(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 622 953**

(51) Int. Cl.:
C07D 405/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2005** **E 10183540 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017** **EP 2277879**

(54) Título: **Polimorfo cristalino de una sal bisulfato de un antagonista del receptor de trombina**

(30) Prioridad:

09.01.2004 US 755066

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

(73) Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

(72) Inventor/es:

THIRUVENGADAM, TIRUVETTIPURAM K.;
WU, WENXUE;
WANG, TAO;
CHIU, JOHN S.;
BOGDANOWICH-KNIPP, SUSAN;
PAVLOVSKY, ANASTASIA;
GREENLEE, WILLIAM J.;
GRAZIANO, MICHAEL P.;
KOSOGLOU, TEDDY;
CHINTALA, MADHU y
CHACKALAMANNIL, SAMUEL

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 622 953 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

Polimorfo cristalino de una sal bisulfato de un antagonista del receptor de trombina

Antecedentes de la invención

La invención se refiere a un polimorfo cristalino de una sal bisulfato de un antagonista del receptor de trombina, a procedimientos para la síntesis de la sal bisulfato y a métodos para utilizar la sal bisulfato.

Antecedentes

Se sabe que la trombina tiene varias actividades en diferentes tipos de células y se sabe que los receptores de trombina están presentes en tipos de células humanas tales como plaquetas, células de la musculatura lisa vascular, células endoteliales y fibroblastos. Por lo tanto, es posible que los antagonistas del receptor de trombina, también conocidos como antagonistas del receptor activado por la proteasa (PAR) sean de utilidad en el tratamiento de los trastornos trombóticos, inflamatorios, ateroscleróticos y fibroproliferativos, así como en otros trastornos en los cuales la trombina y su receptor desempeñan una función patológica.

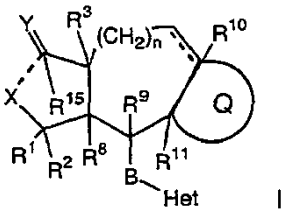
Se han identificado los péptidos antagonistas del receptor de trombina basándose en estudios de estructura y actividad que implican sustituciones de aminoácidos en los receptores de trombina. En el trabajo de Bernatowicz et al, J. Med. Chem., vol. 39, pág. 4879-4887 (1996) se divulgan tetra- y pentapéptidos como potentes antagonistas del receptor de trombina, por ejemplo, N-trans-cinamoil-p-fluoroPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-NH_2 y N-trans-cinamoil-p-fluorPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-Arg-NH_2. También se divulgan antagonistas peptídicos del receptor de trombina en el documento WO 94/03479, publicado el 17 de febrero de 1994.

En la bibliografía se ha sugerido que los antagonistas del receptor de trombina son potencialmente útiles en el tratamiento de varias enfermedades o dolencias entre las que se incluyen, por ejemplo, la trombosis, reestenosis vascular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, enfermedad cardíaca, síndrome de coagulación intravascular diseminada, hipertensión, inflamación, reumatismo, asma, glomerulonefritis, osteoporosis, neuropatía y/o tumores malignos (Suzuki, Shuichi, Sol. Int. PCT WO 0288092 (2002), WO 0285850 (2002) y WO 0285855 (2002)), arritmia, inflamación, angina, ictus, aterosclerosis, trastornos relacionados con la angiogénesis, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (Zhang, Han-cheng, PCT Sol. Int. WO 0100659 (2001), WO 0100657(2001) y WO 0100656 (2001)), trastornos hepáticos, renales y pulmonares (Chambers, R.C., “Coagulation cascade proteases and tissue fibrosis”, Biochemicai Society Transactions, 2002, 30(2), pág. 194-200), cáncer (Nguyen, Quang-De, “RhoA- and RhoD-dependent regulatory switch of Gα subunit signaling by PAR-1 receptors in cellular invasion”, FASEB Journal, 2002, 16(6), pág. 565-576), melanoma (Tellez, Carmen, “Role and regulation of the thrombin receptor (PAR-1) in human melanoma”, Oncogene 22, 2003, pág. 3130-3137), carcinoma de células renales Kaufman, R., “Meizothrombin, an intermedíate of prothrombin cleavage potently activates renal carcinoma cells by interaction with PAR-type thrombin receptors”, Oncology Reports, 2003, 10(2), pág. 493-496), enfermedad renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, homeostasis vascular renal (Tognetto, Michele, “Proteinase-activated receptor-1 (PAR-1) activation contracts the isolated human renal artery in vitro”, British Journal of Pharmacology, 2003, 139(1), pág. 21-27), glomerulonefritis (Ahn, Ho-Sam, “Nonpeptide thrombin receptor antagonists”, Drugs of the Future, 2001, 26(11), pág. 1065-1085), inflamación, (Meli, Rosaria, “Thrombin and PAR-1 activating peptide increase iNOS expression in cytokine-stimulated C6 glioma cells”, Journal of Neurochemistry, 2001, 79(3), pág. 556-563), enfermedad crónica de las vías respiratorias (Roche, Nicolas, “Effect of acute and chronic inflammatory stimuli on expression of protease-activated receptors 1 and 2 alveolar macrophages”, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003, 111(2), pág. 367-373), inflamación de la vejiga (D'Andrea, Michael R., “Expression of protease-activated receptor-1 ,-2, -3 and -4 in control and experimentally inflamed mouse bladder”, American Journal of Pathology, 2003, 162(3), pág. 907-923), enfermedades, dolencias y lesiones neurodegenerativas y/o neurotóxicas, Traynelis, Stephen Francis, “Treatment of neurodegenerative diseases and conditions using PAR-1 antagonists”, PCT Sol. Int. PCT WO 0271847 (2002)), fibrosis por radiación, disfunción endotelial (Wang, Junru, “Deficiency of microvascular thrombomoduiin and up-regulation of protease-activated receptor-1 in irradiated rat intestine: possible link between endothelial dysfunction and chronic radiation fibrosis”, American Journal of Pathology, June 2002, 160(6), pág. 2063-72), enfermedades periodontales (Tanaka, Nobuhisa, “Thrombin-induced Ca2+ mobilization in human gingival fibroblasts is mediated by protease-activated receptor-1 (PAR-1)”, Life Sciences, 2003, 73, pág. 301-310) y heridas (Strukova, S.M., “Thrombin, a regulator of reparation processes in wound healing”, Bioorganicheskaya Khimiya, 1998, 24(4), pág. 288-292).

