrixaban prolonga significativamente el tiempo para la aparición del primer trombo. Las Figuras 16 y 17 muestran que la combinación de dosis no eficaces del compuesto A y betrixaban inhibe significativamente la trombosis.

25 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en prevenir o tratar trombosis y afecciones relacionadas con la trombosis en un mamífero que comprenden una combinación del compuesto A con un agente co-administrado como se define en las reivindicaciones. Antes de describir la presente invención en más detalle se definen los siguientes términos.

30 I. Definiciones

35 Debe observarse que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Así, por ejemplo, referencia a "un vehículo farmacéuticamente aceptable" en una composición incluye dos o más vehículos farmacéuticamente aceptables, etc.

40 Debe observarse adicionalmente que la clasificación de ciertos agentes terapéuticos basados en su uso previsto o mecanismos de acción se basa en el conocimiento general de un experto en la materia y para fines de clasificación solo. Los mecanismos previstos no pretenden usarse como una limitación de los agentes terapéuticos, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Algunos agentes terapéuticos pueden actuar mediante dos o más mecanismos o pueden usarse para tratar dos o más afecciones. También debe entenderse que los agentes particulares facilitados en cada categoría son solo para ejemplos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

45 "Que comprende" pretende significar que las composiciones y procedimientos incluyen los elementos citados, pero no excluyen otros. "Que consiste esencialmente en" cuando se usa para definir composiciones y procedimientos debe significar excluir otros elementos de cualquier significancia esencial para la combinación para el uso previsto. Así, una composición que consiste esencialmente en los elementos como se define en el presente documento no excluiría contaminantes traza del procedimiento de aislamiento y purificación y vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como solución salina tamponada con fosfato, conservantes, y similares. "Que consiste en" debe significar excluir más de oligoelementos de otros componentes y etapas de procedimiento sustanciales para administrar las composiciones de la presente invención. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de la presente invención.

50 El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, tal como un mamífero, que incluye: 1) prevenir o proteger contra la enfermedad o afección, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos; 2) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener o suprimir el desarrollo de síntomas clínicos; y/o 3) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de síntomas clínicos.

60 Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se refiere al tratamiento profiláctico de un paciente en necesidad del mismo. El tratamiento profiláctico puede llevarse a cabo proporcionando una dosis apropiada de un agente terapéutico a un sujeto en riesgo de padecer una enfermedad, evitando así sustancialmente la aparición de la enfermedad.

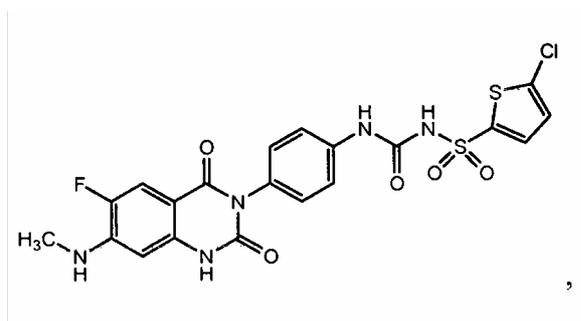
Se entenderá por aquellos expertos en la materia que en la medicina humana no siempre es posible distinguir entre “prevenir” y “suprimir” ya que el evento o eventos inductores definitivos pueden ser desconocidos, latentes, o el paciente no se averigua hasta bien después de la aparición del evento o eventos. Por tanto, como se usa en el presente documento, el término “profilaxis” está previsto como un elemento de “tratamiento” que engloba tanto “prevenir” como “suprimir” como se define en el presente documento. El término “protección”, como se usa en el presente documento, pretende incluir “profilaxis”.

El término “mamífero” incluye, sin limitación, seres humanos, monos, conejos, ratones, animales domésticos tales como perros y gatos, animales de granja tales como vacas, caballos o cerdos, y animales de laboratorio.

El término “afección” se refiere a un estado de enfermedad contra el que están siendo usados los procedimientos y composiciones de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, “trombosis y afecciones relacionadas con la trombosis” pueden ser cualesquiera de las siguientes: cualquier trombosis, particularmente una indicación trombótica dependiente de plaquetas, que incluye infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolia, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica, complicaciones trombóticas y reestenóticas tras procedimientos invasivos, por ejemplo, angioplastia, endarterectomía carotídea, cirugía después de IDAV (injerto de derivación de las arterias coronarias), cirugía de injerto vascular, colocaciones de prótesis endovasculares e inserción de dispositivos y prótesis endovasculares, y estados hipercoagulables relacionados con predisposición genética o cánceres.

“[4-(6-Fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea” o el “compuesto A” pretenden referirse al compuesto que tiene la siguiente estructura:



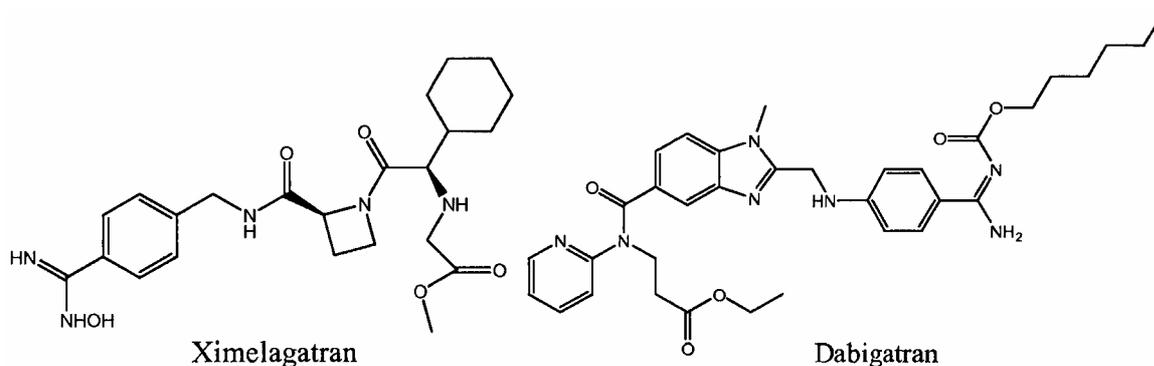
y sus tautómeros.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad del compuesto A o el agente co-administrado de la presente invención que es eficaz para tratar una enfermedad o afección diana cuando se administran en combinación. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de la combinación específica, el sujeto y condición de enfermedad que está tratándose, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la condición de enfermedad, la pauta de dosificación a seguir, momento preciso de la administración, el modo de administración y similares, todos los cuales pueden determinarse fácilmente por un experto habitual en la materia.

En algunas realizaciones se contempla que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto A o el agente co-administrado en la combinación pueda ser inferior a su cantidad eficaz respectiva cuando se usa como un único agente. En este caso, la cantidad terapéuticamente eficaz se denomina “dosificación subterapéutica”. Así, el término “dosificación subterapéutica” pretende significar una dosificación que es inferior a la dosificación óptima para un agente terapéutico cuando se usa como agente único, pero cuando se usa en las combinaciones descritas en el presente documento, proporciona un resultado terapéutico.

“Agente anticoagulantes” o “anticoagulantes” son agentes que previenen la formación de coágulos en la sangre. Ejemplos de agentes anticoagulantes incluyen inhibidores específicos de la trombina, factor IXa, factor Xa, factor XI, factor XIa, factor XIIa o factor VIIa, heparina y derivados, antagonistas de la vitamina K y anticuerpos anti-factor de tejido, además de inhibidores de P-selectina y PSGL-1. Ejemplos de inhibidores específicos de la trombina incluyen hirudina, bivalirudina (Angiomax®), argatroban, ximelagatran (Exanta®, véase la estructura más adelante), dabigatran (véase la estructura más adelante), AZD0837 (que se estudia en el ensayo clínico Un estudio controlado, aleatorizado, paralelo, multicéntrico y de factibilidad del inhibidor directo de la trombina oral, AZD0837, administrado como formulación de liberación prolongada, en la prevención de accidente cerebrovascular y eventos embólicos sistólicos en pacientes con fibrilación auricular, que son apropiados para, pero incapaces/reticentes a tomar terapia de VKA con el identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00623779), RB2006 (un aptámero de ácidos nucleicos

monocatenario, por Regado Biosciences, Durham, NC, como se describe en Dyke, C.K. y col., First-in-Human Experience of an Antidote-Controlled Anticoagulant Using RNA Aptamer Technology, *Circulation* 2006;114:2490-2497) y lepirudina (Refludan®). Ejemplos de heparina y derivados incluyen heparina no fraccionada (UFH), heparina de bajo peso molecular (LMWH), tal como enoxaparina (Lovenox®), dalteparina (Fragmin®) y danaparoides (Orgaran®); y pentasacárido sintético tal como fondaparinux (Arixtra®), idraparinux e idraparinux biotinilado. Ejemplos de antagonistas de la vitamina K incluyen warfarina (Coumadin®), fenocumarol, acenocumarol (Sintrom®), clorindiona, dicumarol, difenadiona, biscumacetato de etilo, fenprocumon, fenindiona y tiocloamarol.



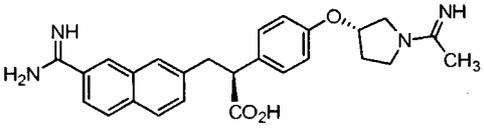
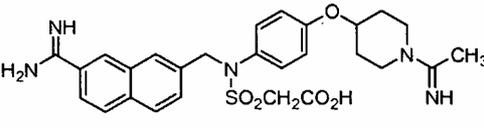
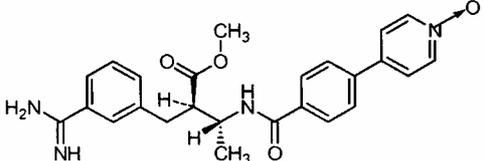
El término “inhibidores del factor Xa” se refiere a compuestos que pueden inhibir la actividad del factor Xa de coagulación de catalizar la conversión de protrombina en trombina *in vitro* y/o *in vivo*. El factor Xa es una enzima en la ruta de la coagulación, y es el componente activo en el complejo de protrombinasa que cataliza la conversión de protrombina en trombina. La trombina es responsable de convertir fibrinógeno en fibrina, y conduce a la formación de coágulo de sangre. Así, la inhibición de factor Xa se considera que es una estrategia eficaz para tratar y prevenir enfermedad(es) trombotica(s). Un inhibidor del factor Xa preferido inhibe la formación de trombina tanto *in vitro* como *in vivo*. Un inhibidor del factor Xa más preferido muestra eficacia anticoagulante *in vivo*. El término “inhibidor específico del factor Xa” pretende referirse a inhibidores del factor Xa que presentan actividades inhibitorias sustancialmente mayores contra el factor Xa que contra otras enzimas o receptores del mismo mamífero. Preferentemente, un inhibidor específico del factor Xa no tiene actividad inhibitoria conocida significativa contra otras enzimas o receptores en el mismo sistema de mamífero a sus concentraciones terapéuticamente eficaces.

Ejemplos de inhibidores del factor Xa conocidos incluyen, sin limitación, fondaparinux, idraparinux, idraparinux biotinilado, enoxaparina, fragmina, NAP-5, rNAPc2, inhibidor de la ruta del factor de tejido, LY517717 (por Eli Lilly & Co., Indianapolis, Indiana, EE.UU., que tiene la estructura de *N*-{(1*R*)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-feniletil]-1*H*-indol-6-carboxamida, como se describe en, por ejemplo, A Phase II Study of the Oral Factor Xa Inhibitor LY517717 for the Prevention of Venous Thromboembolism after Hip or Knee Replacement, Agnelli G. y col., *J. Thromb. Haemost.* 2007, 5(4):746-53, estudiado en ensayos clínicos, tales como Una comparación del anticoagulante oral difumarato de LY517717 con enoxaparina subcutánea para la prevención de los eventos tromboembólicos venosos (ETV) cirugía después de reemplazo total de cadera (RTC) y después de reemplazo total de cadera rodilla (RTR), con identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00074828), YM-150 (como se describe en, por ejemplo, Eriksson, B.I. y col., *J. Thromb. Haemost.* 2007, 5:1660-65, y estudiado en ensayos clínicos tales como Inhibidor directo del factor Xa YM 150 para la prevención de tromboembolia venosa en pacientes que se someten a reemplazo total de cadera electivo. Un estudio de doble ciego, paralelo y de hallazgo de dosis en comparación con enoxaparina de etiqueta abierta con identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00353678), Daiichi DU-176b (como se describe en, por ejemplo, E. Hylek, DU-176b, An Oral, Direct Factor Xa Antagonist, *Current Opinion in Investigational Drugs* 2007 8:778-783 y se estudia en ensayos clínicos tales como Un estudio de fase de IIb, aleatorizado, de grupos paralelos, de doble ciego, con doble simulación, multicéntrico, multinacional y de múltiples dosis de DU-176b en comparación con dalteparina en pacientes que se someten a reemplazo total de cadera unilateral electivo con identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00398216), betrixaban (como se describe más adelante) y los compuestos enumerados en la Tabla 1, y derivados de los mismos.

Tabla 1

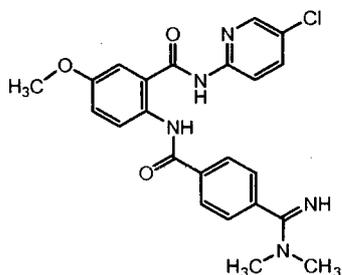
Estructura	Nombre químico	
	<p>(5<i>S</i>)-5-cloro-<i>N</i>-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida</p>	<p>Rivaroxaban, como se describe en, por ejemplo, Turpie, A.G., y col., <i>J. Thromb. Haemost.</i> 2005, 3(11):2479-86</p>

	<p>1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida</p>	<p>Apixaban</p>
	<p>1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-N-(4-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida</p>	<p>Razaxaban</p>
	<p>(E)-2-(5-clorotiofen-2-il)-N-((S)-1-((S)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida</p>	
	<p>(<i>R</i>)-N-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-feniletil)-1H-indol-6-carboxamida</p>	<p>Como se describe en, por ejemplo, Agnelli, G. y col., J. Thromb. Haemost. 2007 5(4):746-53</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>R</i>)-N1-(4-clorofenil)-N2-(2-fluoro-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida</p>	<p>Como se describe en, por ejemplo, Pipeline Insight: Antithrombotics - Reaching the Untreated Prophylaxis Market, 2007</p>

	<p>ácido (S)-3-(7-carbamimidonaphthalen-2-yl)-2-(4-((S)-1-(1-iminoetil)pirrolidin-3-iloxi)fenil)propanoico</p>	<p>Como se describe en, por ejemplo, Herbert, J.M. y col., J Pharmacol Exp Ther. 1996 276(3):1030-8</p>
	<p>ácido 2-(N-((7-carbamimidonaphthalen-2-yl)metil)-N-(4-(1-(1-iminoetil)piperidin-4-iloxi)fenil)sulfamoil)acético</p>	<p>Como se describe en, por ejemplo, Taniuchi, Y. y col., Thromb Haemost. 1998 79(3):543-8</p>
	<p>(2R,3R)-2-(3-carbamimidobencil)-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo</p>	<p>Otamixaban</p>

El término “[2-({4-[(dimetilamino)iminometil]fenil}carbonilamino)-5-metoxifenil]-N-(5-cloro(2-piridil)carboxamida” pretende referirse al compuesto que tiene la siguiente estructura o tautómeros de la misma, que también se denomina en el presente documento betrixaban:

5



Betrixaban.

El betrixaban se describe en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. US2007/0112039, que reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 60/735.224 presentada el 8 de noviembre de 2005. El betrixaban es conocido por ser un inhibidor específico del factor Xa.

10

El término “inhibidores del factor XI” son compuestos que pueden inhibir el factor XI de coagulación. Tras la activación proteolítica, el factor XI se convierte en el factor XIa de enzima activa, que escinde el factor IX en factor IXa. Entonces, el factor IXa hidroliza el factor X al factor Xa, que inicia las reacciones de coagulación que conducen a la formación de coágulos de sangre como se ha descrito anteriormente. Un anticuerpo anti-factor XI es una proteína producida por una respuesta inmunitaria que se une específicamente al factor XI, así inhibe su actividad. Algunos anticuerpos anti-factor XI están comercialmente disponibles de, tales como Haematologic Technologies, Essex Junction, VT, EE.UU.

15

“Anticoagulantes inyectables” son agentes anticoagulantes que se administran a un mamífero mediante inyecciones. Ejemplos de anticoagulantes inyectables son heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular y pentasacáridos sintéticos.

20

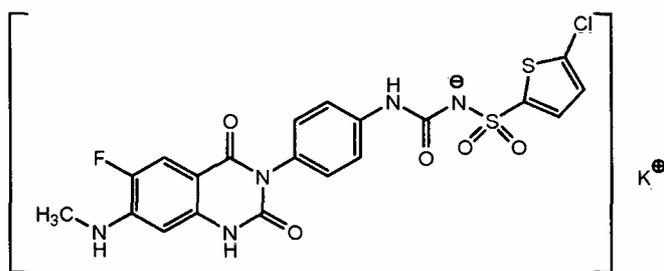
“Agentes antiplaquetarios” o “inhibidores de plaquetas” son agentes que bloquean la formación de coágulos de sangre, previniendo la agregación de plaquetas. Hay varias clases de agentes antiplaquetarios basándose en sus actividades, que incluyen, antagonistas de GP IIb/IIIa tales como abciximab (ReoPro®), eptifibatida (Integrilin®) y tirofiban (Aggrastat®); antagonistas de receptores de P2Y₁₂ tales como clopidogrel (Plavix®), ticlopidina (tidied®), cangrelor, ticagrelor y prasugrel; inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE III) tales como cilostazol (Pletal®),

25

dipiridamol (Persantine®) y Aggrenox® (aspirina/dipiridamol de liberación prolongada); inhibidores de tromboxano sintasa tales como furegrelato, ozagrel, ridogrel e isbogrel; antagonistas de receptores de tromboxano A2 (antagonista de TP) tales como ifetroban, ramatroban, terbogrel, ácido (3-{6-[(4-clorofenilsulfonyl)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il}propiónico (también conocido como Servier S 18886, por de Recherches Internationales Servier, Courbevoie, Francia); antagonistas de receptores de la trombina tales como SCH530348 (que tiene el nombre químico (1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-((E)-2-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)vinil)-1-metil-3-oxododecahidronafto[2,3-C]furan-6-ilcarbamato de etilo, por Schering Plough Corp., New Jersey, EE.UU., descrito en los documentos US20040192753A1 y US2004/0176418A1 y estudiado en ensayos clínicos, tales como Un estudio multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego y controlado por placebo para evaluar la seguridad de SCH 530348 en sujetos que se someten a intervención coronaria percutánea no emergente con identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00132912); inhibidores de P-selectina tales como ácido 2-(4-clorobencil)-3-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[H]quinolin-4-carboxílico (también conocido como PSI-697, por Wyeth, New Jersey, EE.UU.); y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ácido acetilsalicílico (Aspirin®), resveratrol, ibuprofeno (Advil®, Motrin®), naproxeno (Aleve®, Naprosyn®), sulindac (Clinoril®), indometacina (Indocin®), mefenamato, droxicam, diclofenac (Cataflam®, Voltaren®), sulfpirazona (Anturane®) y piroxicam (Feldene®). Entre los AINE se prefieren ácido acetilsalicílico (ASA), resveratrol y piroxicam. Algunos AINE inhiben tanto ciclooxigenasa-1 (cox-1) como ciclooxigenasa-2 (cox-2), tal como aspirina e ibuprofeno. Algunos inhiben selectivamente cox-1, tal como resveratrol, que es un inhibidor reversible de la cox-1 que solo inhibe débilmente cox-2. Los beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio, que se describen a continuación, también tienen un efecto inhibidor de plaquetas.

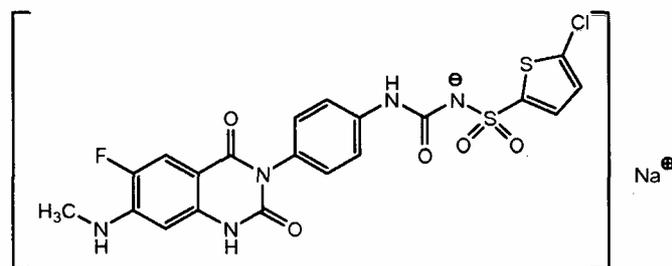
El término “sales farmacéuticamente aceptables” pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los agentes terapéuticos particulares descritos en el presente documento. Cuando los agentes terapéuticos descritos en la invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, tanto pura como en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio y cinc. Sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas que se producen naturalmente tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Cuando los agentes terapéuticos descritos en la invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, tanto puro como en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, además de las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico y metanosulfónico. También están incluidas sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galacturónicos y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., y col., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19). Ciertos agentes terapéuticos específicos contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten convertir los compuestos en tanto sales de adición de base como de ácido.

Ciertas formas de sal preferidas para el compuesto A se describen en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. US 2007/0123547 titulada “[4-(6-Halo-7-sustituido-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureas y formas y procedimientos relacionados con las mismas,” y presentada el 3 de noviembre de 2006, y reivindica prioridad de la solicitud provisional 60/733.650 presentada el 3 de noviembre de 2005. Preferentemente, el compuesto A forma una sal de potasio (fórmula I):



I,

o una sal de sodio (fórmula II):



II.