También se ha sugerido que los antagonistas del receptor de trombina son potencialmente antiangiogénicos (Chan, Barden, “Antiangiogenic property of human thrombin” Microvascular Research, 2003, 66(1), pág. 1-14), factores de resistencia de las células tumorales hacia la quimioterapia (Schiller, H., “Thrombin as a survival factor for cancer cells: thrombin activation in malignant effusions in vivo and inhibition of idarubicin-induced cell death in vitro”, Int'l. J. of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2002, 40(8), pág. 329- 335), inhibidores de la agregación plaquetaria e inhibidores de la proliferación de células de la musculatura lisa, células endoteliales, fibroblastos, células renales, células de osteosarcoma, células musculares, células cancerosas y/o células de la glía (Suzuki, *supra*).

Los antagonistas del receptor de trombina sustituidos se divulgan en las patentes US-6.063.847, US-6.326.380 y Acta US N.º 10/271.715.

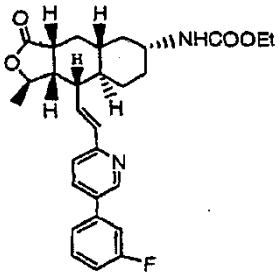
La Solicitud U.S. No. 10/412.982, la cual se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad, enseña una clase de compuestos antagonistas del receptor de trombina que tienen la siguiente fórmula (I):



I

y la sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los sustituyentes y las características estructurales son las definidas en la presente memoria. También se divulga en dicha solicitud un procedimiento general para la preparación de dichos compuestos antagonistas del receptor de trombina.

La Solicitud U.S. N.º 10/412.982 divulga además un compuesto antagonista del receptor de trombina específico identificado como Ejemplo 11, en la Tabla 1, identificado en la presente memoria como Compuesto 1. El Compuesto 1 tiene la siguiente estructura:



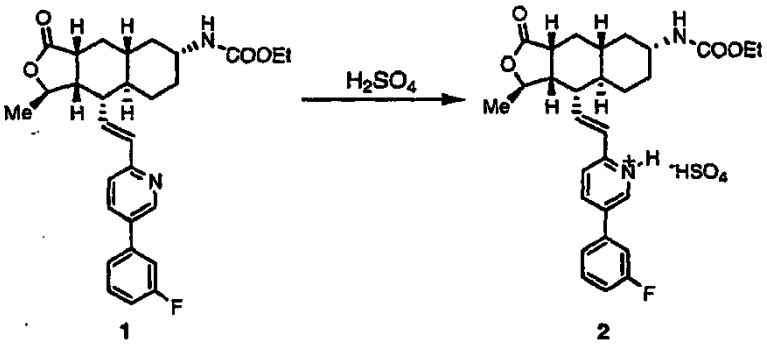
Compuesto 1

El Compuesto 1 exhibe buena actividad antagonista del receptor de trombina (potencia) y selectividad y es útil para el tratamiento de la trombosis, otros trastornos cardiovasculares y no cardiovasculares. La Solicitud de patente pendiente junto con la presente de los Estados Unidos N.º 10/705.282, que se incorpora a la presente memoria como referencia, divulga varias indicaciones y formulaciones combinatorias de los antagonistas del receptor de trombina.

Sería provechoso mejorar las propiedades termodinámicas del Compuesto 1. También sería ventajoso producir una forma cristalina estable de un compuesto relacionado con el Compuesto 1, que tenga propiedades físicas uniformes. La invención tiene como objetivo proporcionar estos y otros beneficios, los cuales se pondrán de manifiesto a medida que avance la descripción.