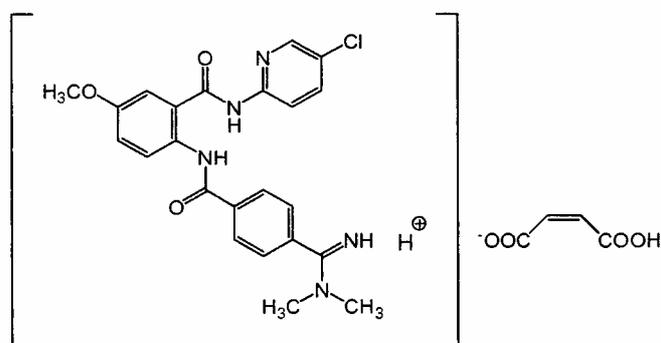
5

También se describen varias formas cristalinas o amorfas sólidas de la sal de potasio de fórmula I y la sal de sodio de fórmula II en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. US 2007/0123547. Algunas formas cristalinas sólidas preferidas de la sal de potasio de fórmula I tienen al menos una de las siguientes características: (1) un espectro de infrarrojos que comprende picos a aproximadamente 3389 cm^{-1} y aproximadamente 1698 cm^{-1} ; (2) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a aproximadamente $9,5$ y aproximadamente $25,5$ $^{\circ}2\theta$; y (3) una endoterma máxima de DSC a aproximadamente 246 $^{\circ}\text{C}$. Entre estas formas, algunas tienen un espectro de infrarrojos que comprende picos de absorción a aproximadamente 3559 , 3389 , 3324 , 1698 , 1623 , 1563 , 1510 , 1448 , 1431 , 1403 , 1383 , 1308 , 1269 , 1206 , 1174 , 1123 , 1091 , 1072 , 1030 , 987 , 939 , 909 , 871 , 842 , 787 , 780 , 769 , 747 , 718 , 701 , 690 y 667 cm^{-1} . Otras formas cristalinas sólidas preferidas de la sal de potasio de fórmula I tienen al menos una de las siguientes características: (1) un espectro de infrarrojos que comprende picos a aproximadamente 3327 cm^{-1} y aproximadamente 1630 cm^{-1} ; (2) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a aproximadamente $20,3$ y aproximadamente $25,1$ $^{\circ}2\theta$; y (3) una endoterma máxima de DSC a aproximadamente 293 $^{\circ}\text{C}$. Entre estas formas, algunas tienen un espectro de infrarrojos que comprende picos de absorción a aproximadamente 3584 , 3327 , 3189 , 2935 , 2257 , 2067 , 1979 , 1903 , 1703 , 1654 , 1630 , 1590 , 1557 , 1512 , 1444 , 1429 , 1406 ; 1375 , 1317 , 1346 , 1317 , 1288 , 1276 , 1243 , 1217 , 1182 , 1133 , 1182 , 1093 , 1072 , 1033 , 987 , 943 , 907 , 883 , 845 , 831 , 805 , 776 , 727 , 694 y 674 cm^{-1} . Algunas formas amorfas preferidas de la sal de sodio de fórmula II tienen al menos una de las siguientes características: (1) un espectro de infrarrojos que comprende picos a aproximadamente 3360 , 1711 , 1632 , 1512 , 1227 , 1133 y 770 cm^{-1} ; y (2) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico ancho sustancialmente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 $^{\circ}2\theta$. Entre esas formas, algunas tienen un espectro de infrarrojos que comprende picos de absorción a aproximadamente 3360 , 1711 , 1632 , 1556 , 1512 , 1445 , 1407 , 1375 , 1309 , 1280 , 1227 , 1133 , 1092 , 1032 , 987 , 905 , 781 , 770 y 691 cm^{-1} .

25

Ciertas formas de sal preferidas para betrixaban se desvelan en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. US2007/0112039. En particular, la solicitud desvela que betrixaban forma una sal con un ácido. El ácido se selecciona preferentemente del grupo que consiste en clorhídrico, láctico, maleico, fenoxiacético, propiónico, succínico, adípico, ascórbico, canfórico, glucónico, fósfico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fumárico, glicólico, naftaleno-1,5-disulfónico, gentísico y bencenosulfónico. Preferentemente, el ácido se selecciona del grupo que consiste en clorhídrico, láctico, maleico, fenoxiacético, propiónico y succínico. Lo más preferentemente, el ácido es ácido maleico, que forma la sal de maleato de betrixaban. Una realización de la sal de maleato de betrixaban existe como fórmula III

35



III.

Adicionalmente, la sal de fórmula III puede existir en un polimorfo cristalino como se desvela en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. US2007/0112039. Una forma de polimorfo cristalino de fórmula III presenta un patrón

40

de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos cuatro y preferentemente ocho de las siguientes localizaciones de pico características 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 2θ . En una forma de polimorfo cristalino más preferido, el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene localizaciones de pico características 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 2θ .

Las formas neutras de los agentes terapéuticos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el agente terapéutico parental en la manera convencional. La forma parental del agente terapéutico se diferencia de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a la forma parental para los fines de la presente invención.

Además de las formas de sal, ciertos agentes terapéuticos están en una forma de profármaco. Los profármacos de los agentes terapéuticos son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto que tiene actividades terapéuticas. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en el compuesto activo por procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en el compuesto activo descrito en la invención cuando se disponen en un depósito de parche transdérmico con una enzima adecuada o reactivo químico.

Ciertos agentes terapéuticos descritos en la invención pueden existir en formas no solvatadas, además de formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y pretenden estar englobadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos agentes terapéuticos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

"Vehículos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier diluyente, excipiente o vehículo que pueda usarse en las composiciones de la invención. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo. Se seleccionan preferentemente con respecto a la forma prevista de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y de acuerdo con prácticas farmacéuticas convencionales.

II. Descripción detallada de las realizaciones

a. Procedimientos de tratamiento

La presente invención proporciona composiciones novedosas para su uso en el tratamiento de una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los siguientes agentes terapéuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

(2) un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un anticoagulante, un agente antiplaquetario, o combinaciones de los mismos, como se define en las reivindicaciones.

En un aspecto, la invención proporciona composiciones novedosas para su uso en prevenir o tratar trombosis y/o una afección relacionada con la trombosis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los dos siguientes agentes terapéuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

(2) un agente anticoagulante, como se define en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, el agente anticoagulante es un inhibidor del factor Xa. En algunas realizaciones, el inhibidor del factor Xa es un inhibidor específico del factor Xa.

En algunas realizaciones, el inhibidor del factor Xa es YM-150, Daiichi DU-176b, LY517717, o un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

En algunas realizaciones, el inhibidor del factor Xa es rivaroxaban.

En algunas realizaciones, el inhibidor específico del factor Xa es betrixaban, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En todavía algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de betrixaban es la sal de maleato.

5 En otras realizaciones, el agente anticoagulante está seleccionado del grupo que consiste en inhibidores específicos de la trombina, factor IXa, factor XI, factor XIa o factor VIIa. En algunas realizaciones, el agente anticoagulante está seleccionado del grupo que consiste en bivalirudina, argatroban, lepirudina, warfarina, ximelagatran, AZD0837, RB2006, dabigatran y fenocumarol.

10 En otras realizaciones más, el agente anticoagulante es un agente anticoagulante inyectable. En algunas realizaciones, el agente anticoagulante está seleccionado del grupo que consiste en pentasacáridos sintéticos y heparina de bajo peso molecular. En algunas realizaciones, el agente anticoagulante está seleccionado del grupo que consiste en fondaparinux, danaparoides, enoxaparina, dalteparina y heparina no fraccionada.

15 En otras realizaciones, el agente anticoagulante es un anticuerpo anti-factor XI. En otras realizaciones más, el agente anticoagulante es bivalirudina.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento de una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los dos siguientes agentes terapéuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

25 (2) otro agente antiplaquetario, como se define en las reivindicaciones.

30 En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario es un antagonista del receptor de TP. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de TP es ifetroban. En otras realizaciones, el agente antiplaquetario es un inhibidor de ciclooxigenasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de ciclooxigenasa es ácido acetilsalicílico. En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario es un inhibidor reversible de ciclooxigenasa-1. En algunas realizaciones, el inhibidor reversible de ciclooxigenasa-1 es resveratrol.

35 En algunas realizaciones, el otro agente antiplaquetario está seleccionado del grupo que consiste en abciximab, eptifibatida, tirofiban, dipiridamol, aggrenox, cilostazol, isbogrel, furegrelato y ozagrel.

En algunas realizaciones, al menos uno de los agentes terapéuticos se administra en una dosificación subterapéutica.

40 En algunas realizaciones, ambos de los agentes terapéuticos se administran en dosificaciones subterapéuticas.

En algunas realizaciones, los dos agentes terapéuticos se administran simultáneamente.

45 En algunas realizaciones, los dos agentes terapéuticos se administran secuencialmente.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona una composición para su uso en prevenir o tratar trombosis y/o una afección relacionada con la trombosis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los tres siguientes agentes terapéuticos:

50 (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

(2) otro agente antiplaquetario; y

55 (3) un agente anticoagulante.

60 En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario es un inhibidor de ciclooxigenasa. En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario es ácido acetilsalicílico. En otras realizaciones, el agente antiplaquetario es un antagonista del receptor de TP. En algunas realizaciones, es ifetroban. En algunas realizaciones, el agente anticoagulante es un inhibidor del factor Xa. En algunas realizaciones, es betrixaban.

En algunas realizaciones, al menos uno de los agentes terapéuticos se administra en una dosificación subterapéutica. En algunas realizaciones, todos los agentes terapéuticos se administran en dosificaciones subterapéuticas.

65 En algunas realizaciones, los tres agentes terapéuticos se administran simultáneamente. En algunas realizaciones,

los tres agentes terapéuticos se administran secuencialmente.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea es la sal de potasio.

5 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea es la sal de sodio.

10 En algunas realizaciones, la afección relacionada con la trombosis está seleccionada del grupo que consiste en infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolia, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica, complicaciones trombóticas y reestenóticas tras procedimientos invasivos resultantes de angioplastia, endarterectomía carotídea, cirugía después de IDAV (injerto de derivación de las arterias coronarias), cirugía de injerto vascular, colocaciones de prótesis endovasculares e inserción de dispositivos y prótesis endovasculares.

b. Composiciones farmacéuticas

20 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable, [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, y combinaciones de los mismos, como se define en las reivindicaciones.

25 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los dos siguientes agentes terapéuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

30 (2) un agente anticoagulante;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En algunas realizaciones, el agente anticoagulante es un inhibidor del factor Xa.

En algunas realizaciones, el inhibidor del factor Xa es un inhibidor específico del factor Xa.

40 En algunas realizaciones, el inhibidor del factor Xa es YM-150, Daiichi DU-176b, LY517717, o un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

En algunas realizaciones, el inhibidor del factor Xa es rivaroxaban.

45 En algunas realizaciones, el inhibidor específico del factor Xa es betrixaban, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En todavía algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de betrixaban es la sal de maleato.

En otras realizaciones, el anticoagulante está seleccionado del grupo que consiste en inhibidores específicos de la trombina, factor IXa, factor XI, factor XIa o factor VIIa. En algunas realizaciones, el agente anticoagulante está seleccionado del grupo que consiste en bivalirudina, argatroban, lepirudina, warfarina y fenocumarol.

50 En otras realizaciones, el agente anticoagulante es un agente anticoagulante inyectable.

En algunas realizaciones, el agente anticoagulante está seleccionado del grupo que consiste en pentasacáridos sintéticos y heparina de bajo peso molecular.

55 En algunas realizaciones, el agente anticoagulante está seleccionado del grupo que consiste en fondaparinux, danaparoido, enoxaparina, dalteparina y heparina no fraccionada.

60 En otras realizaciones, el agente anticoagulante es un inhibidor del factor XI. En algunas realizaciones, el inhibidor del factor XI es un anticuerpo anti-factor XI.

En otras realizaciones más, el agente anticoagulante es bivalirudina.

En todavía algunas realizaciones, el anticoagulante es ximelagatran, AZD0837 o dabigatran.

65 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los dos siguientes agentes

terapéuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

5

(2) otro agente antiplaquetario;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario es un antagonista del receptor de TP. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de TP es ifetroban.

15 En otras realizaciones, el agente antiplaquetario es un inhibidor de ciclooxigenasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de ciclooxigenasa es ácido acetilsalicílico. En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario es un inhibidor reversible de la cox-1. En algunas realizaciones, el inhibidor reversible de la cox-1 es resveratrol.

En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario está seleccionado del grupo que consiste en abciximab, eptifibatida, tirofiban, dipiridamol, aggrenox, cilostazol, isbogrel, furegrelato y ozagrel.

20 En otro aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y los tres siguientes agentes terapéuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

25

(2) otro agente antiplaquetario; y

(3) un agente anticoagulante.

30 En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario es un inhibidor de ciclooxigenasa. En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario es ácido acetilsalicílico. En otras realizaciones, el agente antiplaquetario es un antagonista del receptor de TP. En algunas realizaciones, es ifetroban. En algunas realizaciones, el agente anticoagulante es un inhibidor del factor Xa. En algunas realizaciones, es brixaban.

35 En algunas realizaciones, al menos uno de los agentes terapéuticos está presente en una dosificación subterapéutica.

En algunas realizaciones, todos los agentes terapéuticos están presentes en dosificaciones subterapéuticas.

40 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea es la sal de potasio.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea es la sal de sodio.

45

c. Kit

La presente invención también desvela kits novedosos que comprenden

50 (1) un primer recipiente, en el que dicho primer recipiente contiene [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

(2) un segundo recipiente, en el que dicho segundo recipiente contiene un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, y una combinación de los mismos.

55

En un aspecto, la invención proporciona un kit que comprende:

(1) un primer recipiente, en el que dicho primer recipiente contiene [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

60

(2) un segundo recipiente, en el que dicho segundo recipiente contiene un agente anticoagulante.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un kit que comprende:

65 (1) un primer recipiente, en el que dicho primer recipiente contiene [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

(2) un segundo recipiente, en el que dicho segundo recipiente contiene otro agente antiplaquetario.

5 En algunas realizaciones, al menos uno de los agentes terapéuticos está presente en una dosificación subterapéutica.

En algunas realizaciones, ambos de los agentes terapéuticos están presentes en dosificaciones subterapéuticas.

10 En algunas realizaciones, el kit comprende además un prospecto que establece que los dos agentes terapéuticos pueden usarse juntos.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un kit que comprende:

15 (1) un primer recipiente, en el que dicho primer recipiente contiene [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

(2) un segundo recipiente, en el que dicho segundo recipiente contiene un agente anticoagulante; y

20 (3) un tercer recipiente, en el que dicho tercer recipiente contiene otro agente antiplaquetario.

En algunas realizaciones, el primer recipiente contiene sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

25 En algunas realizaciones, el primer recipiente contiene sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

En algunas realizaciones, el segundo recipiente contiene betrixaban, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En todavía algunas realizaciones, el segundo recipiente contiene sal de maleato de betrixaban.

III. Terapia de combinación

35 Se contempla que una combinación del compuesto A con un inhibidor del factor Xa, tal como betrixaban, producirá efecto antitrombótico adicional con respecto a los dos agentes solos. El Ejemplo 3 muestra que la adición de concentraciones variables de betrixaban a 1,1 μ M del compuesto A proporcionó inhibición adicional de la trombosis de una manera sensible a la dosis en un ensayo en cámara de perfusión. Similarmente, como se muestra para el Ejemplo 4, la adición de cantidad variable del compuesto A a una cantidad fija de betrixaban también produjo inhibición adicional de la formación de trombosis de una manera sensible a la dosis. Se obtuvieron resultados aditivos similares en un ensayo de generación de trombina iniciado por plaquetas como se muestra en el Ejemplo 5, en el que la combinación del compuesto A y betrixaban proporcionó mayor inhibición que cualquier compuesto solo.

45 Los inhibidores de otras enzimas de coagulación, tales como inhibidores del factor XI o inhibidores directos de la trombina, también pueden combinarse con el compuesto A para lograr eficacia antitrombótica mejorada. El Ejemplo 6 ilustra que la combinación de un anticuerpo de factor XI con el compuesto A pudo inhibir la formación de trombos en condiciones de ensayo en las que ni el compuesto A ni el anticuerpo para el factor XI solo fueron capaces de producir inhibición detectable de la formación de trombos. El Ejemplo 7 ilustra que la combinación del compuesto A con un anticuerpo para el factor XI produjo más inhibición de la formación de trombos que el compuesto A solo o una combinación del compuesto A y betrixaban en un ensayo de perfusión. El Ejemplo 8 ilustra el efecto antitrombótico combinado observado cuando el compuesto A se combina con un inhibidor directo de la trombina, tal como bivalirudina (Angiomax®).

50 No solo puede el compuesto A proporcionar beneficio antitrombótico aditivo con un agente anticoagulante, también se contempla que el compuesto A, un agente antiplaquetario que actúa mediante el antagonismo de P2Y₁₂, pueda combinarse con otras clases de agentes antiplaquetarios para producir beneficio antitrombótico adicional. Como se muestra en los Ejemplos 9 y 10, se obtuvo beneficio antitrombótico adicional cuando el compuesto A se combinó con tanto un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como ácido acetilsalicílico (Ejemplo 9), como un antagonista de TP, tal como ifetroban (Ejemplo 10), en presencia de un inhibidor del factor Xa.

60 Se contempla que el procedimiento de tratamiento usando una combinación del compuesto A y un agente co-administrado no producirá interacción fármaco-fármaco no deseada u otros efectos secundarios adicionales con respecto a los agentes solos. Preferentemente, la combinación puede ofrecer una ventaja de eficacia y/o seguridad mejorada con respecto a los agentes solos, particularmente cuando se requieren dosificaciones más pequeñas para lograr un resultado terapéutico. En un caso tal, la cantidad terapéuticamente eficaz de los agentes en la terapia de combinación puede ser inferior a la cantidad eficaz u óptima necesaria cuando los agentes se usan solos. Se contempla que menores dosificaciones minimizarán los posibles efectos secundarios de un agente, conduciendo así

a perfil de seguridad mejorado. Así, la combinación permite preferentemente que uno de los agentes terapéuticos se use a una dosificación subterapéutica. Todavía más preferentemente, la combinación permite que ambos agentes terapéuticos se usen a dosificaciones subterapéuticas.

5 Similarmente, se contempla que el procedimiento de tratamiento usando una combinación del compuesto A, un agente anticoagulante y otro agente antiplaquetario no produzca interacción fármaco-fármaco no deseada u otros efectos secundarios adicionales con respecto al uso de cualquiera de los agentes solos. Preferentemente, la combinación de tres agentes puede ofrecer una ventaja de eficacia o seguridad con respecto al uso de cualquiera de los agentes solos. Más preferentemente, la combinación permite que uno de los agentes terapéuticos se use a
10 menores dosis que las que se requieren cuando el agente terapéutico se usa solo, es decir, a dosificaciones subterapéuticas. Todavía más preferentemente, la combinación permite que todos los agentes terapéuticos se usen a dosificaciones subterapéuticas.

El compuesto A y el agente co-administrado pueden formularse en dos composiciones farmacéuticas separadas.
15 Pueden administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden. Preferentemente, cuando se administran secuencialmente, los dos agentes se administran suficientemente estrechamente en el tiempo de manera que pueda proporcionarse el efecto terapéutico deseado. El compuesto A y el agente co-administrado también pueden formularse en una única composición farmacéutica. El compuesto A, un agente anticoagulante y otro agente antiplaquetario también pueden administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden.
20 Preferentemente, cuando se administran secuencialmente, los tres agentes se administran suficientemente estrechamente en el tiempo de manera que pueda proporcionarse el efecto terapéutico deseado. También pueden formularse en una única composición farmacéutica o cualesquiera dos de ellos pueden formularse en una única composición farmacéutica.

25 Cualquiera de las formas de dosificación anteriores que contienen cantidades eficaces está dentro de los límites de la experimentación rutinaria y dentro del alcance de la invención. Una dosis terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la vía de administración y forma de dosificación. La combinación preferida de la invención es una formulación que presenta un alto índice terapéutico. El índice terapéutico es la relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos que puede expresarse como la relación entre DL₅₀ y DE₅₀. La DL₅₀ es la dosis letal para el 50 % de la población y la DE₅₀ es la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población. La DL₅₀ y la DE₅₀ se determinan mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos de células animales o animales experimentales. Las terapias de combinación de la presente invención pueden administrarse una vez o varias veces
30 diariamente y otras pautas de dosificación también pueden ser útiles. Preferentemente, las terapias de combinación de la presente invención se administran en una única dosis diaria, o se administran dos, tres o cuatro veces al día. Más preferentemente, las terapias de combinación de la presente invención se administran una vez o dos veces al día.

Normalmente, aproximadamente 0,5 a 500 mg del compuesto A, o una sal o mezcla de sales del compuesto A, se combinan con un vehículo, soporte, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizador, colorante, aroma, etc.,
40 fisiológicamente aceptable como se requiere por la práctica farmacéutica aceptada. En un aspecto, el compuesto A se formula en una formulación adecuada para administración intravenosa. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de la formulación intravenosa contiene de 1 a 50 mg del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la dosis unitaria contiene de 5 a 40 mg, 10 a 30 mg, 15 a 25 mg, 25 a 45 mg, o aproximadamente 20 mg, 30, 40 ó 50 mg del compuesto A o la sal.