Sumario de la invención

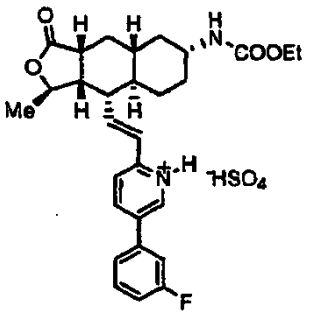
La invención proporciona un procedimiento para preparar el Compuesto 2 a partir del Compuesto 1 de acuerdo con la reacción:



que comprende:

d) mezclar el Compuesto 1 en un disolvente orgánico para formar una mezcla;
e) calentar la mezcla a una temperatura de 50 °C y
f) añadir una mezcla de ácido sulfúrico y acetonitrilo a la mezcla calentada.

En otra realización, la invención proporciona la forma cristalina del Compuesto 2

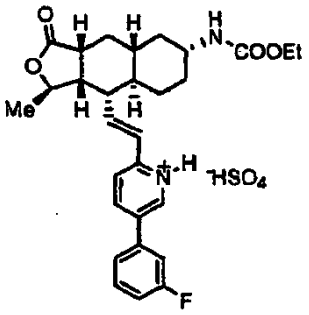


Compuesto 2

que se puede obtener por el procedimiento anterior.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma 1 de polimorfo cristalino del Compuesto 2 que se puede obtener por el procedimiento anterior y al menos un excipiente o vehículo sólido.

Una *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 de la fórmula:



Compuesto 2

que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo con posiciones de pico características de 11,2, 16,4, 19,2 y 21,0 grados 2θ. Más preferiblemente, el polimorfo cristalino exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo con posiciones de pico características de 9,9, 11,2, 16,4, 19,2, 21,0, 22,1, 23,7 y 26,7 grados 2θ. Aún más preferiblemente, el polimorfo cristalino exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo con posiciones de pico características de 9,9, 11,2, 12,6, 14,5, 16,4, 19,2, 21,0, 22,1, 23,7, 26,7, 28,2 y 30,8 grados 2θ.

Una *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la FIG. 1.

Una *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 que exhibe un patrón de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual al patrón de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la FIG. 3.

En otras realizaciones, la invención proporciona la *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 que es el producto del procedimiento anterior.

En realizaciones adicionales, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 y al menos un excipiente o vehículo.
La *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 se puede usar en un método para inhibir los receptores de trombina que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de la *Forma 1* de polimorfo cristalino 1 del Compuesto 2.
La *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 se puede usar en un método para el tratamiento de la trombosis, aterosclerosis, reestenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, ictus trombótico, ictus tromboembólico, enfermedades periféricas vasculares, trastornos

inflamatorios, isquemia cerebral o cáncer, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de la *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2.
La *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 se puede usar en un método para el tratamiento de la trombosis, aterosclerosis, reestenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, ictus trombótico, ictus tromboembólico, enfermedades periféricas vasculares, trastornos inflamatorios, isquemia cerebral o cáncer, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de la *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 en combinación con por lo menos un agente cardiovascular adicional. Preferiblemente, el por lo menos un agente cardiovascular adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la biosíntesis de tromboxano A2, antagonistas de GP IIb/IIIa, antagonistas del tromboxano, inhibidores de la adenosina difosfato, inhibidores de la ciclooxigenasa, antagonistas de la angiotensina, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la endopeptidasa neutra, anticoagulantes, diuréticos e inhibidores de la agregación plaquetaria. Más preferiblemente, el por lo menos un agente cardiovascular adicional es aspirina o clopidogrel bisulfato.

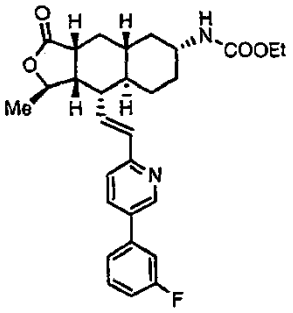
Se tendrá una mayor comprensión de la invención con los siguientes dibujos, memoria descriptiva y reivindicaciones

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un gráfico de un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la *Forma 1* del Compuesto 2 cristalizada en acetonitrilo, generado mediante el uso de un difractómetro MiniFlex de Rigaku. El gráfico representa la intensidad de los picos definida por los recuentos por segundo frente al ángulo de difracción 2θ en grados.
La FIG. 2 es un gráfico de un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la *Forma 2* del Compuesto 2 sintetizada a partir de una suspensión de la sal bisulfato en acetona a temperatura ambiente. Se generó el gráfico utilizando un difractómetro MiniFlex de Rigaku, El gráfico representa la intensidad de los picos definida por los recuentos por segundo frente al ángulo de difracción 2θ en grados.
La FIG. 3 es un gráfico de un termograma de Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la *Forma 1* del Compuesto 2 cristalizada en acetonitrilo. El gráfico representa el flujo de calor normalizado en unidades de vatios/gramo (“W/g") frente a la temperatura de la muestra medida en grados C.

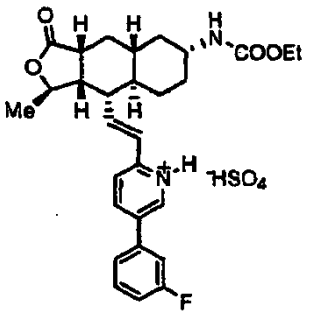
Descripción detallada

Como se describe en la Solicitud de patente de los Estados Unidos Acta N.º 10/412.982, el Compuesto 1 es un potente antagonista del receptor de trombina.



1

Sin embargo, se encontró que la forma de base libre del Compuesto 1 carecía de la estabilidad cristalina inferior. Se encontró que una sal bisulfato del Compuesto 1 exhibía características de estabilidad superiores y una actividad sustancialmente similar. Como se usa en la presente memoria, “bisulfato” significa HSO_4. El Compuesto 2 tiene la siguiente estructura:



Compuesto 2

Se encontró que existían dos polimorfos cristalinos diferentes del compuesto 2. En la presente memoria se hace referencia a estas dos formas como *Forma 1* y *Forma 2*. Se encontró que con el tiempo la *Forma 2* era inestable y se revertía a la estructura cristalina de la *Forma 1*. Se puede hacer referencia a las dos formas cristalinas de la sal bisulfato como polimorfos.

Se puede caracterizar al polimorfismo como la capacidad de un compuesto para cristalizar produciendo formas cristalinas diferentes, manteniendo la misma fórmula química. Un polimorfo cristalino de una determinada sustancia farmacológica dada es químicamente idéntico a cualquier otro polimorfo cristalino de esa sustancia farmacológica, ya que contiene los mismos átomos unidos entre sí de la misma manera, aunque difiere en la forma de sus cristales, lo que puede afectar a una o más propiedades físicas tales como estabilidad, solubilidad, punto de fusión, densidad aparente, propiedades de flujo, biodisponibilidad, etc.

El Compuesto 2 tiene por lo menos un enlace con rotación restringida. Todos los tautómeros e isómeros rotacionales están contemplados como parte de la invención.

El Compuesto 2 puede existir en formas no solvatadas, así como solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

Como se usa en toda la memoria descriptiva, los siguientes términos se han de interpretar con los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

“Paciente” incluye tanto humanos como otros animales.
“Mamífero” incluye a humanos y otros animales mamíferos.
“Polimorfo” significa una forma cristalina de una sustancia que se distingue de otra forma cristalina pero que comparte la misma fórmula química.
“Alcohol” significa un compuesto orgánico que contiene un grupo hidroxilo (-OH).
“Nitrilo” significa compuesto orgánico que contiene un grupo -C≡N.
"Ester" significa un compuesto orgánico de la fórmula RC(O)OR, en la que los dos grupos R son independientemente alquilo o arilo y los paréntesis indican que el O que encierran está unido por un enlace doble al C.
“Cetona” significa un compuesto orgánico que contiene un grupo carbonilo (C=O) unido a dos grupos alquilo.
“Excipiente” significa una sustancia esencialmente inerte utilizada como un diluyente para dar forma o consistencia a una formulación.
“Efectiva” o “terapéuticamente efectiva” tiene por fin describir un compuesto o una composición de la presente invención que es eficaz en su antagonismo de los receptores de trombina y, por ello, produce el efecto terapéutico, paliativo, inhibitorio o preventivo deseado. La expresión “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva” tiene por fin describir una cantidad de un compuesto o composición de la presente invención que es eficaz en su antagonismo de los receptores de trombina y, por ello, produce el efecto terapéutico, paliativo, inhibitorio o preventivo deseado.

Preparación de la muestra

Se analizó la *Forma 1* del Compuesto 2 en forma de polvo seco por análisis de difracción de rayos X en polvo (“PXRD”) y Calorimetría diferencial de barrido (“DSC”) modulada. Antes del análisis, se utilizó un micronizador para moler y clasificar el material. Se introdujo nitrógeno filtrado a través de chorros espaciados a intervalos regulares alrededor de la periferia de la cámara trituradora. Durante el funcionamiento, se genera un vórtice de alta velocidad y el material se inyecta en el vórtice cerca de la pared periférica. Los fuertes gradientes de velocidad cerca de los chorros hacen que las partículas suspendidas choquen y se reduzcan por el impacto. Las partículas más pesadas y de mayor tamaño se mantienen en el área de trituración por efecto de la fuerza centrífuga. La velocidad de alimentación y la presión del gas de molienda son los principales factores que controlan el tamaño de partícula de salida. El gas de molienda sale por una salida en la parte superior central de la cámara y atrae consigo el producto micronizado hacia la bolsa colectora. El lote se micronizó a una velocidad de alimentación de 150 gramos por minuto (“g/min”) y a una presión de molino de 344,73 kPa en un micronizador de 10,16 cm. Se recogió el material molido en tambores forrados con bolsas de doble polietileno y se almacenó en una zona refrigerada.

Después de la micronización, las muestras fueron analizadas con mínima preparación para evitar algún cambio de forma. Las muestras fueron frotadas levemente para asegurarse de que las partículas no se aglomeraran. No se utilizaron disolventes, secado ni otros pasos de preparación para estos análisis. Los datos de PXRD y DSC, en cada caso, identifican inequívocamente la forma única.