45 En otro aspecto, el compuesto A se formula en una formulación adecuada para administración por vía oral. En algunas realizaciones, la composición se formula como una dosis unitaria que contiene de 1 a 800 mg, 20 a 200 mg, 50 a 150 mg, 10 a 50 mg o 20 a 40 mg del compuesto A o una sal. En algunas realizaciones, la composición está en una forma de dosis unitaria y contiene aproximadamente 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175 ó 200 mg del compuesto A o una sal.
50

Cuando el compuesto A y el agente co-administrado se formulan en una composición farmacéutica única, aproximadamente 0,5 a 500 mg del agente co-administrado pueden añadirse a la composición anterior. Preferentemente, cuando el compuesto A y el otro agente se formulan en una formulación intravenosa, el compuesto
55 A o una sal del mismo está presente en la cantidad de 1 a 50 mg, 5 a 40 mg, 10 a 30 mg, 15 a 25 mg, 25 a 45 mg, o aproximadamente 20 mg, 30, 40 ó 50 mg. Cuando el compuesto A y el otro agente se formulan en una formulación oral, el compuesto A o una sal está presente en la cantidad de 1 a 800 mg, 20 a 200 mg, 50 a 150 mg, 10 a 50 mg ó 20 a 40 mg o aproximadamente 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175 ó 200 mg. En combinaciones que contienen el compuesto A y betrixaban, cualesquiera de las dosis unitarias anteriores del compuesto A o una sal o mezcla de sales del compuesto A y aproximadamente 0,5 a 500 mg de betrixaban o una sal o mezcla de sales de betrixaban se combinan con un vehículo, soporte, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizador, colorante, aroma, etc., fisiológicamente aceptable como se requiere por la práctica farmacéutica aceptada. La cantidad del (de los) principio(s) activo(s) en estas composiciones es de forma que se obtenga una dosificación adecuada en el intervalo indicado.
60

65 Se contempla que una dosificación típica del compuesto A en las terapias de combinación oscile de

aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 11,4 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,85 mg/kg, e incluso más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1,43 mg/kg. En terapias de combinación que contienen el compuesto A y betrixaban se contempla que una dosificación típica de betrixaban oscile de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,0 mg/kg, y más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg, o de aproximadamente 0,4 mg/kg a aproximadamente 1,2 mg/kg, e incluso más preferentemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 1,0 mg/kg. Todavía más preferentemente, la dosificación de betrixaban en las combinaciones es inferior a 0,5 mg/kg.

Las dosificaciones típicas de los otros agentes co-administrados descritos en el presente documento cuando se usan como agente único son conocidas para un experto en la materia. Se contempla que las dosificaciones de estos agentes cuando se usan en combinación con el compuesto A no superen las dosificaciones máximas de los agentes individuales. Preferentemente, las dosificaciones en las terapias de combinación son inferiores a las máximas dosificaciones y más preferentemente las dosificaciones en las terapias de combinación son dosificaciones subterapéuticas. Se contempla que las dosificaciones puedan ajustarse para reflejar el beneficio mejorado conseguido por las terapias de combinación, que puede determinarse por un experto en la materia basándose en la información facilitada en el presente documento.

IV. Composición

La presente invención proporciona además una composición novedosa que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente anticoagulante u otro agente antiplaquetario, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se define en las reivindicaciones.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden fabricarse mediante procedimientos muy conocidos en la técnica tales como procedimientos de granulación, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización o emulsión convencionales, entre otros. Las composiciones pueden producirse en diversas formas, que incluyen gránulos, precipitados o partículas, polvos que incluyen polvos liofilizados, secados rotatoriamente o secados por pulverización, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o disoluciones. Las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de estos.

Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse como suspensiones o disoluciones líquidas usando un líquido estéril tal como aceite, agua, alcohol y combinaciones de los mismos. Tensioactivos, agentes de suspensión o emulsionantes farmacéuticamente adecuados pueden añadirse para administración oral o parenteral. Las suspensiones pueden incluir aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva. La preparación en suspensión también puede contener ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones en suspensión pueden incluir alcoholes tales como etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. Éteres tales como poli(etilenglicol), hidrocarburos del petróleo tales como aceite mineral y petrolato, y agua también pueden usarse en formulaciones en suspensión.

Las composiciones de la presente invención se formulan para administración farmacéutica a un mamífero, preferentemente un ser humano. Tales composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por vía oral, parenteralmente por spray de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal, o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral o intravenosamente. Las formulaciones de la invención pueden diseñarse como acción corta, liberación rápida, de acción prolongada, liberación sostenida. Todavía además, los compuestos pueden administrarse en un medio local en vez de sistémico, tal como administración (por ejemplo, inyección) como una formulación de liberación sostenida.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones.

Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de sólido farmacéuticamente aceptable, líquido, u otras formas de dosificación, también pueden usarse para los fines de formulación. Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección tal como mediante inyección en bolo o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede estar en ampollas o en recipientes de múltiples dosis.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral que incluye cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para una forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con emulsionantes y agentes de suspensión. Si se desea también pueden añadirse ciertos edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en forma de supositorios para administración rectal. Éstos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en una forma tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por administración tópica, que incluye enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La administración tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicamente transdérmicos. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspenso o disuelto en uno o más vehículos. Vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspensos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ésteres cetílicos, cera, alcohol cetílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril ajustada a pH o, preferentemente, como disoluciones en solución salina isotónica estéril ajustada a pH, tanto con como sin un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada, tal como petrolato.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros solubilizantes o dispersantes convencionales.

Además de las formas de dosificación descritas anteriormente, excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables y formas de dosificación son generalmente conocidos para aquellos expertos en la materia y están incluidos en la invención. Debe entenderse que una dosificación específica y pauta de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta, función renal y hepática del paciente, y el tiempo de administración, tasa de secreción, combinación de fármacos, criterio del médico práctico o veterinario y gravedad de la enfermedad particular que está tratándose. La cantidad de principios activos también dependerá del agente terapéutico combinado con el compuesto A.

V. Kit de partes

La invención desvela adicionalmente un kit o envase novedoso. En algunas realizaciones, el kit de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente que contiene el compuesto A o formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo; y (b) un segundo recipiente que contiene un agente anticoagulante u otro agente antiplaquetario. En otras realizaciones, el kit comprende: (a) un primer recipiente que contiene el compuesto A o formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo; (b) un segundo recipiente que contiene un agente anticoagulante y (c) un tercer recipiente que contiene otro agente antiplaquetario. En algunas realizaciones, el kit contiene además un prospecto que establece que los dos agentes farmacéuticos pueden usarse juntos para el tratamiento de una afección caracterizada por trombosis no deseada.

- El primer, segundo o tercer recipiente pueden ser una botella, frasco, vial, matraz, jeringuilla, tubo, bolsa o cualquier otro recipiente usado en la fabricación, almacenamiento o distribución de un producto farmacéutico. El prospecto puede ser una marca, etiqueta, marcador, o similares, que enumera información referente a la composición farmacéutica del kit. La información enumerada se determinará normalmente por la agencia reguladora que gobierna el área en el que se comercializa la composición farmacéutica, tal como la Agencia Estadounidense del Medicamento. Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que ha sido aprobada la composición farmacéutica. El prospecto puede estar hecho de cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en su interior o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible, tal como papel, cartón de papel con reverso adhesivo, lámina o plástico, y similares, sobre el que se ha impreso o aplicado la información deseada.

VI. Ejemplos

- 15 A menos que se establezca de otro modo, las abreviaturas usadas en toda la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

ACN = acetonitrilo
 PAF = principio activo farmacéutico
 ac. = acuosa
 Boc = terc-butoxilcarbonilo
 DCM = diclorometano
 DMSO = sulfóxido de dimetilo
 eq. = equivalente
 EtOH = etanol
 g = gramo
 HPLC = cromatografía líquida de alta resolución
 h = hora
 kg = kilogramo
 KOH = hidróxido potásico
 l = litro
 LDD = límite de detección
 M = molar
 Me = metilo
 MeO = metoxi
 MeOH = metanol
 mg = miligramo
 min = minuto
 ml = mililitro
 mm = milímetro
 N = normal
 ng = nanogramo
 nM = nanomolar
 RMN = resonancia magnética nuclear
 pg = picogramo
 pM = picomolar
 psi = libra por pulgada cuadrada
 s = segundo

THF = tetrahidrofurano

CCF = cromatografía en capa fina

API = agua para inyección

μM = micromolar

μg = microgramo

Z-gly-gly-arg-AMC = carbobenciloxi-glicina-glicina-arginina-4-aminometilcumarina

CV = control de vehículo

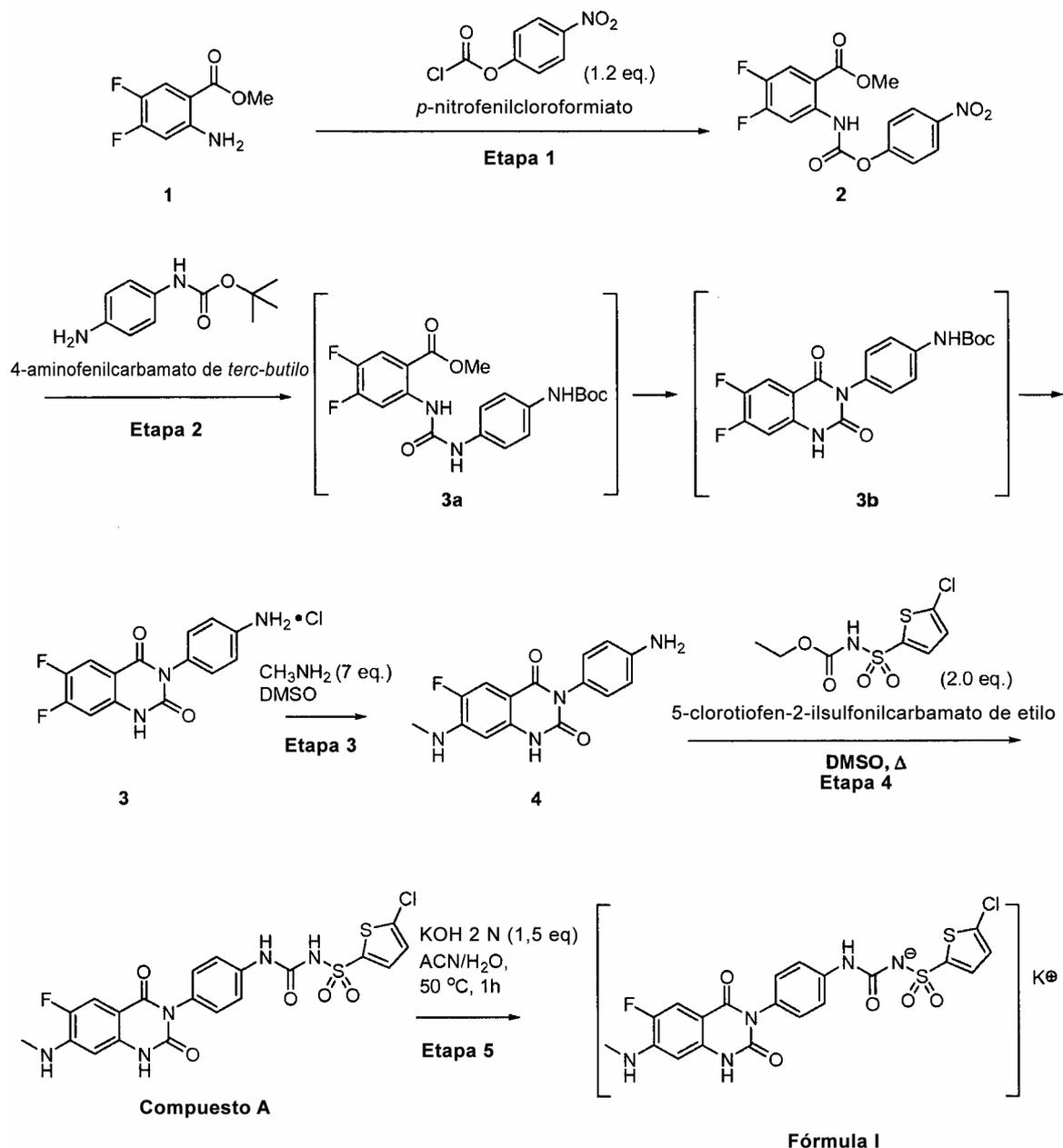
NS = No significativo

Ejemplo 1

Preparación del compuesto A y su sal de potasio de fórmula I

5

Esquema I



Etapa 1:

5 Se cargaron 2-amino-4,5-difluorobenzoato de metilo (1) (38 kg, 1,0 eq.) y diclorometano (560 kg, 8X, ACS > 99,5 %) a un reactor revestido con vidrio de 2000 l. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se cargó 4-nitrofenilcloroformiato (49,1 kg, 1,2 eq.) en el reactor de 200 l, seguido de diclorometano (185 kg) y el contenido se agitó durante 5 min. Después de presurizar el reactor de 200 l, la disolución de 4-nitrofenilcloroformiato se transfirió a un reactor de 2000 l que contenía disolución de diclorometano del compuesto 1. La mezcla de reacción se calentó a 40 ± 5 °C (reflujo) bajo purga de gas nitrógeno durante 3 h. El análisis representativo por CCF confirmó la completitud de la reacción (CCF en proceso, no quedó compuesto 1; 99:1 de CHCl₃-MeOH). La disolución se enfrió a 30 °C y se separaron 460 kg de diclorometano por destilación a vacío. El reactor de 2000 l se cargó con 520 kg de hexanos y el contenido del reactor se enfrió a 0 ± 5 °C y se agitó durante 4 h. El sólido obtenido se filtró a través de un filtro de succión de fibra de vidrio revestido con una hoja de filtro T-515 LF Typar y una hoja de papel de filtro Mel-Tuf 1149-12. La torta de filtración se lavó con 20 kg de hexanos y se secó a vacío a 35 °C hasta que se obtuvo peso constante. El producto seco se descargó (70,15 kg) con un rendimiento del 98 %. El producto 2 se confirmó por RMN ¹H y análisis por CCF.

Etapa 2:

20 Un reactor revestido con vidrio de 2000 l se cargó con el compuesto 2 (64,4 kg, 1,0 eq.), tetrahidrofurano anhidro (557 kg) y trietilamina (2,2 kg, 0,1 eq.). La línea de carga del reactor revestido con vidrio de 2000 l se aclaró con tetrahidrofurano (10 kg). El contenido del reactor se agitó durante 25 min, período durante el cual se obtuvo disolución completa. Un reactor de alta presión de 200 l se cargó con N-Boc-p-fenilendiamina (38 kg, 1,0 eq.), tetrahidrofurano (89 kg) y se agitó durante 30 min hasta que se obtuvo una disolución completa. El contenido del reactor de alta presión de 200 l se transfirió al reactor revestido con vidrio de 2000 l que contenía el compuesto 2 y luego se calentó a 65 ± 5 °C durante 2 h. La reacción se consideró completa por HPLC después de confirmar la desaparición del material de partida 2 cuando la cantidad del compuesto 2 que queda en la mezcla de reacción es < 1%.

30 El contenido del reactor revestido con vidrio de 2000 l se enfrió a 20 ± 5 °C y luego se cargó con metóxido de sodio (disolución al 25 % en metanol, 41,5 kg, 1,05 eq.) durante 20 min, mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. Las líneas de carga se aclararon con tetrahidrofurano (10 kg). El contenido se agitó a 25 ± 5 °C durante 4 h. El análisis de HPLC en proceso confirma la completitud de la reacción cuando la cantidad del compuesto 3a que queda en la mezcla de reacción es < 1 %. A esta mezcla de reacción se añadió agua de procedimiento filtrada (500 kg) y el contenido del reactor revestido con vidrio de 2000 l se destiló a vacío en un recipiente revestido con vidrio de 200 l limpio hasta que se destilaron 300 kg de disolvente. Los sólidos obtenidos se filtraron usando un filtro de succión revestido con vidrio y se lavó con agua filtrada del proceso hasta que el color del sólido 3b fue de blanco a grisáceo.

40 El reactor revestido con vidrio de 2000 l se cargó con torta de filtración del compuesto 3b húmedo, dioxano (340 kg) y el contenido se agitó durante 1 h. El sólido filtrable obtenido se filtró a través de un filtro de succión revestido con vidrio con una hoja de papel de filtro T-515 LF Typar. La torta sólida se secó con secador durante 2 h y luego se cargó con dioxano (200 kg) en el reactor revestido con vidrio de 2000 l. El contenido se agitó durante 10 min y luego se cargó con HCl 4 N en dioxano (914 kg) durante 3 h mientras que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 30 °C. La línea de carga se aclaró con dioxano adicional (10 kg) y el contenido del reactor se agitó durante 6 h a 25 ± 5 °C. La completitud de la reacción se monitorizó por HPLC para la conversión del compuesto 3b en el compuesto 3 (el compuesto 3b de muestra de control en proceso es < 1 % en la mezcla de reacción). El contenido del reactor se enfrió a 5 ± 5 °C durante 2 h y el sólido obtenido se filtró a través de un filtro de succión revestido con vidrio seguido de lavado con dioxano (50 kg). La torta de filtración se secó con secador con 8 ± 7 psi de nitrógeno durante 30 min y la pureza se analizó por HPLC. El sólido filtrado se secó a un peso constante en estufa de vacío a 45 °C durante 48 h. El compuesto 3 (65,8 kg, rendimiento real 110,6 %) se descargó y se analizó por RMN ¹H y HPLC. RMN ¹H (DMSO): δ 11,75 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H).

Etapa 3:

55 Un reactor de alta presión de 200 l se cargó con el compuesto 3 (18 kg, 1,0 eq.) y se presurizó con 100 ± 5 psi de nitrógeno. El nitrógeno del reactor se ventiló a través de la línea de ventilación atmosférica y se abrió la válvula del condensador. Entonces se cargó sulfóxido de dimetilo en el reactor (> 99,7 %, 105 kg) bajo atmósfera de argón. El contenido del reactor se agitó a 22 °C (19-25 °C) durante 15 min y luego se aplicó el máximo vacío alcanzable en el reactor de alta presión de 200 l y todas las válvulas se cerraron. Usando el vacío establecido, la metilamina (33 % en peso en etanol absoluto, 37,2 kg) se cargó al reactor de alta presión de 200 l a una tasa que mantuvo la temperatura interna a 25 ± 5 °C. Se mantuvo una atmósfera de nitrógeno sobre el reactivo durante la carga. Después de aclarar la línea de carga con sulfóxido de dimetilo (5 kg), la válvula del condensador del reactor de alta presión de 200 l se cerró y el contenido del reactor se calentó a 110 ± 5 °C. El contenido del reactor se agitó durante al menos 5 h a 110 ± 5 °C. La HPLC en proceso tomada después de 5 h 40 min mostró contenido del compuesto 3 del 0,09 %, que indica completitud de la reacción (la especificación en proceso requiere cantidad del compuesto 3 ≤ 1 %). El

contenido del reactor de alta presión de 200 l se enfrió a 25 ± 5 °C. Mientras que se enfriaba el reactor de 200 l, todas las válvulas de un reactor revestido con vidrio de 2000 l se cerraron y se cargó el agua filtrada de proceso (550 kg). El contenido del reactor de alta presión de 200 l se transfirió al reactor revestido con vidrio de 2000 l durante 15 min, seguido de aclarado de la línea de carga con agua filtrada de proceso (50 kg). El contenido del reactor revestido con vidrio de 2000 l se agitó durante 2 h a 5 ± 5 °C. Los sólidos filtrables obtenidos se filtraron sobre un filtro de succión revestido con vidrio provisto de un papel de filtro Mel-Tuf 1149-12 a vacío. La torta de filtración húmeda se descargó y se transfirió a bandejas de vacío previamente revestidas con película de fluorocarbono de Dupont (tipo 100A) y papel de horno especial (KAVON 992) y se transfirió a la secadora de bandejas del horno de vacío. La temperatura del horno se fijó a 55 °C y el compuesto 4 se secó durante 12 h a peso constante. El producto 4 se descargó (12,70 kg) con un rendimiento del 76,5 % (esperado 85-95 %). La HPLC muestra el 98,96 % de pureza y RMN ¹H confirmó la estructura para el compuesto 4. RMN ¹H (DMSO): δ 11,10 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,20 (d, 1H), 5,18 (d, 2H), 2,76 (d, 3H).

Etapa 4:

Un reactor de alta presión de 200 l se cargó con el compuesto 4 (20,7 kg, 1,0 eq.), 5-clorotiofen-2-ilsulfonilcarbamato de etilo (37,5 kg, 2,0 eq. > 95 %), sulfóxido de dimetilo (> 99 %, 75 kg) y se agitó durante 15 min. Se aplicó el máximo vacío alcanzable y el reactor de alta presión de 200 l se calentó a 65 ± 5 °C durante 15 h. El análisis de HPLC en proceso de la muestra representativa del reactor indicó < 0,9 % del compuesto 4 que quedaba en la mezcla de reacción (los criterios en proceso para la completitud de la reacción es compuesto 4 < 1 %). Un reactor de 800 l se cargó con agua filtrada de proceso (650 kg) y luego el contenido del reactor de alta presión de 200 l se transfirió al reactor de 800 l mientras que la temperatura interna se mantenía por debajo de 25 °C. El reactor de alta presión de 200 l se aclaró con sulfóxido de dimetilo (15 kg) que se transfirió al reactor de 800 l que luego se agitó durante 2 h a 5 ± 5 °C. El sólido formado se filtró a través de un filtro a un receptor revestido con vidrio de 200 l a vacío y la torta de filtración se aclaró con agua filtrada de proceso (60 kg). El análisis de HPLC de una muestra representativa de la torta húmeda mostró que la pureza del compuesto A era < 95 %, que indica que se necesitó trituración con diclorometano basándose en el control en proceso. El reactor revestido con vidrio de 800 l se cargó con el compuesto A húmedo, diclorometano (315 kg) y el contenido se agitó durante 3 h. El sólido se filtró a través de filtro de succión revestido con vidrio revestido con 1 hoja de filtro T515 LF TYPAR a vacío. La torta de filtración se lavó con diclorometano (50 kg) y la torta se secó con secador con 8 ± 7 psi de nitrógeno durante 15 min. La torta de filtración se transfirió a bandejas de vacío previamente revestidas con película de fluorocarbono de Dupont (tipo 100A) y luego se secaron en la secadora de bandejas del horno de vacío a 60 °C durante 12 h. El compuesto A secado se aisló (33,6 kg, rendimiento del 93 %) con pureza de HPLC del 93,5 % y 4,3 % de sulfonamida. La RMN ¹H confirmó la estructura para el compuesto A. RMN ¹H (DMSO): δ 11,20 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 2,78 (d, 3H).

Etapa 5:

Un reactor revestido con vidrio de 800 l se cargó con acetonitrilo (134 kg), agua de calidad API (156 kg) y el contenido se agitó durante 5 min. A éste se cargó luego el compuesto A (33,6 kg, 1,0 eq.) y la mezcla de reacción fue una suspensión en este momento. La suspensión se cargó con disolución acuosa (agua API, 35 kg) de hidróxido potásico (4,14 kg, 1,15 eq., > 85 %) a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de 30 °C. Las líneas de carga se aclararon con agua de calidad API (2 kg) y el contenido del reactor revestido con vidrio de 800 l se calentó a 50 ± 5 °C durante 1 h. Entonces, el contenido se filtró en caliente a través de un filtro de bolsa, luego un filtro pulidor de 0,2 μ de siete cartuchos para limpiar tambores de HDPE. El sistema de filtración en caliente se mantuvo fuera del procedimiento de filtración de manera que ningún material saliera de la disolución. La camisa del reactor revestido con vidrio de 800 l se enfrió a 25 ± 5 °C antes de aclarar el reactor revestido con vidrio de 800 l con una disolución premezclada de acetonitrilo (8,5 kg) y agua de calidad API (10 kg) a través del sistema de filtración en los tambores marcados como filtración en caliente del compuesto A. Usando el recipiente a presión el reactor revestido con vidrio de 800 l se aclaró con agua de calidad API (20 kg) seguido de acetona (20 kg), luego se secó con secador con nitrógeno (3 + 2 psi). La válvula del fondo del reactor revestido con vidrio de 800 l se cerró y se aplicaron 20 + 10 pulgadas de Hg de vacío, entonces el contenido de los tambores marcados como filtración en caliente del compuesto A se cargó al reactor. El contenido del reactor revestido con vidrio de 800 l se enfrió a 20 ± 5 °C y luego usando un filtro pulidor el reactor se cargó con metanol (373 kg, > 99 %) mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de 30 °C. El contenido del reactor revestido con vidrio de 800 l se enfrió a 15 ± 5 °C seguido de agitación del contenido durante 12 h a esta temperatura. Durante este tiempo, los sólidos filtrables se filtraron a través de un aparato de filtración limpio en un receptor revestido con vidrio de 200 l limpio seguido de presurización del reactor, aplicando 20 + 10 pulgadas de Hg de vacío sobre el filtro/receptor y se filtró el contenido. La torta de filtración se lavó con metanol (30 kg) y se secó con secador con 8 + 7 psi de nitrógeno durante 10 min. La temperatura de la secadora de bandejas del horno de vacío se fijó a 80 °C antes de cargar la torta húmeda de la sal de fórmula I. La torta de filtración húmeda se transfirió a las bandejas de vacío previamente revestidas con película de fluorocarbono de Dupont (tipo 100A) y el papel de horno especial (papel Kavon Mel Tuf) y se secó en la secadora de bandejas del horno de vacío a una temperatura del horno de 80 °C hasta un peso constante (peso constante se define como la lectura de la bandeja separada al menos 1 h que tiene el mismo peso dentro de + 50 g). Se analizó una muestra representativa (especificaciones de disolventes residuales para API) y mostró que los disolventes residuales cumplieron las especificaciones. El API final se sometió a equilibrio con agua (5-6 %) durante

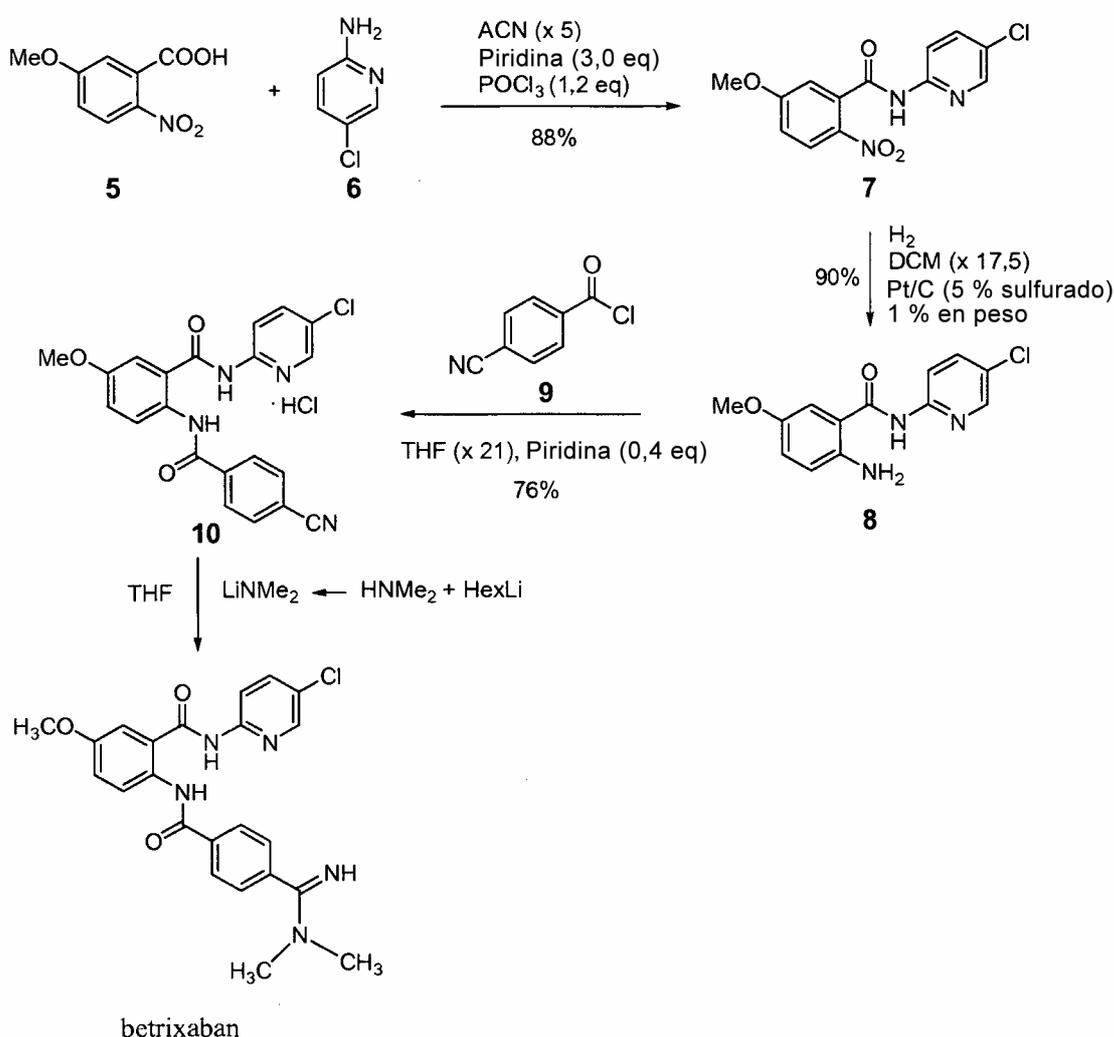
12 h con una bandeja de agua de calidad API presente, luego se giró minuciosamente y se dejó reposar durante 12 h adicionales y finalmente se sometió a análisis de agua por KF (Karl Fischer) (contenido de agua del 5,5 %). La sal de fórmula I se transfirió (21,80 kg, rendimiento del 60,6 %) a bolsas de polietileno reforzadas dobles y se guardó en contención secundaria. La HPLC mostró pureza del 99,7 % y RMN ¹H confirmó la estructura del compuesto A. RMN ¹H (DMSO): δ 11,14 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 2,78 (d, 3H).

Procedimientos de preparación adicionales y análisis del compuesto A y sus formas de sal se describen en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. US 2007/0123547, presentada el 3 de noviembre de 2006.

Ejemplo 2

Preparación de betrixaban

Esquema 2



Etapa 1:

20 Se cargaron ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (5) (25,0 kg, 1,0 eq.), 2-amino-5-cloropiridina (6) (16,3 kg, 1,0 eq.) y acetonitrilo (87,5 kg, 3,5 partes) a un reactor de acero dulce revestido con vidrio de 380 l. La mezcla de reacción se ajustó a 22 °C (19 a 25 °C) y se añadió piridina anhidra (30,0 kg, 3,0 eq.). La bomba y líneas se aclararon hacia delante con acetonitrilo (22,5 kg, 0,9 partes), y el contenido del reactor se ajustó a una temperatura de 19-22 °C. Se cargó oxocloruro fosforoso (23,3 kg, 1,20 eq.) al contenido del reactor mediante una bomba dosificadora, mientras que se mantenía una temperatura de 25 °C (22-28 °C). La bomba dosificadora y las líneas se aclararon hacia delante con acetonitrilo (12,5 kg, 0,5 partes), mientras que se mantenía la temperatura a 25 °C (22-28 °C). La mezcla de reacción normalmente viró de una suspensión a una disolución transparente después de la adición de

aproximadamente 1/3 del POCl_3 . Al final de la adición se volvió turbia. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C (22-28 °C) durante aprox. 1 h, momento en el que el análisis de HPLC confirmó la completitud de la reacción. La disolución se enfrió a 15 °C (12-18 °C) y se cargó agua potable (156,3 kg, 6,25 partes) lentamente mientras que se mantenía la temperatura de reacción entre 12 y 30 °C. La mezcla de reacción se ajustó entonces a 22 °C (19 a 25 °C) y se agitó durante aprox. 5 h hasta que cesó la exotermia. La formación de una suspensión se confirmó visualmente y el contenido del reactor se filtró sobre un filtro de succión a presión provisto de una tela de filtro. El reactor, bomba y líneas se lavaron hacia delante sobre el filtro de succión a presión con dos porciones de agua potable (62,5 kg, 2,5 partes cada una). El filtrado tuvo un valor de pH de 7. El producto (41,8 kg) se secó a vacío con una temperatura máxima del baño de agua (para calentar la camisa de la secadora) de 50 °C. Después de aprox. 12 h, el análisis de LDD en proceso indica un contenido de disolvente del 0,72 %. El producto 7 seco se descargó (34,4 kg) con rendimiento del 88,2 % y pureza del 99,1 % por HPLC.

Etapa 2:

A un reactor de Hastelloy de 780 l se cargaron el compuesto 7 (33 kg, 1,0 eq), 5 % de platino/carbono (sulfurado, 0,33 kg, 0,010 partes) y diclorometano (578 kg, 17,5 partes). La agitación se inició y contenido del reactor se ajustó a 22 °C (19 a 25 °C). El reactor se presurizó con aprox. 30 psi (207 kPa) de hidrógeno y la mezcla de reacción se calentó suavemente a 28 °C (25-31 °C). La hidrogenación del contenido del reactor se realizó bajo aprox. 30 psi (207 kPa) a 28 °C (25 a 31 °C; máximo 31 °C) hasta que la reacción se completó por HPLC. Después de 16,5 h, la reacción se consideró completa después de confirmar la desaparición de material de partida (0,472 %). El contenido del reactor se circuló a través de una almohadilla de Celite acondicionado (0,2-0,5 kg de Celite acondicionado con 20-55 kg de diclorometano) preparada en un filtro Sparkler de 8" (20,3 cm) para eliminar el catalizador de platino. El reactor y el lecho de Celite se aclararon hacia delante con dos porciones de diclorometano (83 kg, 2,5 partes cada una). El filtrado se transfirió y se concentró en un reactor de acero dulce revestido con vidrio de 570 l bajo presión atmosférica a aprox. 132 l (4 partes en volumen). Se cargó etanol (69 kg, 2,1 partes) y la concentración continuó bajo presión atmosférica a aprox. 99 l (3 partes en volumen). La RMN en proceso indicó que el contenido de diclorometano era del 39 %. Se cargó etanol (69 kg, 2,1 partes) de nuevo y la concentración continuó de nuevo a aprox. 99 l (3 partes en volumen). La RMN en proceso indicó que el contenido de diclorometano era del 5 %. Entonces, la mezcla de reacción se ajustó a 3 °C (0 a 6 °C), se agitó durante aprox. 1 h y la suspensión resultante se filtró sobre un filtro de succión a presión con camisa provisto de una tela de filtro. El reactor, bomba y líneas se aclararon hacia delante con etanol frío (3 °C (0-6 °C)) (26 kg, 0,8 partes). La torta de filtración húmeda (36,6 kg) se secó a vacío a 40-50 °C con una temperatura máxima del baño de agua (para calentar la camisa de la secadora) de 50 °C. El análisis de LDD después de 12,5 h indicó que el contenido de disolvente era del 0,1 %. El producto 8 seco se descargó (26,4 kg) con un rendimiento del 89,5 %. La HPLC mostró una pureza del 98,4 %, con impureza declarada al 0,083 %.

Etapa 3:

A un reactor de Hastelloy de 780 l se cargaron cloruro de 4-cianobenzoílo (9) (17,2 kg, 1,1 eq.) y THF (92 kg, 3,5 partes). El contenido del reactor se agitó a 22 °C (19 a 25 °C) hasta que todos los sólidos se habían disuelto. La disolución resultante se transfirió a un depósito inferior y el reactor se aclaró hacia delante con THF (26 kg, 1 parte). El compuesto 8 (26,4 kg, 1 eq.), THF (396 kg, 15 partes) y piridina (2,90 kg, 0,4 eq.) se cargaron a un reactor limpio. La bomba y las líneas se aclararon hacia delante con THF (34 kg, 1,3 partes). Mediante una bomba dosificadora, la disolución de cloruro de 4-cianobenzoílo/THF se cargó al reactor, manteniendo la temperatura a ≤ 30 °C y aclarando hacia delante con THF (aprox. 10 kg). La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 22 °C (19 a 25 °C) durante aprox. 2 h. La HPLC en proceso tomada después de 2 h mostró un contenido del compuesto 8 del 0 %, que indica completitud de la reacción. La suspensión se filtró sobre un filtro de succión a presión provisto de una tela de filtro. El reactor, bomba, líneas y la torta en húmedo se aclararon con tres porciones de etanol (aprox. 15 kg cada una). La torta de filtración húmeda se descargó (65,4 kg) y se transfirió de nuevo al reactor para el lavado de la suspensión en etanol (317 kg, 12 partes) a 22 °C (19 a 25 °C) durante aprox. 1 h. La suspensión se filtró sobre el filtro de succión a presión y el reactor, bomba, líneas y torta de filtración en húmedo se aclararon con dos porciones de etanol (aprox. 15 kg cada una) y dos porciones de THF (aprox. 15 kg cada una). La torta de filtración en húmedo se secó a vacío con una temperatura máxima del baño de glicol caliente (para calentar la camisa del reactor) de 40 °C. Después de 14,5 h de secado, el LDD fue del 0,75 %. El material secado se molió (tamiz de 0,125" (0,31 cm)) dando 31,8 kg del compuesto 10, que se secó a vacío durante otras 10,5 h. El LDD después del secado fue del 1,8 %, y el producto se descargó (31,5 kg) con un rendimiento del 74,8 % (esperado del 60-90 %). La HPLC mostró el 100 % de pureza.

Etapa 4:

Una suspensión del compuesto 10 (455 g, 1,0 eq.) en THF (4,67 kg, 10,3 partes) se preparó y se ajustó a <10 °C. Se preparó dimetilamida de litio del siguiente modo: se añadió hexil-litio (2,3 N/hexano, 2,45 l, 5,5 eq.) a disolución de dimetilamina (2 N/THF, 2,8 l, 5,5 eq.) manteniendo <10 °C. La disolución de dimetilamida de litio se cargó en la suspensión que contenía el compuesto 10 manteniendo la temperatura del recipiente <10 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por HPLC en proceso que confirmó que la cantidad del compuesto 10 fue $<1,0$ %. Se preparó una disolución de tampón de NaHCO_3 (490 g, 1,1 partes, 5,7 eq.) y Na_2CO_3 (490 g, 1,1 partes, 4,5 eq.) en agua

desionizada (6,6 kg, 14,51 partes), y la mezcla de reacción anterior se transfirió a esta disolución acuosa manteniendo < 5 °C. El producto precipitó y la suspensión resultante se ajustó a 20 °C durante un periodo de 12 h. El sólido se filtró, y la torta húmeda resultante se lavó con 3,5 kg (7,7 partes) de agua desionizada. El sólido se separó por filtración usando un filtro de banco de vidrio fritado grueso, y se aclaró hacia delante con etanol absoluto frío (0-5 °C) (628 g, 1,4 partes). El producto betrixaban se secó a 30-35 °C. Se obtuvieron 458 g del producto seco (rendimiento del 73%).

Ejemplo 3

10 Combinación del compuesto A y betrixaban en un ensayo de trombosis en cámara de perfusión (I)

El ensayo en cámara de perfusión en tiempo real acopla las características de los modelos de trombosis en animales que usan microscopía intravital con aquellos de tecnología en cámara de perfusión con el fin de producir un ensayo adecuado para monitorizar la actividad del fármaco en ensayos clínicos. Este ensayo perfunde sangre completa a través de capilares a tasas arteriales de cizallamiento, exponiendo la sangre a colágeno trombogénico tipo III. Las plaquetas se marcan con un colorante fluorescente (rodamina 6G) antes de la perfusión de forma que el análisis de la deposición de trombos pueda realizarse por medición de la intensidad de fluorescencia dentro de la cámara de perfusión. La cuantificación se realiza por análisis de la altura del trombo (intensidad de fluorescencia (número de píxeles)/área total (μm^2)).

El compuesto A se probó en este ensayo a una concentración que podía generar niveles equivalentes de inhibición de la agregación de plaquetas inducida por ADP en plasma rico en plaquetas humanas como ha sido elegido como diana por clopidogrel, un agente antiplaquetario ampliamente usado cuya actividad antitrombótica está mediada por la inhibición del receptor de P2Y₁₂ de plaquetas. Como se muestra en la Figura 1, el tratamiento de sangre con el compuesto A a 1,1 μM , aunque puede inhibir significativamente la agregación plaquetaria, produjo solo la inhibición parcial de la trombosis (23 % \pm 14 %, $p > 0,05$, $n=4$). La adición de betrixaban a sangre ya tratada con el compuesto A produjo inhibición significativa de la trombosis (68 % \pm 3 %, 59 % \pm 14 % y 57 % \pm 11 % de inhibición a betrixaban 1 μM , 300 nM y 100 nM, respectivamente, $p < 0,01$, $n=4$). La Figura 2 demuestra la inhibición de la trombosis dependiente de la dosis a concentraciones de betrixaban entre 1 μM y 3 nM.

Ejemplo 4

Combinación del compuesto A y betrixaban en un ensayo de trombosis en tiempo real (II)

Se recogió sangre por venopunción de voluntarios sanos en betrixaban 5 μM . Se añadieron concentraciones crecientes del compuesto A *in vitro*. Tras 20 min de incubación, la sangre se perfundió a través del capilar recubierto de colágeno (colágeno tipo III, 1600 s^{-1}). Como se observa en la Figura 3, concentraciones crecientes del compuesto A demostraron la inhibición de la trombosis sensible a la dosis, produciendo 10 μM del compuesto A una única monocapa de plaquetas.

Ejemplo 5

Combinación del compuesto A y betrixaban en un ensayo de generación de trombina

Sangre completa de donantes voluntarios sanos se recogió por venopunción y se mezcló en 3,2 % de citrato de trisodio (Vacutainer, Becton Dickinson) para anticoagulación. Se preparó plasma rico en plaquetas por centrifugación y la cifra de plaquetas se ajustó a 150.000/ μl . En una placa de 96 pocillos, las plaquetas se activaron mediante la adición de convulxina (200 ng/ml) e incubación a 37 °C durante 3 min. Posterior a la activación de plaquetas, la generación de trombina se inició mediante la adición de factor de tejido 23 pM (Innovin, Dade Behring) y calcio 15 mM. La actividad de la trombina se monitorizó por escisión del sustrato fluorogénico específico (Z-gly-gly-arg-AMC, Bachem) en un lector de placas de fluorescencia.