Difracción de rayos X en polvo

El análisis de PXRD se llevó a cabo utilizando un difractómetro MiniFlex® de Rigaku (fabricado en 1999). El instrumento utiliza una rendija de divergencia variable con una configuración de eje de barrido θ/2 θ y una fuente de radiación de cobre (Kα). Se proveyó la muestra de polimorfo en forma de polvo y seguidamente se la colocó sobre

una cara de una placa de aluminio de baja difusión de fondo revestida con Si utilizando un pasador manual con un mínimo de fuerza. Se utilizó un patrón de silicio cristalino para verificar la precisión de la posición de los picos. La muestra se expuso a condiciones ambientales mientras se la hacía girar a 54 revoluciones por minuto ("rpm") para reducir las orientaciones preferidas de los cristales. Los datos fueron evaluados utilizando un software de procesamiento de patrones JADE® versión 5.0 de Materials Data Inc. ("MDI"). El software efectúa automáticamente un filtrado final, ajusta un fondo y mide el área y la altura de cada pico. Se filtró el patrón de rayos X con un filtro parabólico de nueve puntos Savitzky-Golay, de lo contrario es un patrón esencialmente bruto sin corrección de fondo ni eliminación de picos K-α2.

Utilizando los métodos y el equipo antes descritos, se sometió a la *Forma 1* del Compuesto 2 al análisis de PXRD. Se generó un patrón de PXRD y se muestra en la Fig. 1. Se traza la intensidad de los picos (el eje y se expresa en recuentos por segundo) frente al ángulo 2θ (el eje x se expresa en grados2θ). Además, se trazaron los datos con recuentos del detector normalizados con respecto al tiempo de recolección por paso frente al ángulo 2θ. En la Tabla 1 se consignan las posiciones de los picos (en el eje X 2θ) que coinciden con estos perfiles. Las posiciones de estos picos de PXRD son características de la *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2.

TABLA 1
Posiciones de los picos de PXRD de la *Forma 1* del Compuesto 2

2θ (°)
9,90
11,24
11,77
12,64
13,96
14,48
15,68
16,44
17,97
19,22
19,52
21,04
21,58
22,38
23,06
23,70
24,36
25,06
25,89
26,68
28,20
29,74
30,78
32,16
34,06
34,66
36,12
37,30

Comenzando con las posiciones de los picos de PXRD de la *Forma 1* de la estructura cristalina del Compuesto 2 expuesta en la Tabla 1, se pueden seleccionar las posiciones de los picos más características y agruparlas por intensidad relativa para distinguir convenientemente esta estructura cristalina de otras. Dicha selección de los picos únicos está expuesta en la Tabla 2. Por consiguiente, se puede identificar la estructura cristalina de la *Forma 1* del Compuesto 2 por el Grupo de posición de los picos N.º 1 que consiste en 4 posiciones de picos de PXRD características. Más preferiblemente, se puede identificar la estructura cristalina de la *Forma 1* del Compuesto 2 por el Grupo de posición de los picos N.º 2 que consiste en las 4 posiciones de picos de PXRD características del Grupo N.º 1 y 4 posiciones de picos adicionales. Aún más preferiblemente, la estructura cristalina de la *Forma 1* del Compuesto 2 se puede identificar por el Grupo de posición de los picos N.º 3 que consiste en las 8 posiciones de picos de PXRD características del Grupo N.º 2 y 4 posiciones de picos adicionales.

TABLA 2
Posiciones de los picos de PXRD características de la Forma 1 del Compuesto 2

N.º de Grupo de posición de los picos	Posición de los picos (grados 2θ)
1	11,2
	16,4
	19,2
	21,0
2	9,9
	11,2
	16,4
	19,2
	21,0
	22,1
	23,7
	26,7
3	9,9
	11,2
	12,6
	14,5
	16,4
	19,2
	21,0
	22,1
	23,7
	26,7
	28,2
	30,8

También se sometió a la *Forma 2* del Compuesto 2 a análisis de PXRD. Se sintetizaron los cristales de la *Forma 2* a partir de una suspensión de la sal bisulfato en acetona a temperatura ambiente. No se sometió a micronización a los cristales de la *Forma 2*. Por lo demás, la preparación de las muestras de cristales, el equipamiento analítico y las técnicas analíticas utilizadas para analizar la estructura cristalina de la *Forma 2* eran similares a las aplicadas a la *Forma 1* según lo descrito anteriormente. El perfil de PXRD del material de la *Forma 2* se muestra en la FIG. 2. Las posiciones de los picos de PXRD de la *Forma 2* de la estructura cristalina del Compuesto 2 se muestran en la Tabla 3. Una comparación de las posiciones de los picos de PXRD exhibidas en las Tablas 1 y 3 confirma la conclusión de que las *Formas 1* y *2* son polimorfos cristalinos distintos de la sal bisulfato del Compuesto 2.