En plaquetas derivadas de donantes humanos, la inhibición al 50 % de la agregación plaquetaria inducida por ADP se logró a una concentración del compuesto A de 4,7 \pm 5,1 μM ($n=19$). Para el inhibidor del factor Xa betrixaban, una concentración de 31,25 nM fue adecuada para la inhibición equivalente de generación de trombina ya que eso se consiguió por un anticoagulante terapéutico (pentasacárido fondaparinux). Como se muestra en la Figura 4, incluso cuando el compuesto A se usó a una concentración capaz de la inhibición máxima de agregación plaquetaria (10 μM), hubo un nivel sustancial de generación de trombina en este sistema *ex vivo*. Resultados similares de generación de trombina se obtuvieron usando el inhibidor del factor Xa betrixaban a su concentración terapéutica. Sin embargo, una combinación de los dos agentes proporcionó mayor inhibición de la producción de trombina. Como la actividad de la trombina es un mediador de afecciones trombóticas, la combinación de los dos agentes tiene el potencial de producir actividad superior a la de cada uno de los agentes individuales solos.

Ejemplo 6

Combinación del compuesto A y un anticuerpo anti-factor XI (I)

En este ejemplo, sangre completa no anticoagulada se recogió de voluntarios sanos, y rodamina 6G (que marca fluorescentemente plaquetas), junto con un anticuerpo para el factor XI (Hemeteck) y el compuesto A, antes de perfundir a través de un capilar recubierto con colágeno (colágeno tipo I) a tasas de cizallamiento arterial (1000 s^{-1}). Después de la perfusión, el tamaño del trombo de plaquetas se midió por fluorescencia. Como se muestra en la Figura 5, el anticuerpo anti-factor XI solo no redujo el tamaño del trombo a hasta $10 \mu\text{g/ml}$ de concentración bajo las condiciones de ensayo. El compuesto A solo no tuvo efecto significativo sobre el tamaño del trombo de plaquetas a $10 \mu\text{M}$ en este ensayo. Sin embargo, cuando las concentraciones crecientes de un anticuerpo para factor XI se combinaron con $10 \mu\text{M}$ del compuesto A, se observó una inhibición proporcional a la dosis del tamaño del trombo, alcanzando un máximo del 50 % de inhibición a $10 \mu\text{g/ml}$ del anticuerpo para el factor XI.

Ejemplo 7

Combinación del compuesto A y un anticuerpo anti-factor XI (II)

Se recubrieron capilares con una combinación de colágeno tipo I y factor de tejido (relación 1/100 de colágeno con respecto a Innovin (Dade-Behring)). Sangre no anticoagulada se combinó con rodamina 6G, $10 \mu\text{M}$ del compuesto A y tanto betrixaban como un anticuerpo contra el factor XI antes de la perfusión a través del capilar. Como se muestra en la Figura 6, la combinación del compuesto A y el anticuerpo para el factor XI pudo producir significativamente más inhibición de la formación de trombos que el compuesto A solo o la combinación del compuesto A y betrixaban.

Ejemplo 8

Combinación del compuesto A y bivalirudina, un inhibidor directo de la trombina

Como ejemplo de beneficio antitrombótico aditivo alcanzado cuando el compuesto A se combinó con un inhibidor directo de la trombina, tal como bivalirudina, en el siguiente ensayo se recogió sangre en $12 \mu\text{g/ml}$ de bivalirudina (concentración terapéutica estándar), se incubó con diversas concentraciones del compuesto A ($0,1$, 1 ó $10 \mu\text{M}$) durante 20 min en presencia de rodamina 6G (que marca fluorescentemente plaquetas), seguido de perfusión a través de un capilar de vidrio recubierto con colágeno (tipo III) a una tasa de cizallamiento fija (1600 s^{-1}). Bajo estas condiciones, la bivalirudina sola no inhibió significativamente el proceso trombótico; sin embargo, se observó una inhibición de la trombosis dependiente de la dosis cuando cantidades crecientes del compuesto A estaban presentes en combinación con bivalirudina. La Figura 7 ilustra el beneficio antitrombótico combinado alcanzado por la combinación del compuesto A y bivalirudina.

Ejemplo 9

Combinación del compuesto A antagonista de P2Y_{12} y aspirina, un inhibidor de ciclooxigenasa y un inhibidor del factor Xa

Usando un ensayo en cámara de perfusión en tiempo real para evaluar el perfil trombótico de donantes sanos de los que la sangre humana se recogió por venopunción de donantes aspirinados (81 mg o 325 mg de aspirina diariamente durante 3 días) se evaluó el beneficio antitrombótico aditivo del compuesto A además de la aspirina. En este ensayo, capilares de vidrio se recubrieron con colágeno tipo I, y sangre completa humana (incubada durante 20 min con rodamina 6G, que marca fluorescentemente plaquetas) recogida en un inhibidor del factor Xa, C921-78 (véase Betz A, Wong PW, Sinha U. Inhibition of factor Xa by a peptidyl-alpha-ketothiazole involves 2 steps: evidence for a stabilizing conformational change. Biochemistry 1999; 38: 14582-14591), se perfundió a través del capilar a una tasa de cizallamiento fija (1600 s^{-1}). Durante la perfusión, el grado de trombosis se cuantificó por medición de la intensidad media de fluorescencia/área (μm^2), que es una medida de la deposición de plaquetas sobre la superficie de colágeno.

Como se muestra en la Figura 8, concentraciones crecientes del compuesto A, cuando se añaden a sangre completa *in vitro* (incubada durante 15 min antes de la perfusión a través del capilar), inhiben el proceso trombótico de un modo dependiente de la dosis. Una concentración de compuesto A $0,37 \mu\text{M}$ tiene beneficio antitrombótico adicional estadísticamente significativo en presencia de aspirina y un inhibidor del factor Xa, mientras que esta concentración del antagonista de P2Y_{12} solo no tiene actividad antitrombótica detectable en ausencia de aspirina.

Ejemplo 10

Combinación del compuesto A e ifetroban, un antagonista de TP, y un inhibidor del factor Xa

Similar al ejemplo previo, la combinación del compuesto A y un antagonista de TP (por ejemplo, ifetroban) y un inhibidor del factor Xa mostró beneficio antitrombótico aditivo.

En este ejemplo se recogió sangre de voluntarios sanos por venopunción en un inhibidor del factor Xa C921-78 (véase anteriormente). El compuesto A se añadió a la muestra de sangre a una concentración ($1,1 \mu\text{M}$) que imita los

efectos inhibidores de clopidogrel en este ensayo. Como se observa en la Figura 9, cuando concentraciones crecientes de ifetroban se añaden a sangre completa y se preincuban con el compuesto A (1,1 μM) durante 30 min antes de la perfusión de sangre a través del capilar recubierto con colágeno (colágeno tipo I, 1600 s^{-1}), se observó una inhibición de la trombosis sensible a la dosis, dando la combinación de 1,1 μM del compuesto A y 30 nM de ifetroban en presencia de un inhibidor del factor Xa el mismo nivel de inhibición que clopidogrel más aspirina o el compuesto A más aspirina.

Ejemplo 11

Combinación del compuesto A y un inhibidor del factor Xa en un ensayo de trombosis en tiempo real

Se recoge sangre por venopunción de voluntarios sanos a diversas concentraciones (5 - 20 μM) de un inhibidor del factor Xa como se describe en el presente documento. Se añaden concentraciones crecientes del compuesto A *in vitro*. Tras 20 min de incubación se perfunde sangre a través del capilar recubierto de colágeno (colágeno tipo III, 1600 s^{-1}) como se describe en el Ejemplo 4. Se contempla que concentraciones crecientes del compuesto A en combinación con una concentración fija de un inhibidor del factor Xa seleccionado (por ejemplo, rivaroxaban, apixaban) demostrarán inhibición de la trombosis en un modo sensible a la dosis.

Ejemplo 12

Combinación del compuesto A y un inhibidor del factor Xa en un ensayo de generación de trombina

Se recoge sangre completa de donantes voluntarios sanos por venopunción y se mezcla en 3,2 % de citrato de trisodio (Vacutainer, Becton Dickinson) para anticoagulación. Se prepara plasma rico en plaquetas por centrifugación. En los pocillos de una placa de 96 pocillos, la cifra de plaquetas final se ajusta a 150.000/ μl , las plaquetas se activan mediante la adición de convulxina (100 ng/ml) y se incuban a 37 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 min. Posterior a la activación de plaquetas, la generación de trombina se inicia mediante la adición de factor de tejido 23 pM (Innovin, Dade Behring) y calcio 15 mM. La actividad de la trombina se monitoriza por escisión del sustrato fluorogénico específico (Z-gly-gly-arg-AMC, Bachem) en un lector de placas de fluorescencia, como se describe en Sinha U. y col., Inhibition of purified factor Xa amidolytic activity may not be predictive of inhibition of in vivo thrombosis. Implications for identification of therapeutically active inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23:1098-1104.

Se contempla que similarmente al Ejemplo 5, el compuesto A en combinación con un inhibidor del factor Xa (por ejemplo, rivaroxaban, apixaban u otros inhibidores del factor Xa) inhibirán la producción de trombina a un mayor grado que cualquier compuesto solo a la misma concentración.

Ejemplo 13

La combinación del compuesto A y un inhibidor del factor Xa inhibe la trombosis en un modelo de arteria mesentérica de ratón

Se realiza trombosis sobre arterias mesentéricas de ratón (tasa de cizallamiento 1000-1300 s^{-1}) y se registra como se ha descrito previamente con modificaciones menores, como se describe en Andre, P. y col., Anticoagulants (thrombin inhibitors) and aspirin synergize with P2Y12 receptor antagonism in thrombosis. *Circulation*, 2003, 108(21):2697-703. Se marcan plaquetas *in situ* usando rodamina 6G (0,2 mg/ml) administrada a través de la vena de la cola 10 min antes de la visualización de las arterias. La lesión de la pared del vaso es producida por un papel de filtro de 1x1 mm saturado con una disolución al 5 % de FeCl_3 . Después de 5 minutos, el papel de filtro se retira y las arterias mesentéricas se aclaran con solución salina calentada (37 $^{\circ}\text{C}$). Las interacciones plaqueta-pared del vaso se registran durante 40 min adicionales o hasta que se produce la oclusión completa y persiste durante más de 40 segundos. Ratones C57B16J se administran oralmente por sonda nasogástrica con control de vehículo, el compuesto A (7,5, 20, 60 mg/kg) o betrixaban (4, 40, 400 mg/kg) dos horas antes de la lesión vascular. La trombosis se analiza en real tiempo usando el software Simple PCI, como se describe en Andre, P. y col., P2Y12 regulates platelet adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured arteries. *J Clin Invest*, 2003, 112(3):398-406. La intensidad de fluorescencia se registra a una tasa de 2 Hz durante 40 minutos y se representa con el tiempo. Se analiza el tiempo hasta la oclusión (cese de la circulación sanguínea).

Dosis de 20 y 60 mg/kg del compuesto A previenen la oclusión en respuesta a lesión vascular durante el periodo de observación de 40 min. Una dosis de 7,5 mg/kg retrasa el tiempo hasta la oclusión de la arteria. Dosis que contribuyen a niveles de plasma superiores a 1 $\mu\text{g/ml}$ del compuesto A previenen la oclusión vascular, mientras que dosis que alcanzan la concentración en plasma por debajo de 1 $\mu\text{g/ml}$ no previenen la oclusión. Dosis por debajo de 200 ng/ml son dosis no eficaces. Las dosis de betrixaban que alcanzan concentraciones en plasma superiores a 1 $\mu\text{g/ml}$ previenen la oclusión vascular. Dosis por debajo de 100 ng/ml son dosis no eficaces. Se contempla que cuando se combinan dosis no eficaces del compuesto A y betrixaban se obtendrán potentes actividades antitrombóticas sinérgicas. Similarmente, se espera que otros inhibidores del factor Xa (por ejemplo, rivaroxaban, apixaban) demuestren actividad antitrombótica significativa en el modelo de trombosis por microscopía intravital en ratones. Se contempla que cuando dosis no eficaces de rivaroxaban u otros inhibidores del factor Xa como se

describen en el presente documento se combinan con dosis no eficaces del compuesto A, se observará potente actividad antitrombótica sinérgica.

Ejemplo 14

5

La combinación del compuesto A y betrixaban inhibe la trombosis en un modelo de arteria mesentérica de ratón

Se realizó trombosis sobre arterias mesentéricas de ratón (tasa de cizallamiento $1000-1300 \text{ s}^{-1}$) y se registró como se ha descrito previamente con modificaciones menores (Andre, P., y col., Anticoagulants (thrombin inhibitors) and aspirin synergize with P2Y12 receptor antagonism in thrombosis. *Circulation*, 2003. 108(21): pág. 2697-703.) Se marcaron plaquetas *in situ* usando rodamina 6G (0,2 mg/ml) administrada a través de la vena de la cola 10 min antes de la visualización de las arterias. La lesión de la pared del vaso se produjo por un papel de filtro de 1x1 mm saturado con una disolución al 10 % de FeCl_3 . Después de 5 minutos, el papel de filtro se retiró y las arterias mesentéricas se aclararon con solución salina calentada ($37 \text{ }^\circ\text{C}$). Las interacciones plaqueta-pared del vaso se registraron durante 40 min adicionales o hasta que se produjo la oclusión completa y persistió durante más de 40 segundos. Ratones C57B16J se administran oralmente por sonda nasogástrica con control de vehículo, el compuesto A (0,83, 2,5, 7,5, 20, 60 mg/kg) o betrixaban (2, 4, 10 mg/kg) dos horas antes de la lesión vascular. La trombosis se analizó en tiempo real usando el software Simple PCI (Andre, P., y col., P2Y12 regulates platelet adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured arteries. *J Clin Invest*, 2003. 112(3): pág. 398-406.) La intensidad de fluorescencia se registró a una tasa de 2 Hz durante 40 minutos y se representó con el tiempo. Se analiza el tiempo hasta la oclusión (cese de la circulación sanguínea).

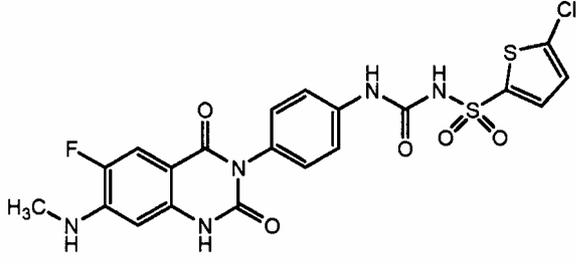
Dosis de 0,83 y 2,5 mg/kg del compuesto A fueron no eficaces en este modelo. Dosis de 7,5, 20 y 60 mg/kg del compuesto A retrasaron el tiempo para la aparición del primer trombo (Figuras 10-13) y la oclusión vascular. Dosis de 20 y 60 mg/kg del compuesto A previnieron la oclusión en respuesta a lesión vascular durante el periodo de observación de 40 min. Las dosis que contribuyen a niveles en plasma superiores a $1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ de compuesto A previnieron la oclusión vascular, mientras que las dosis que alcanzaron la concentración en plasma por debajo de $1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ no previnieron la oclusión (Figura 13). Dosis que conducen a concentraciones en plasma por debajo de 200 ng/ml fueron dosis no eficaces en este modelo (Figura 13). Dosis de 2 y 4 mg/kg de betrixaban fueron no eficaces en este modelo, mientras que dosis de 10 mg/kg de betrixaban retrasaron significativamente tanto el tiempo para la aparición del primer trombo como el tiempo hasta la oclusión (Figuras 14-17). Cuando se combinaron dosis no eficaces del compuesto A (2,5 mg/kg) y betrixaban (2 y 4 mg/kg) se obtuvieron potentes actividades antitrombóticas sinérgicas (Figuras 14-17).

Las concentraciones en plasma del compuesto A y betrixaban se determinaron en sangre extraída recogida 2 min después de la oclusión o 42 min después del inicio de la lesión vascular.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, de fórmula

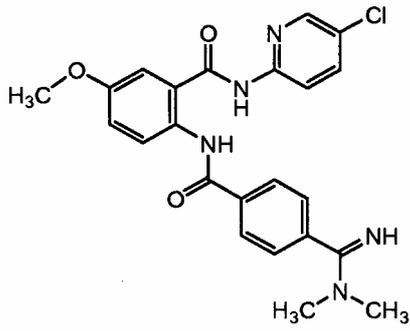
5



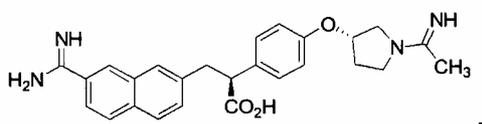
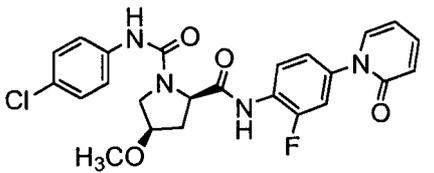
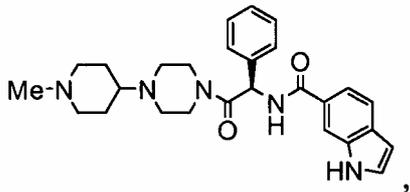
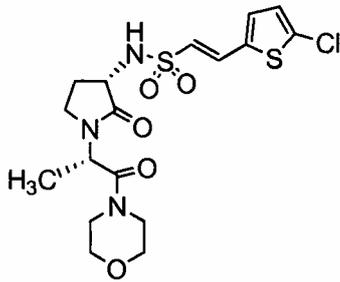
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada, dicho compuesto va a administrarse en combinación con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores específicos de la trombina, inhibidores específicos del factor IXa, inhibidores específicos del factor XI, inhibidores específicos del factor XIa, inhibidores específicos del factor VIIa, lepirudina, fenocumarol, pentasacáridos sintéticos, dipiridamol, aggrenox, cilostazol, ifetroban, isbogrel, furegrelato, resveratrol, ozagrel, un anticuerpo anti-factor XI, YM-150, Daiichi DU-176b, N-((1R)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-feniletil)-1H-indol-6-carboxamida, apixaban, rivaroxaban, otamixaban, razaxaban,

10

15



Betrixaban,



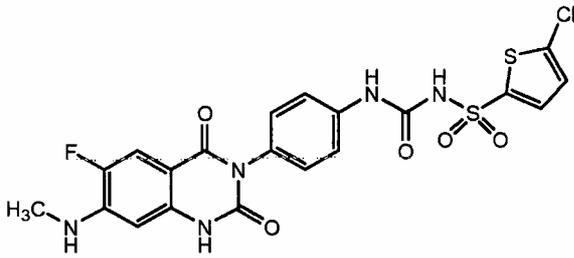
y



5

y combinaciones de los mismos.

10 2. Un compuesto que es [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, que es de fórmula



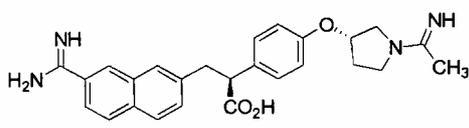
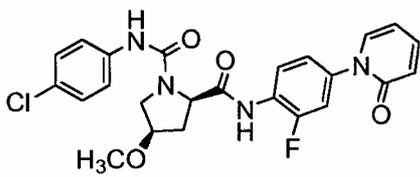
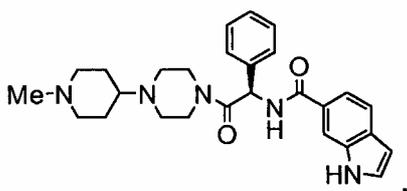
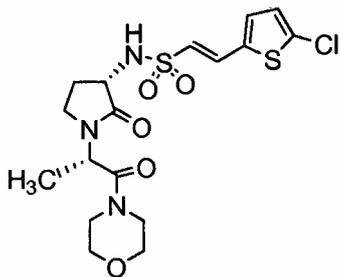
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada,

dicho compuesto va a administrarse en combinación con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, y combinaciones de los mismos,

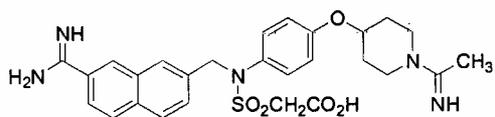
10 en el que al menos uno del compuesto y el agente terapéutico se usa en una dosificación subterapéutica.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que el agente anticoagulante es un inhibidor del factor Xa.

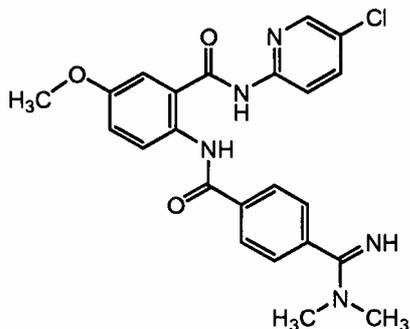
15 4. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente terapéutico está seleccionado del grupo que consiste en YM-150, Daiichi DU-176b, *N*-{(1*R*)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-feniletil}-1*H*-indol-6-carboxamida, apixaban, rivaroxaban, otamixaban y razaxaban,



20 y



5. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente terapéutico es betrixaban



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en el que la sal farmacéuticamente aceptable de betrixaban es la sal de maleato.

10 6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el agente terapéutico está seleccionado del grupo que consiste en dipiridamol, aggrenox, cilostazol, ifetroban, isbogrel, furegrelato, resveratrol y ozagrel.

7. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente terapéutico:

15 (i) se selecciona del grupo que consiste en inhibidores específicos de la trombina, factor IXa, factor XI, factor XIa o factor VIIa;

(ii) se selecciona del grupo que consiste en AZD0837, RB2006, ximelagatran, dabigatran, bivalirudina, argatroban, lepirudina y fenocumarol;

20

(iii) se selecciona del grupo que consiste en pentasacáridos sintéticos;

(iv) se selecciona del grupo que consiste en fondaparinux, idraparinux, idraparinux biotilado, danaparoide, enoxaparina y dalteparina;

25

(v) es un anticuerpo anti-factor XI; o

(vi) es bivalirudina.

30 8. El compuesto según la reivindicación 2, en el que el agente terapéutico es:

(i) un antagonista del receptor de TP o un inhibidor de ciclooxigenasa, opcionalmente en el que el inhibidor de ciclooxigenasa es un inhibidor reversible de la cox-1; o

35 (ii) se seleccionada del grupo que consiste en ácido acetilsalicílico, heparina no fraccionada, dipiridamol, aggrenox, cilostazol, ifetroban, isbogrel, furegrelato, resveratrol, warfarina y ozagrel; o

(iii) un agente anticoagulante inyectable.

40 9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que dicho compuesto se administra en combinación con

un agente antiplaquetario; y

un agente anticoagulante.

45

10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que

(i) el agente antiplaquetario es un inhibidor de ciclooxigenasa o ácido acetilsalicílico; o

50 (ii) el agente anticoagulante es un inhibidor del factor Xa, opcionalmente betrixaban, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, opcionalmente en el que la sal farmacéuticamente aceptable de betrixaban es la sal de maleato.

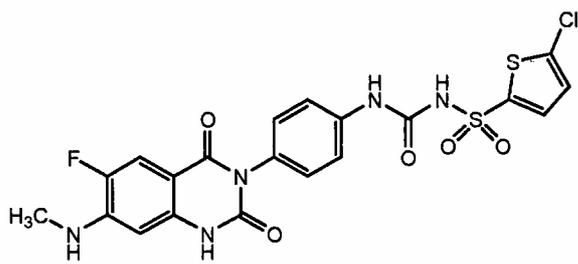
5 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que ambos o todos del compuesto y el (los) agente(s) terapéutico(s) se administran en dosificaciones subterapéuticas.

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto y el (los) agente(s) terapéutico(s) se administran simultáneamente o secuencialmente.

10 13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea es la sal de potasio o la sal de sodio.

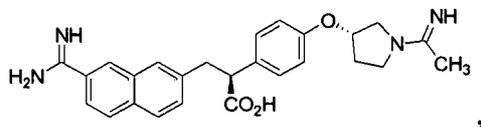
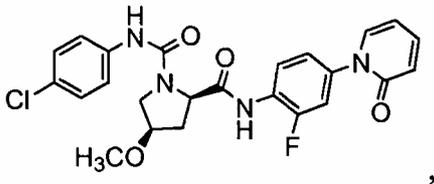
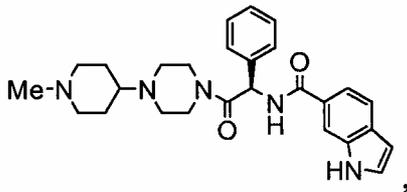
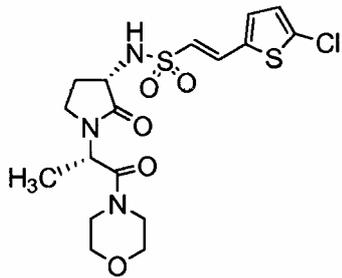
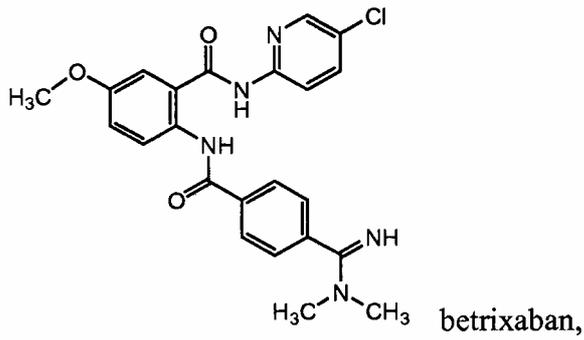
15 14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicha afección relacionada con la trombosis está seleccionada del grupo que consiste en infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolia, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica, complicaciones trombóticas y reestenóticas tras procedimientos invasivos resultantes de angioplastia, endarterectomía carotídea, cirugía después de IDAV (injerto de derivación de las arterias coronarias),
20 cirugía de injerto vascular, colocaciones de prótesis endovasculares e inserción de dispositivos y prótesis endovasculares.

25 15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y los siguientes agentes terapéuticos: un primer terapéutico que es [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea de fórmula

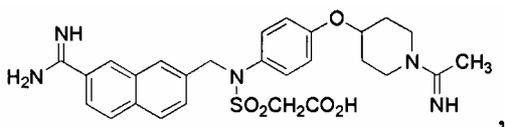


30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores específicos de la trombina, inhibidores específicos del factor IXa, inhibidores específicos del factor XI, inhibidores específicos del factor XIa, inhibidores específicos del factor VIIa, lepirudina, fenocumarol, pentasacáridos sintéticos, dipiridamol, aggrenox, cilostazol, ifetroban, isbogrel, furegrelato, resveratrol, ozagrel, un anticuerpo anti-factor XI, YM-150, Daiichi DU-176b,
35 N-((1R)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-feniletíl)-1H-indol-6-carboxamida, apixaban, rivaroxaban, otamixaban, razaxaban,



5 y



y combinaciones de los mismos.

10

16. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y los siguientes agentes terapéuticos:

15 (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

(2) un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario y combinaciones de los mismos,

5 en la que al menos uno de los agentes terapéuticos se usa en una dosificación subterapéutica.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende

(a) un vehículo farmacéuticamente aceptable y los dos siguientes agentes terapéuticos:

10 (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

(2) un agente anticoagulante;

15 (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable y los dos siguientes agentes terapéuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

20 (2) otro agente antiplaquetario; o

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable y los tres siguientes agentes terapéuticos:

25 (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

(2) otro agente antiplaquetario; y

30 (3) un agente anticoagulante.

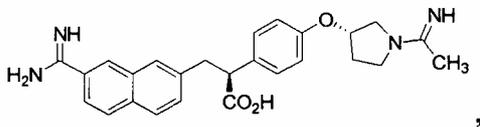
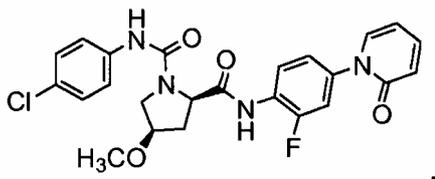
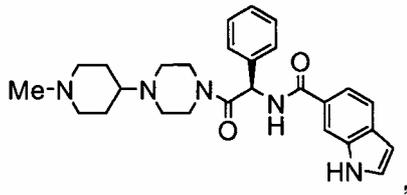
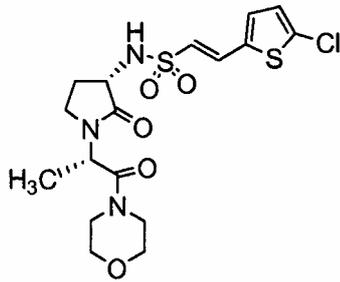
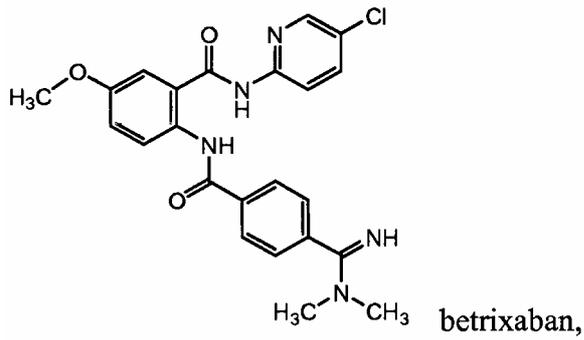
18. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en la que los agentes terapéuticos o las dosificaciones de los agentes terapéuticos presentes en la composición es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, 10 y 11.

35 19. Los agentes terapéuticos:

(1) un primer terapéutico que es [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

40 (2) un segundo terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores específicos de la trombina, inhibidores específicos del factor IXa, inhibidores específicos del factor XI, inhibidores específicos del factor XIa, inhibidores específicos del factor VIIa, lepirudina, fenocumarol, pentasacáridos sintéticos, dipiridamol, aggrenox, cilostazol, ifetroban, isbogrel, furegrelato, resveratrol, ozagrel, un anticuerpo anti-factor XI, YM-150, Daiichi DU-176b, N-((1R)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-feniletil)-1H-indol-6-carboxamida, apixaban, rivaroxaban, otamixaban, razaxaban,

45



5 y



10

y combinaciones de los mismos,

que se formulan en dos composiciones farmacéuticas separadas para administración simultánea o secuencial a un mamífero para el tratamiento de una afección caracterizada por trombosis no deseada.

20. Los agentes terapéuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

5 (2) un terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario y combinaciones de los mismos,

10 que se formulan en dos composiciones farmacéuticas separadas para administración simultánea o secuencial a un mamífero para el tratamiento de una afección caracterizada por trombosis no deseada,

en las que al menos uno de los agentes terapéuticos se usa en una dosificación subterapéutica.