TABLA 3
Posiciones de los picos de PXRD de la *Forma 2* del Compuesto 2

Ángulo 2θ (°)
5,36
10,22
10,72
12,92
13,38
15,02
16,67
19,16
19,72
21,14
21,79
23,06
24,89
26,60
27,02
28,24
29,67
30,70
33,92
34,71

Los expertos en la técnica reconocerán que las mediciones de las posiciones de los picos de PXRD de una determinada forma cristalina del mismo compuesto varían dentro de un margen de error. En la Solicitud de patente de los Estados Unidos N.º 10/449.650, se encontró que el valor sigma 2 máximo entre una muestra y otra entre todas las posiciones de los picos utilizando las mismas técnicas de preparación de muestras y un número limitado de instrumentos analíticos era 0,4. Las técnicas de calibración aplicadas a los instrumentos para recoger estos datos eran las normales en la industria, aunque no necesariamente tan rigurosas como las de la técnica actual. Teniendo en cuenta los hechos de que las técnicas de preparación de muestras pueden variar y que se pueden utilizar otros instrumentos analíticos para medir las posiciones de los picos, se puede aplicar a los datos un margen de error de aproximadamente +/- 0,5 grados 2θ. Una técnica de preparación de muestras normalizada, el uso del mismo instrumento analítico y una calibración muy precisa de ese instrumento puede aumentar la reiterabilidad a aproximadamente +/- 0.3 grados 2θ o menos.

Calorimetría diferencial de barrido

El instrumento de DSC empleado para evaluar la muestra de polimorfo fue un TAInstruments® modelo 2920 (fabricado en 2001), el cual estaba equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado. Se purgó la cámara de celda de DSC/muestra con 40 ml/min de gas nitrógeno de ultra-alta pureza. Se calibró el instrumento con indio de alta pureza. La precisión de la temperatura de la muestra medida con este método está dentro de aproximadamente +/- 1 °C y el calor de fusión se puede medir con un margen de error relativo de aproximadamente +/- 5 %. Se colocó la muestra en una cubeta de aluminio estándar para DSC con una tapa que presentaba dos pequeños orificios para la liberación de la presión. Se colocaron aproximadamente 2 mg de polvo de muestra en el fondo de la cubeta y se hizo descender por medio de un ligero golpeteo para entrar en contacto con la cubeta. Se midió con precisión el peso de la muestra y se registró al centésimo de miligramo. El instrumento utilizó una cubeta vacía como referencia. El instrumento estaba programado para equilibrar la muestra a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1 minuto antes de iniciar una pendiente de calentamiento dinámico de 2 °C/min a aproximadamente 250 °C, con una velocidad de modulación de +/- 1 °C cada 40 segundos.

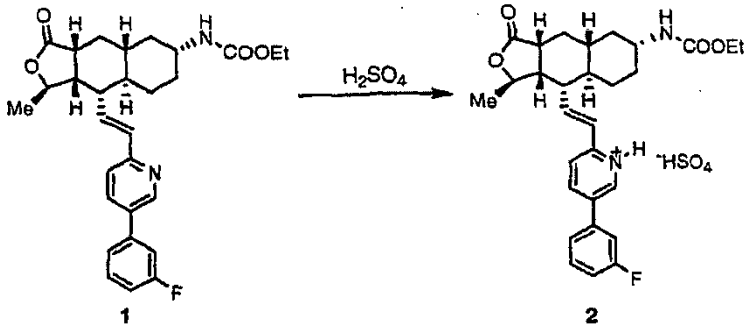
Se trazó el flujo de calor, que fue normalizado por el peso de la muestra, frente a la temperatura medida de la muestra. Los datos están expresados en unidades de vatios/gramo ("W/g"). Se realizó el trazado con los picos endotérmicos en dirección descendente. En este análisis se evaluó el pico de fusión endotérmico para la extrapolación de temperaturas de inicio y final, la temperatura máxima y el calor de fusión.

En la Figura 3 se exhibe un perfil de DSC de la *Forma 1* del Compuesto 2. La Figura 3 muestra que el inicio de la fusión tiene lugar a aproximadamente 200,6 °C y que la endoterma de fusión tiene lugar a aproximadamente 206,4 °C. El calor de fusión es de aproximadamente 52,3 julios/gramo ("J/g"). Para distinguir a esta forma de otras se puede usar la combinación de temperatura de fusión y calor de fusión.

Síntesis de la sal bisulfato

En el Esquema I se ilustra la preparación de la sal bisulfato del Compuesto 2, donde se emplean las siguientes abreviaturas: Me es metilo; Et es etilo, F es flúor.

Esquema I: Síntesis general del Compuesto 2



La preparación del Compuesto 2 se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcohol (por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico), nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo), éster (por ejemplo, acetato de etilo), cetona (por ejemplo acetona), éter (por ejemplo, tetrahidrofurano) y mezclas de los mismos.

En términos generales, se coloca el compuesto 1 en acetonitrilo y se aplica calor (si es necesario) al mismo hasta que el Compuesto 1 queda disuelto en la solución. El calor aplicado puede ser suficiente calor para elevar la temperatura del disolvente a 50 °C dependiendo de la concentración del Compuesto 1 en acetonitrilo. Después de

formada la solución, se continúa con la aplicación de calor para mantener la temperatura. Se añade lentamente una solución de ácido sulfúrico en acetonitrilo. Los cristales podrían salir de la solución durante la adición de la solución de ácido sulfúrico. Como alternativa, se puede poner en contacto el Compuesto 1 con disolventes en una suspensión u otro tipo de mezcla, sin disolución.
Se encontró que el uso de alcohol isopropílico, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y tetrahidrofurano como disolventes alternativos en el procedimiento anteriormente descrito producían en cada caso el polimorfo cristalino de *Forma 1*.