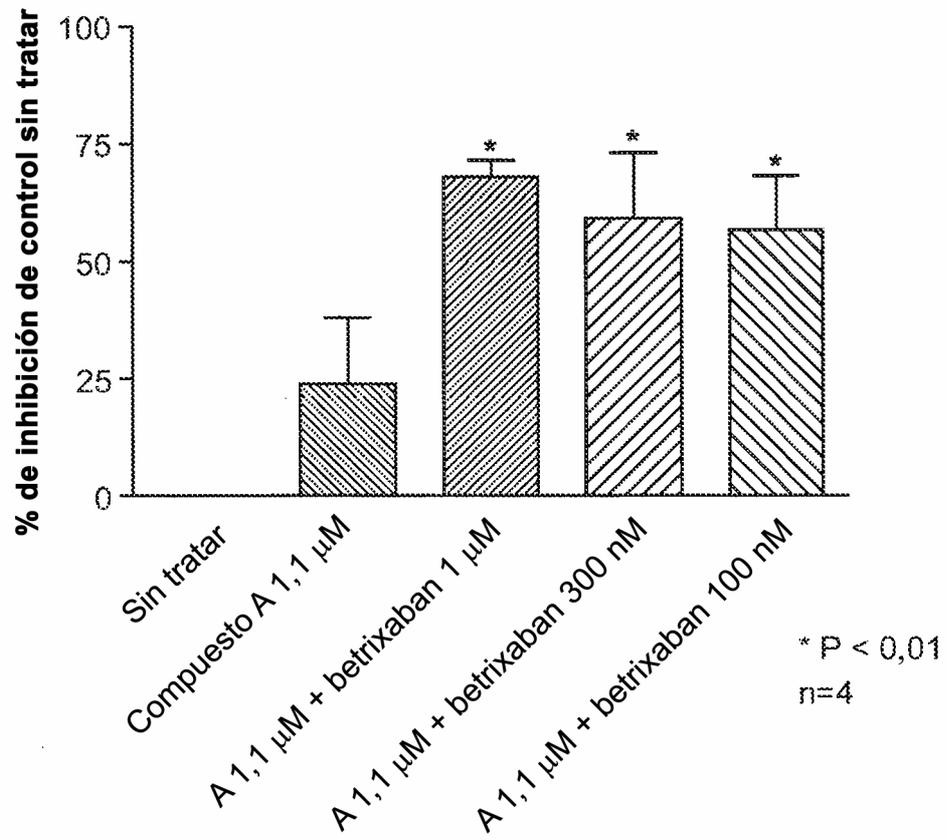


FIG. 1

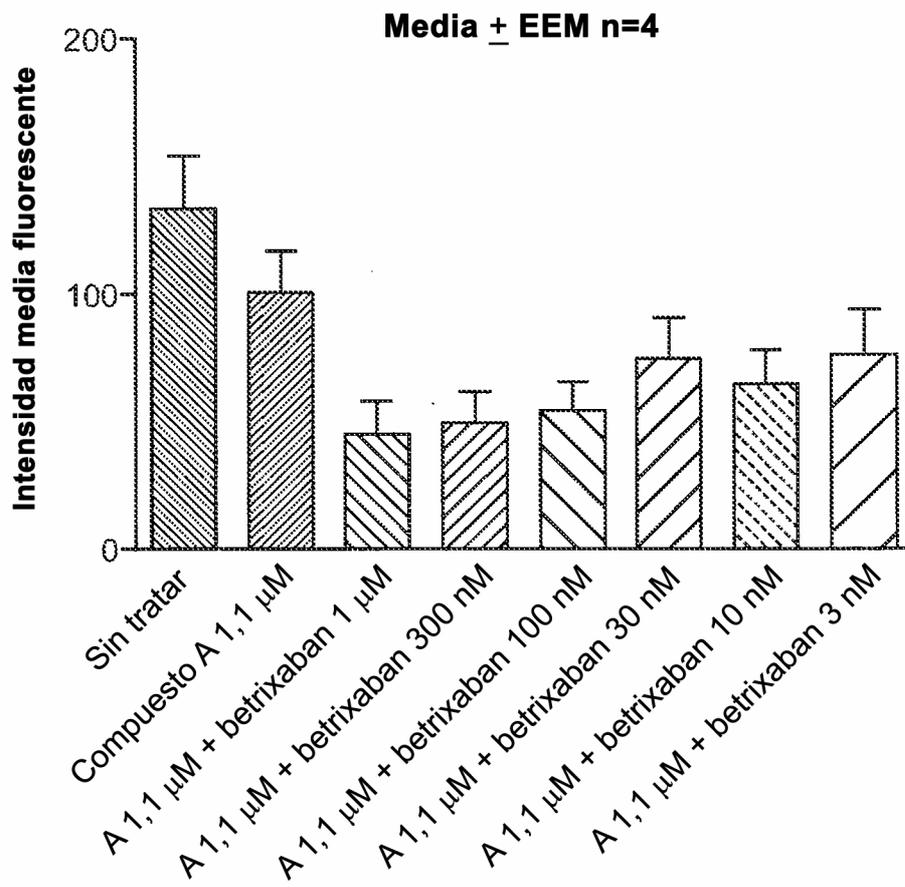


FIG. 2

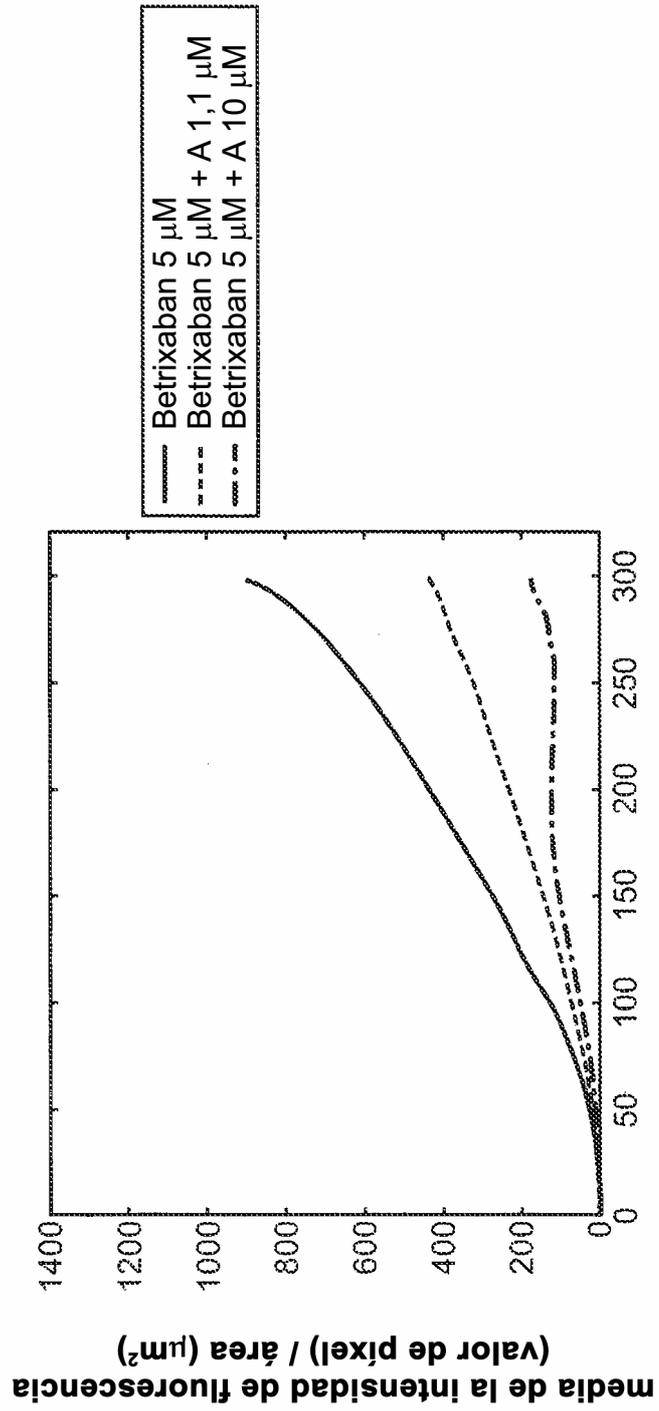


FIG. 3

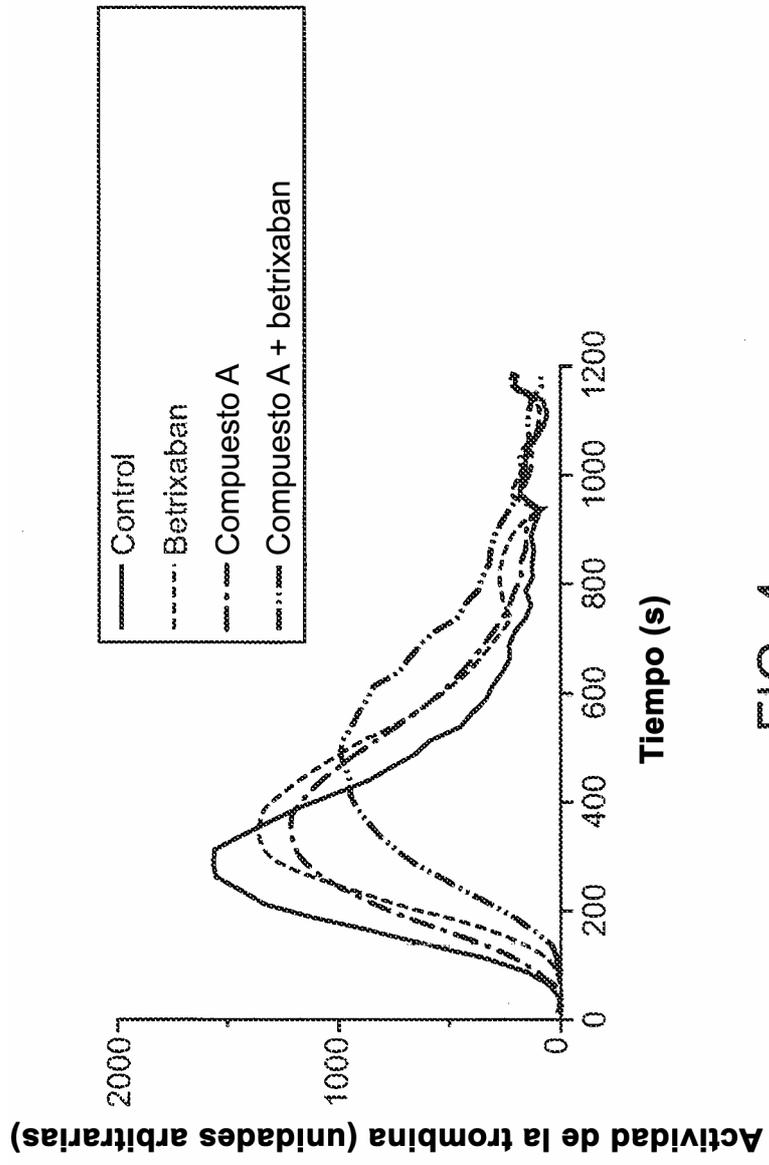


FIG. 4

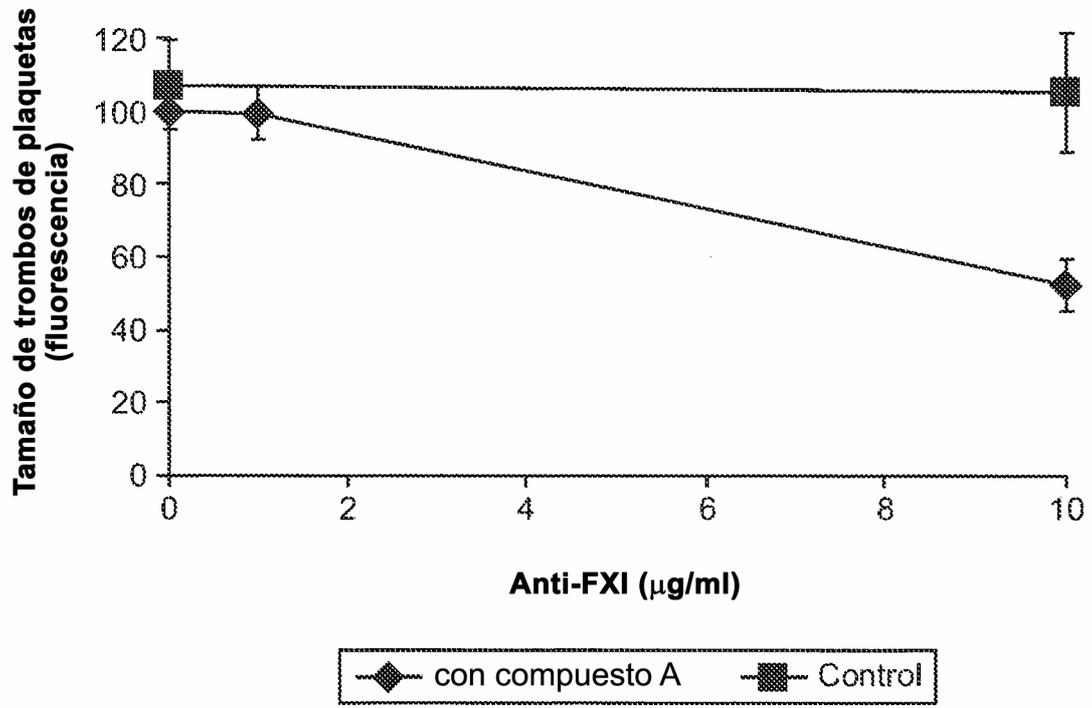


FIG. 5

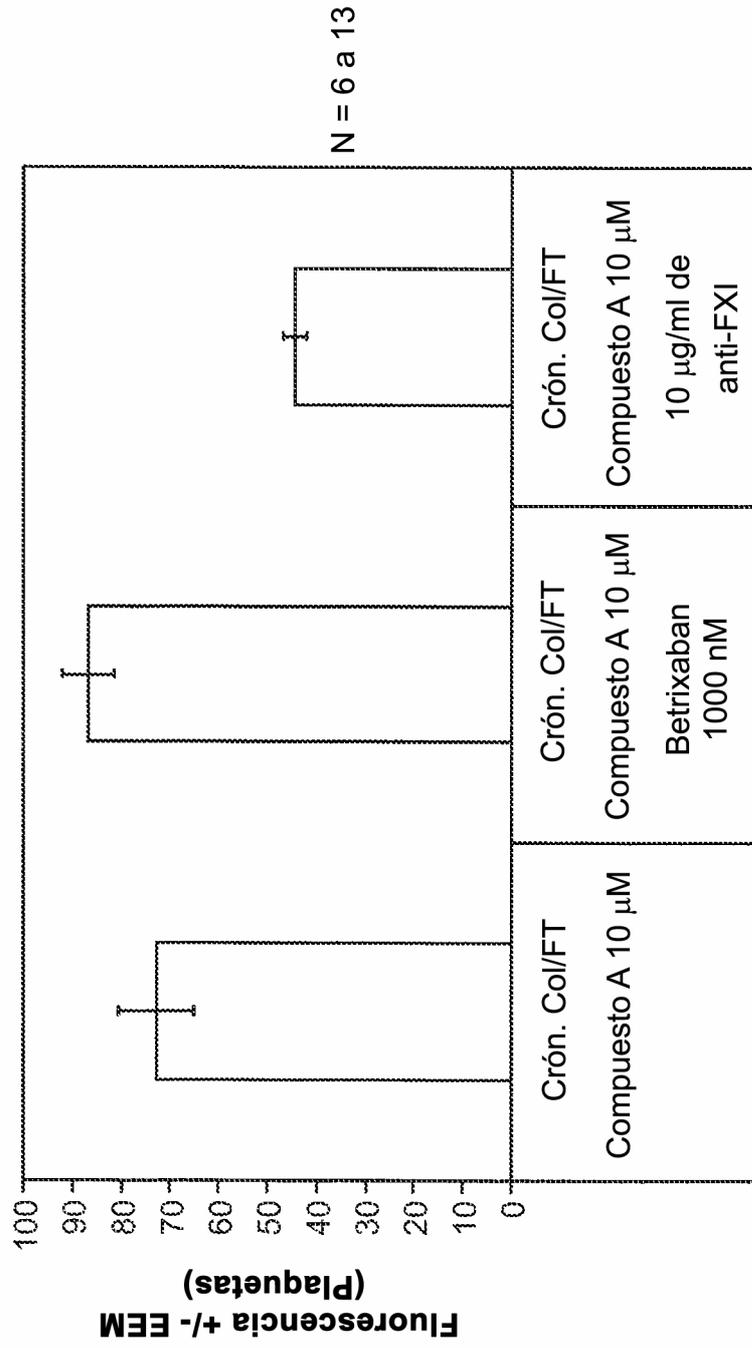


FIG. 6

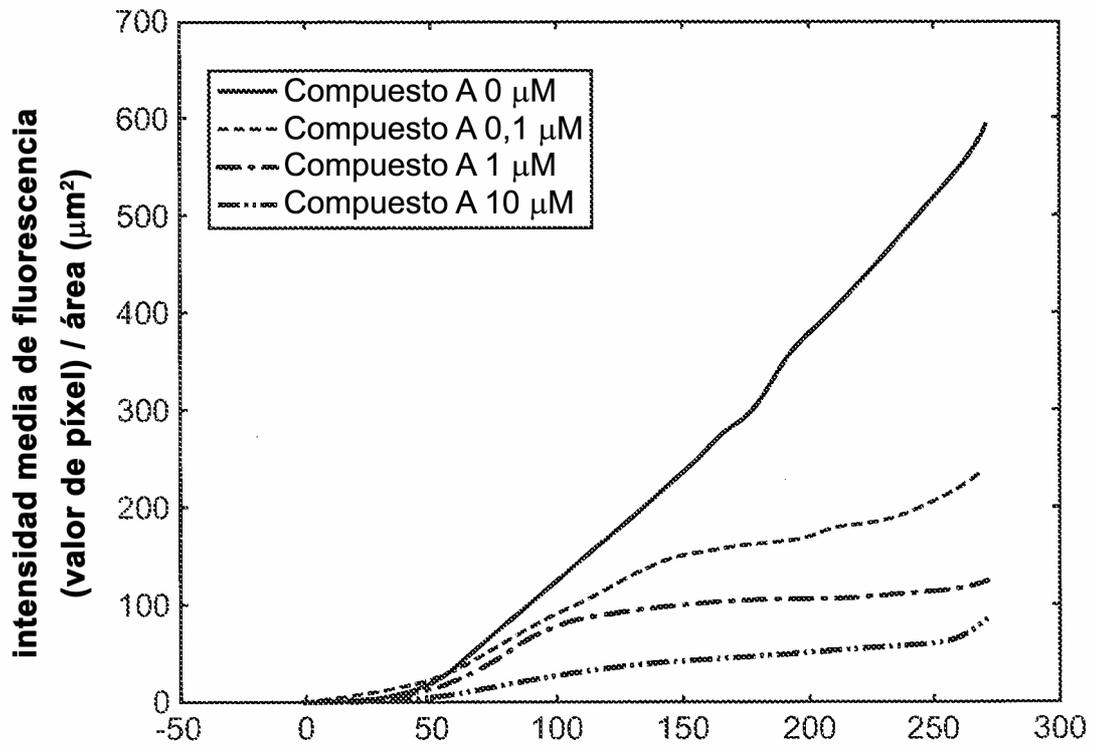


FIG. 7

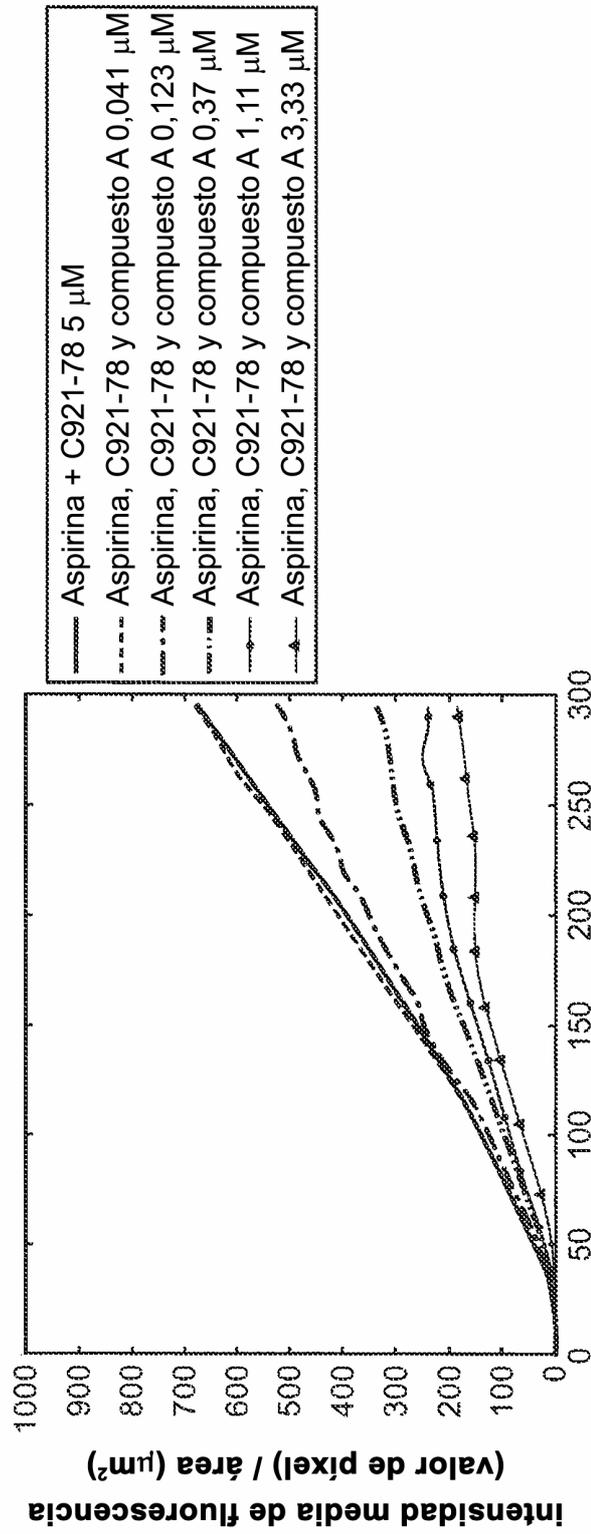


FIG. 8

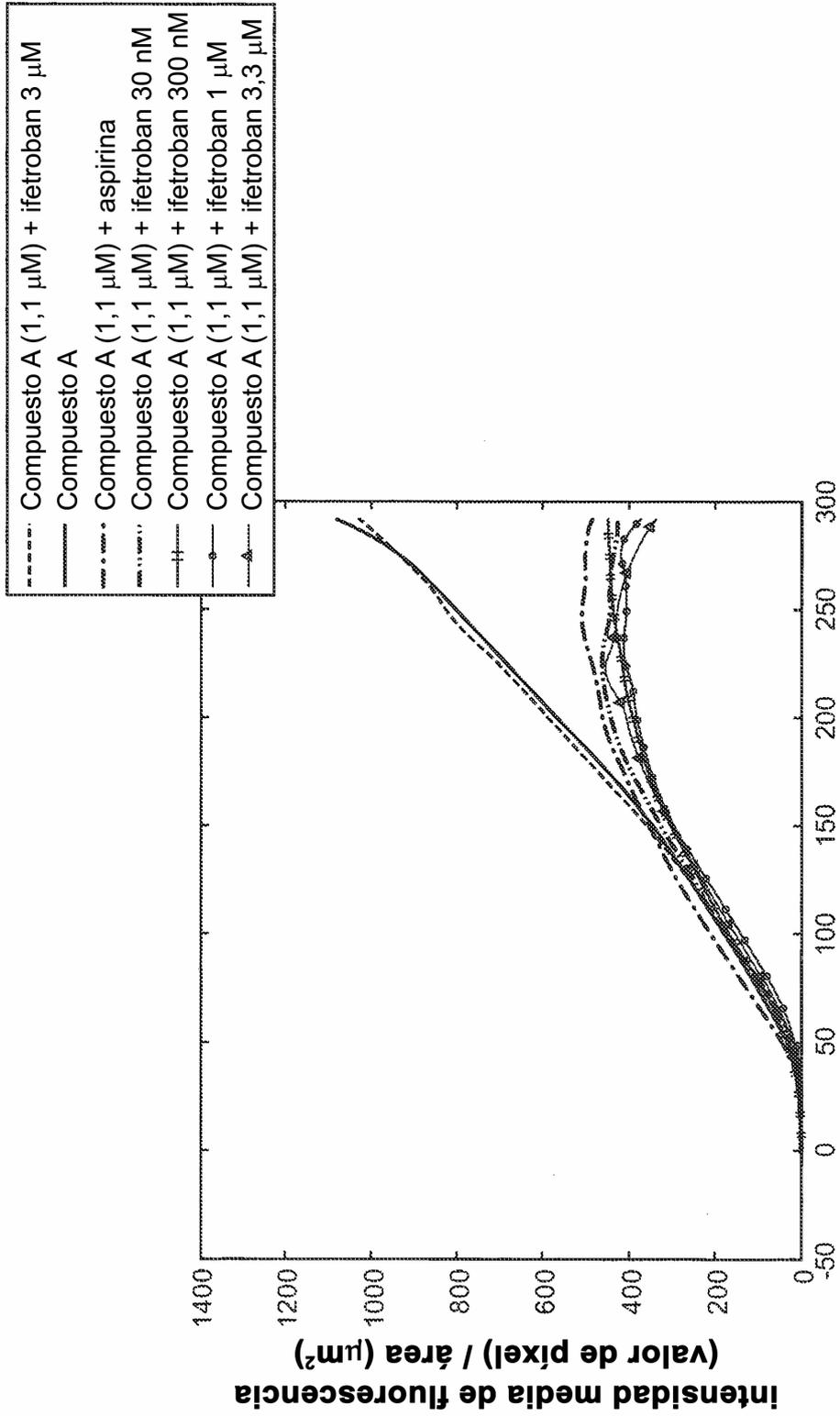


FIG. 9

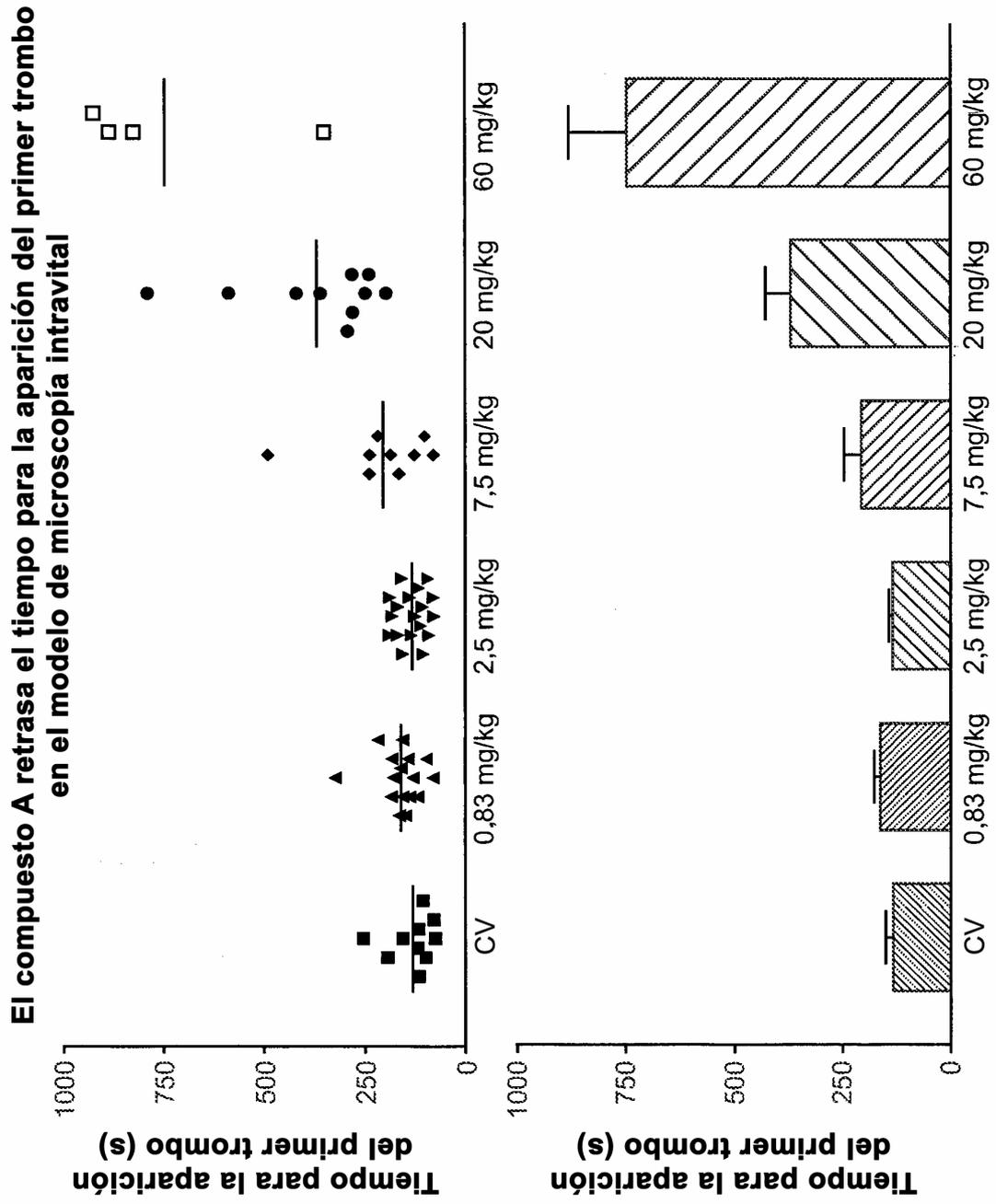


FIG. 10

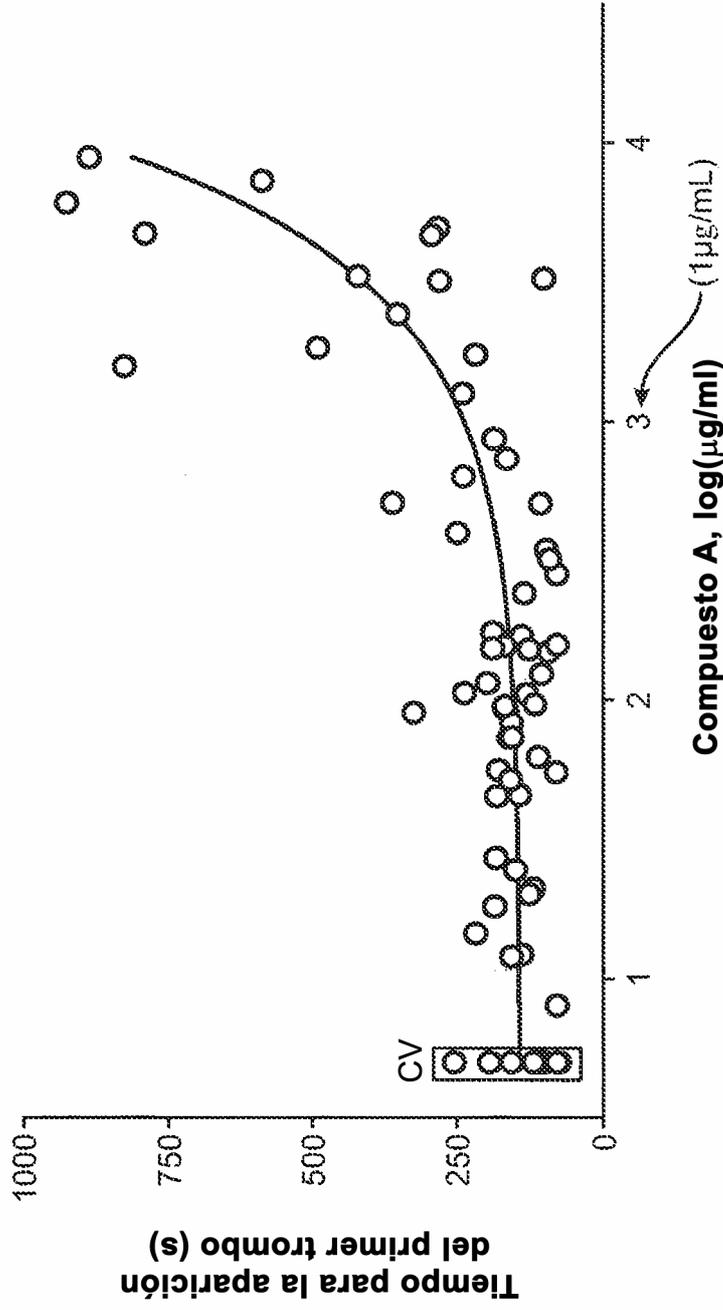


FIG. 11

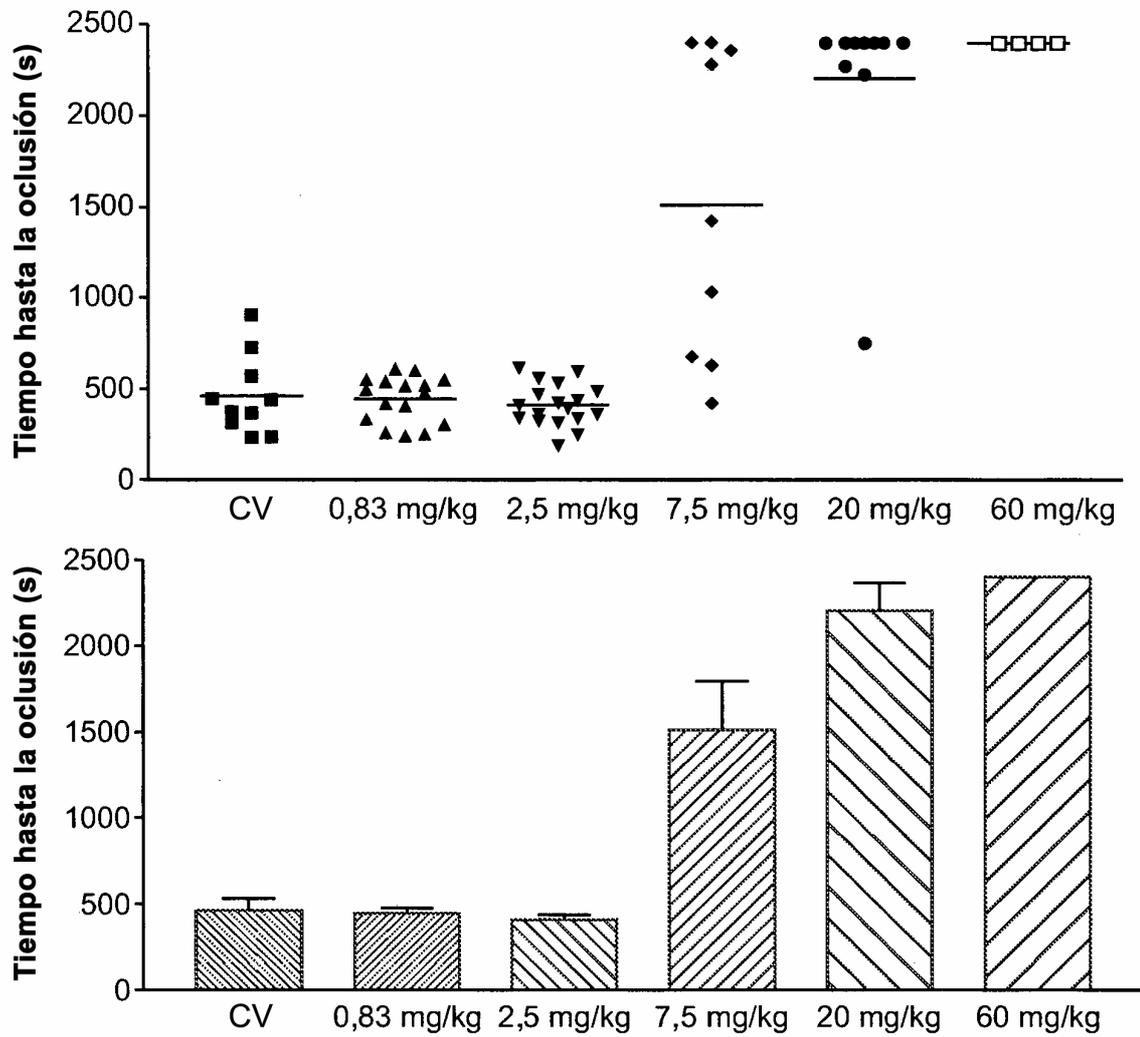


FIG. 12

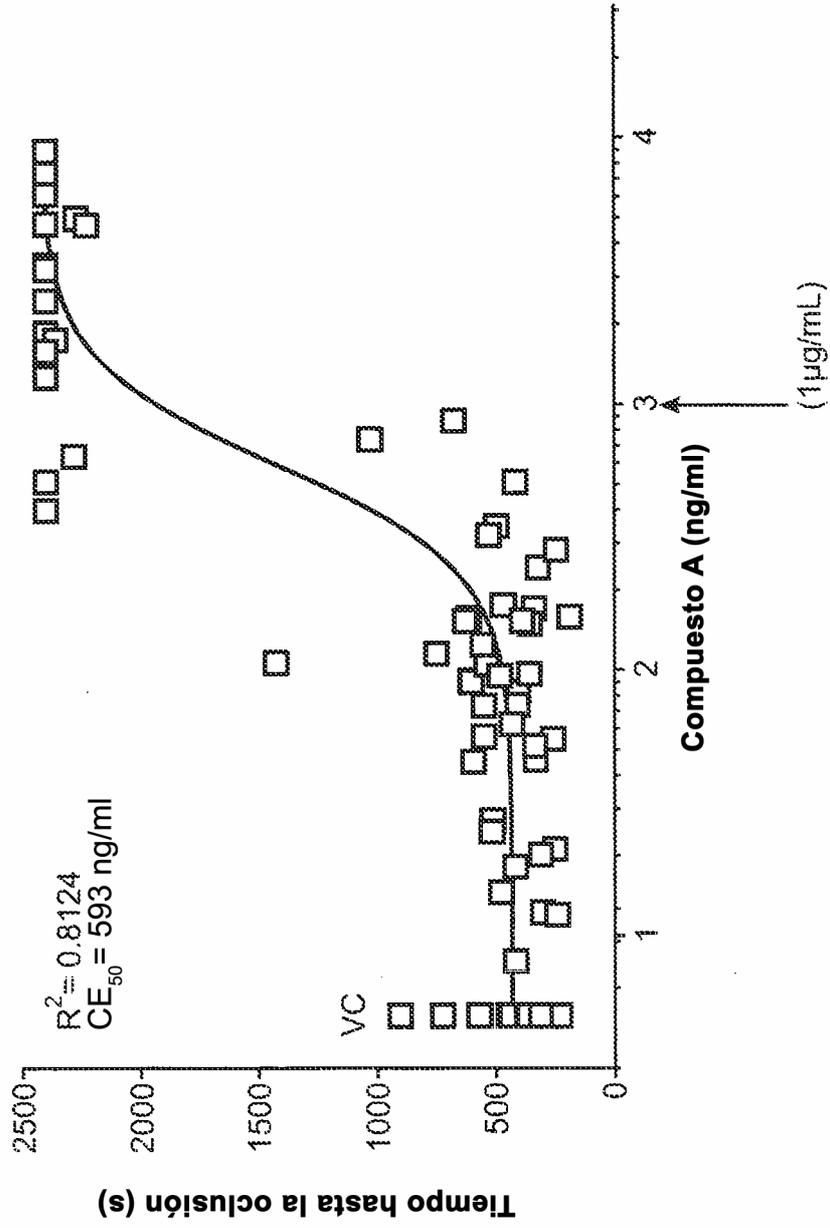


FIG. 13

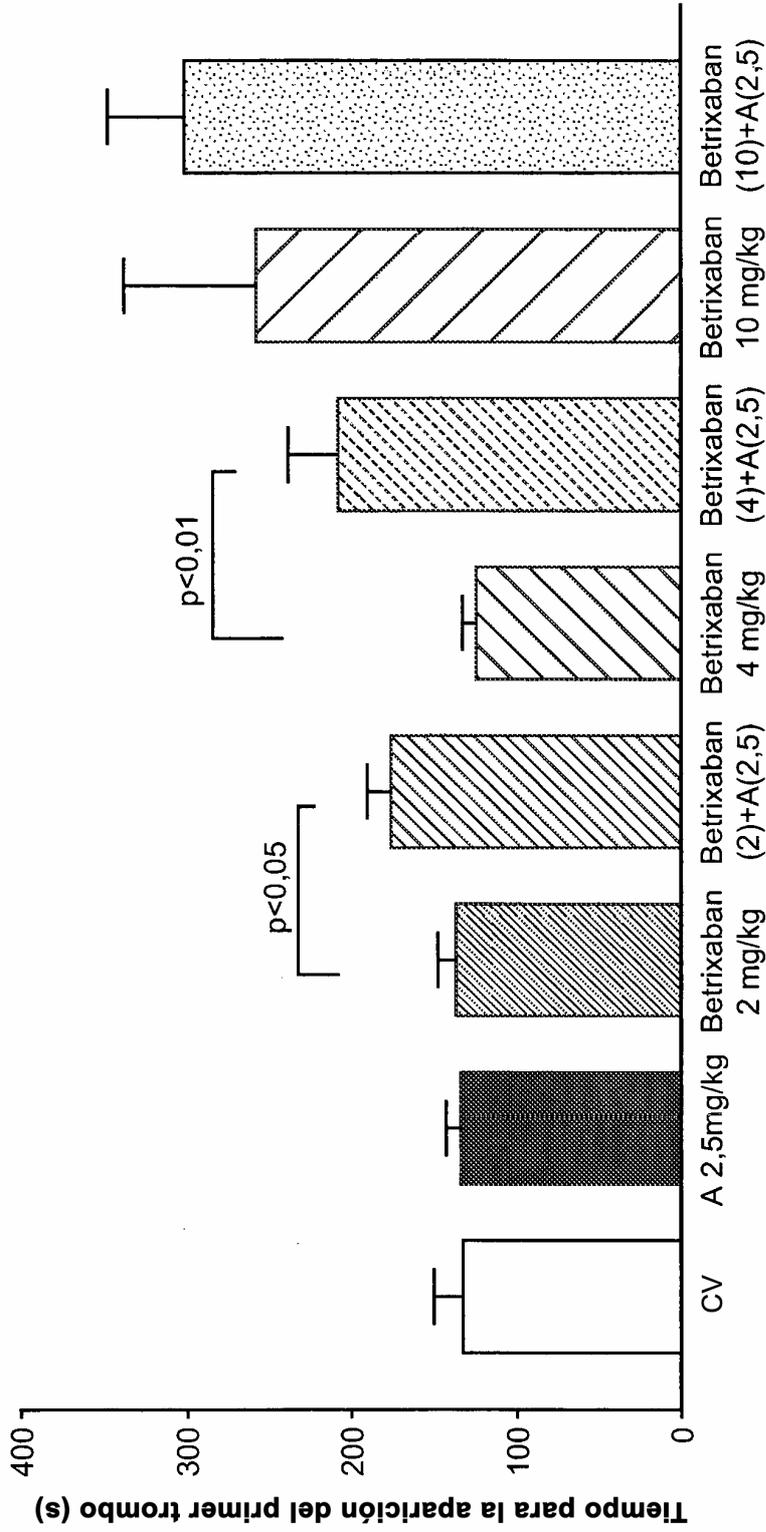


FIG. 14

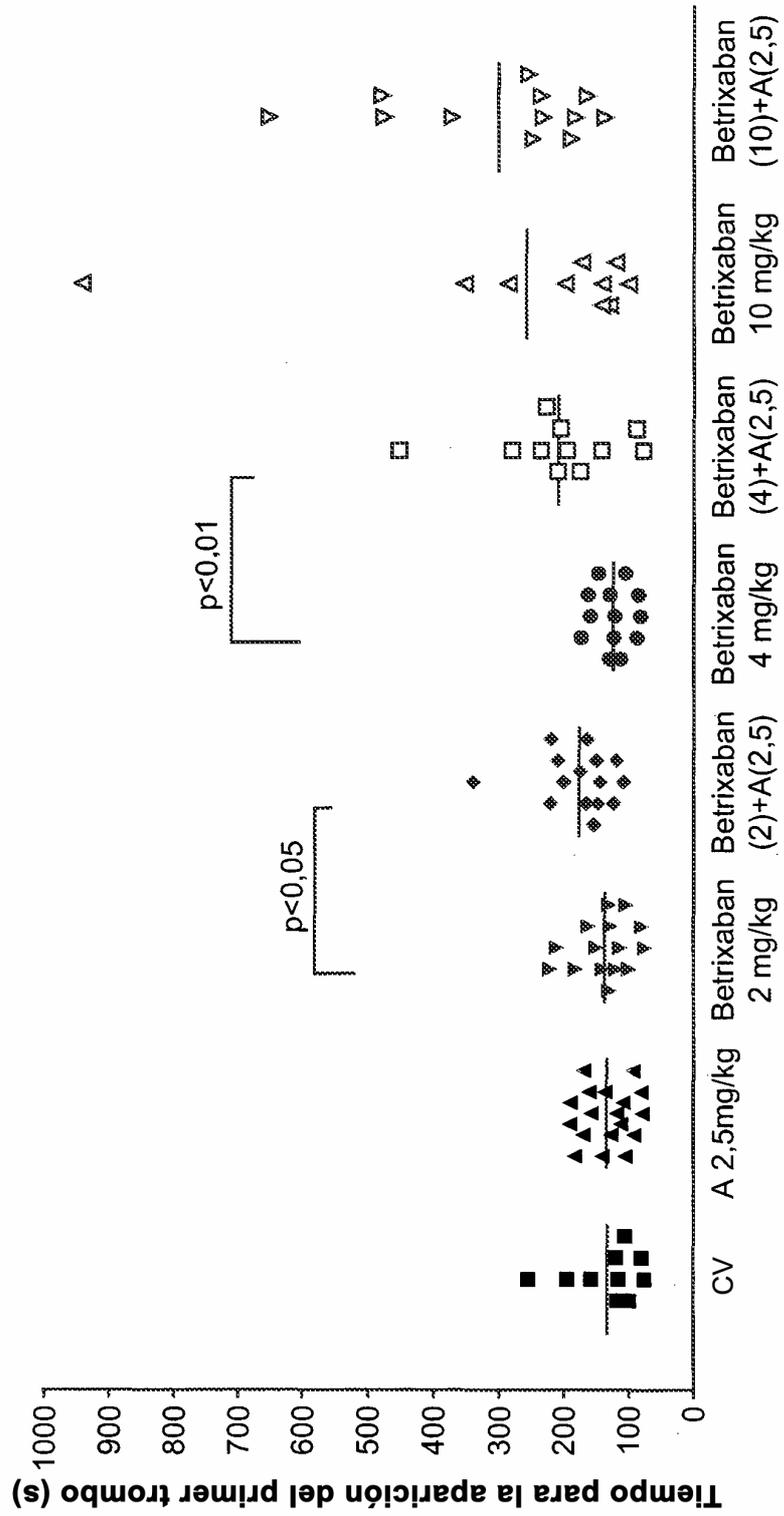


FIG. 15

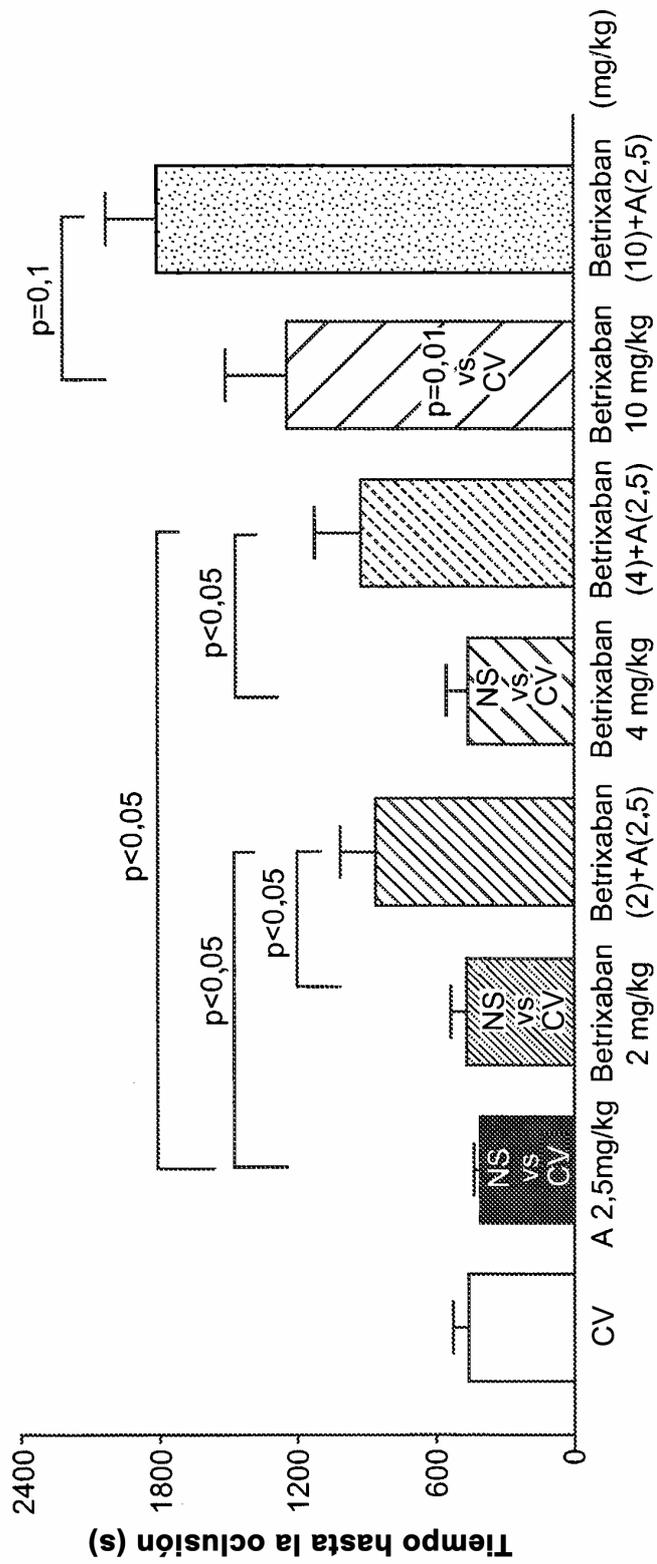


FIG. 16

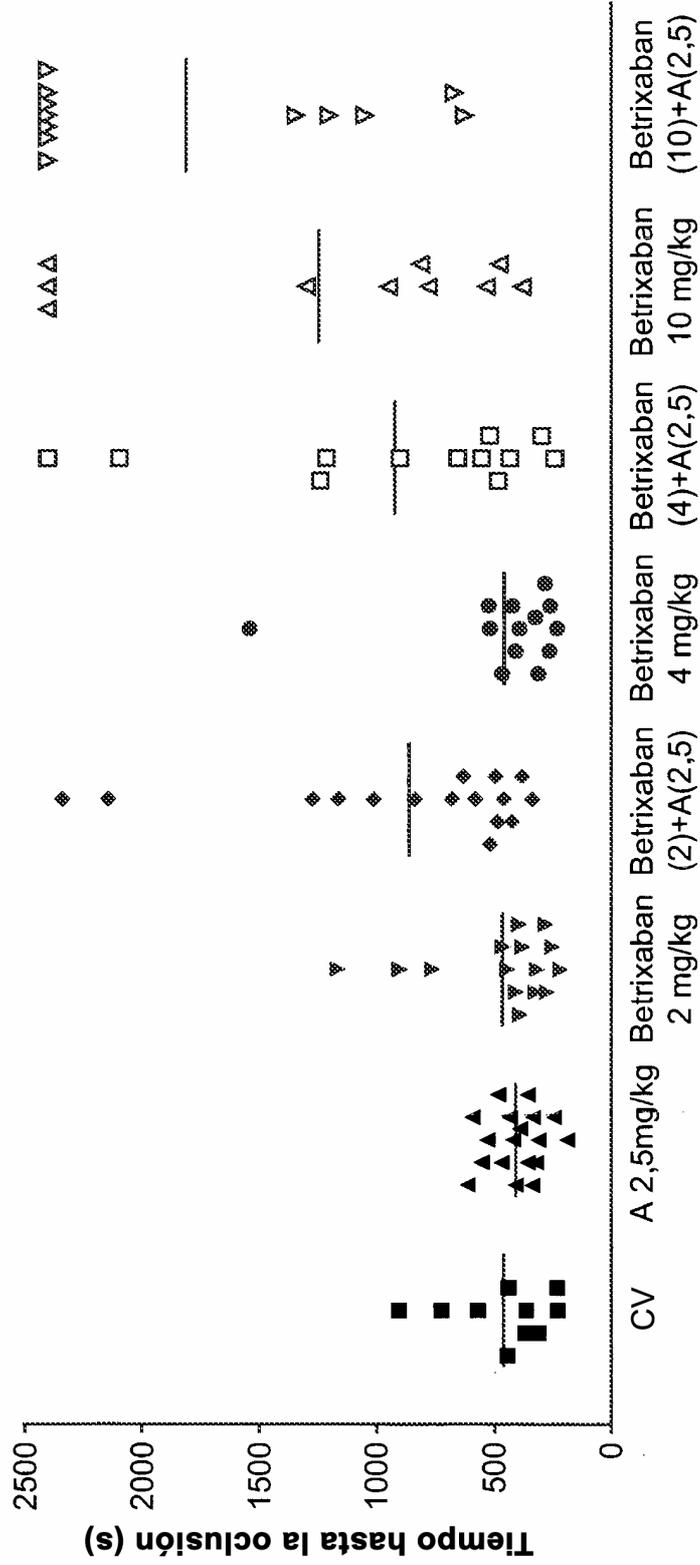


FIG. 17