También se prefiere sembrar una solución saturada del Compuesto 2 en un disolvente de reacción a fin de controlar la cristalización y reducir al mínimo y/o prevenir la incrustación del producto en las paredes. La incrustación del producto da lugar a una pérdida de rendimiento y a que el disolvente quede atrapado en la sustancia producida cristalizada aislada. Con frecuencia, el disolvente atrapado no puede reducirse a un nivel preferido incluso después de un secado prolongado. Es preferible sembrar la solución del Compuesto 2 con una pequeña cantidad del Compuesto cristalino 2 (por ejemplo, aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 0,2 % p/p) para evitar la posibilidad de que el producto se incruste.

El siguiente es un procedimiento de síntesis típico. Se disolvieron aproximadamente 5 g del Compuesto 1 en aproximadamente 25 ml de acetonitrilo. Se agitó la solución durante aproximadamente 10 minutos y luego se la calentó a aproximadamente 50 °C. Se añadieron aproximadamente 6 ml de ácido sulfúrico 2M en acetonitrilo a la mezcla de reacción calentada. El Compuesto 2 precipitó durante la adición del ácido sulfúrico en acetonitrilo. Después de la adición de la solución de ácido sulfúrico, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente. El sólido precipitado fue filtrado y lavado con aproximadamente 30 ml de acetonitrilo. Se secó el sólido húmedo al vacío a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 80 °C durante aproximadamente 12 horas para producir aproximadamente 5 g de la forma cristalina del Compuesto 2. El rendimiento fue de aproximadamente 85 %. Seguidamente, el producto se sometió a análisis de PXRD y DSC, que dio como resultado los trazados expuestos en las Figuras 1 y 3, respectivamente, que reflejan el hecho de que este era el polimorfo de la *Forma 1*.

Actividad del compuesto, composiciones farmacéuticas y métodos de uso

En una realización, la invención comprende la *Forma 1* del Compuesto 2, las composiciones farmacéuticas de la misma, un método para la preparación del Compuesto 2 y métodos para usar el Compuesto 2 o una composición farmacéutica del mismo para el tratamiento de varios trastornos, síntomas y enfermedades. El Compuesto 2 presenta actividad como antagonista del receptor de trombina, que puede ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades asociadas con la trombosis, aterosclerosis, reestenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, isquemia cerebral, ictus, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. También se sabe que los antagonistas del receptor de trombina son antagonistas del receptor activado de la proteasa (PAR). La clase de compuestos a la que pertenece el Compuesto 2 se une también, generalmente, a los receptores cannabinoides (CB_2) y pueden ser de utilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, ictus cerebral, isquemia cerebral, nefritis, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto intestinal y trastornos del tracto respiratorio tales como la obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma crónica y bronquitis.

Formulaciones y administración

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar comprendidos por de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 95 por ciento del principio activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, celulosa microcristalina, azúcar o lactosa. Se pueden utilizar comprimidos, polvos, sellos y cápsulas como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral. Se pueden encontrar ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos para la fabricación de diversas composiciones en la obra de A. Gennaro (ed.), The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, (2000).

Entre las preparaciones líquidas se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo, se pueden mencionar agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida pueden incluir además soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse, poco antes de usarlas, en preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones,

suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados también por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico del tipo de matriz o de depósito como es habitual en la técnica para este fin.

Preferiblemente, la *Forma 1* del Compuesto 2 es administrada por vía oral. Preferiblemente, la preparación farmacéutica se presenta en forma de dosis unitaria. En esa forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo una cantidad efectiva para obtener el fin propuesto.

La dosis diaria de la *Forma 1* del Compuesto 2 para el tratamiento de una enfermedad o dolencia antes citado es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg. Para un peso corporal medio de 70 kg, el nivel de dosis es, por lo tanto, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 700 mg de fármaco por día, administrado en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

La cantidad y frecuencia de administración de la *Forma 1* del Compuesto 2 debe regularse de acuerdo con el criterio del médico a cargo considerando factores tales como la edad, el estado y la talla del paciente, así como la gravedad de los síntomas que se están tratando.

Otras realizaciones adicionales de la invención abarcan la administración de la *Forma 1* del Compuesto 2 junto con por lo menos un agente terapéuticamente efectivo adicional. El agente terapéuticamente efectivo adicional contemplado es un agente que difiere en la constitución o la disposición atómica del Compuesto 2. Los agentes terapéuticamente efectivos que se pueden utilizar en combinación con los novedosos compuestos de la presente invención incluyen fármacos que son conocidos y utilizados en el tratamiento de la inflamación, reumatismo, asma, glomerulonefritis, osteoporosis, neuropatía y/o tumores malignos, trastornos relacionados con la angiogénesis, cáncer, trastornos del hígado, los riñones y los pulmones, melanoma, carcinoma de células renales, insuficiencia renal crónica, homeostasis vascular renal, glomerulonefritis, enfermedad crónica de las vías respiratorias, inflamación vesical, enfermedades, trastornos o lesiones neurodegenerativas y/o neurotóxicas, fibrosis por radiación, disfunción endotelial, enfermedades periodontales y heridas. Otros ejemplos de agentes terapéuticamente efectivos que se pueden administrar en combinación con el Compuesto 2 incluyen factores de resistencia de las células tumorales hacia la quimioterapia e inhibidores de la proliferación de las células de la musculatura lisa, células endoteliales, fibroblastos, células renales, células de osteosarcoma, células musculares células cancerosas y/o células de la glía. Los agentes terapéuticamente efectivos pueden ser agentes cardiovasculares.

Los agentes cardiovasculares que se pueden usar en combinación con los compuestos novedosos de la presente invención incluyen fármacos que tienen actividad antitrombótica, antiagregación plaquetaria, antiatereosclerótica y/o anticoagulante. Dichos fármacos son útiles para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la trombosis, como la trombosis, aterosclerosis, reestenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, ictus trombótico y tromboembólico, enfermedades vasculares periféricas, otras enfermedades cardiovasculares, isquemia cerebral, trastornos inflamatorios y cáncer, así como otros trastornos en los cuales la trombina y su receptor desempeñan una función patológica. Los agentes cardiovasculares adecuados se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la biosíntesis de tromboxano A2 tales como aspirina, antagonistas del tromboxano tales como seratrodast, picotamida y ramatroban; inhibidores del adenosín difosfato (ADP) tales como clopidogrel; inhibidores de la ciclooxigenasa tales como aspirina, meloxicam, rofecoxib y celecoxib; antagonistas de la angiotensina tales como valsartán, telmisartán, candesartrán, irbesartrán, losartán y eprosartán; antagonistas de la endotelina tales como tezosentán; inhibidores de la fosfodiesterasa tales como miltrindona y enoximona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como captopril, enalapril, enaliprilat, espirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril, trandolapril, lisinopril, moexipril y benazapril; inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como candoxatril y ecadotril; anticoagulantes tales como ximelagatrán, fondaparina y enoxaparina; diuréticos tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, ácido etacrínico, furosemida y amilorida; inhibidores de la agregación plaquetaria tales como abciximab y eptifibatida y antagonistas de GP IIb/IIIa.

Los tipos de fármacos preferidos para su uso en combinación con la *Forma 1* del Compuesto 2 son los inhibidores de la biosíntesis del tromboxano A2, los inhibidores de la ciclooxigenasa y los antagonistas de ADP. Son especialmente preferidos para su uso en las combinaciones la aspirina y el bisulfato de clopidogrel.

Otras realizaciones de la invención abarcan la administración de la *Forma 1* del Compuesto 2 junto con más de un agente terapéuticamente efectivo adicional. En estas realizaciones, el agente terapéuticamente efectivo adicional puede o no ser utilizado comúnmente en el tratamiento de la misma dolencia. Por ejemplo, se puede administrar la *Forma 1* del Compuesto 2 junto con dos agentes cardiovasculares y un agente terapéuticamente efectivo útil para el tratamiento de la inflamación.

Cuando la invención comprende una combinación de la *Forma 1* del Compuesto 2 y uno o más agentes terapéuticamente efectivos, los dos o más componentes activos pueden ser coadministrados en forma simultánea o

consecutiva, o se puede administrar una sola composición farmacéutica que comprende la *Forma 1* del Compuesto 2 y el otro(s) agente(s) terapéuticamente efectivo(s) en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación pueden ser administrados individualmente o juntos en cualquier forma farmacéutica convencional tal como en una cápsula, comprimido, polvo, sello, suspensión, solución, supositorio, aerosol nasal, etc. La dosificación del otro(s) agente(s) terapéuticamente activo(s) se puede determinar de acuerdo con el material publicado, y puede estar en el intervalo de 1 a 1.000 mg por dosis.

En esta memoria descriptiva, la expresión “uno o más agentes cardiovasculares adicionales” significa uno a tres fármacos adicionales que se pueden administrar en combinación con la *Forma 1* del Compuesto 2; preferiblemente, se administra un compuesto adicional en combinación con la *Forma 1* del Compuesto 2. Los agentes cardiovasculares adiciones pueden ser administrados en forma consecutiva o simultánea con respecto a la *Forma 1* del Compuesto 2.

Una persona experta en la técnica puede controlar satisfactoriamente la velocidad de administración sistémica manipulando uno cualquiera o más de los siguientes factores:

(a) el principio(s) activo apropiado;
(b) el excipiente(s) o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable, siempre que las variantes no interfieran en la actividad del principio(s) activo específico elegido.
(c) el tipo de excipiente(s) o vehículo(s) y el espesor y permeabilidad consiguientes (propiedades de hinchamiento) deseados del excipiente(s) o vehículo(s);
(d) las condiciones dependientes del tiempo del excipiente(s) o vehículo(s);
(e) el tamaño de partícula del principio activo y
(f) las condiciones dependientes del pH del excipiente(s) o vehículo(s).

Los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables comprenden agentes saborizantes, colorantes o pigmentos de grado farmacéutico, disolventes, codisolventes, sistemas de tampón, tensioactivos, conservantes, agentes edulcorantes, agentes reguladores de la viscosidad, materiales de carga, lubricantes, deslizantes, disgregantes, aglutinantes y resinas.

Se pueden emplear agentes saborizantes convencionales, tales como los descritos en *Remington’s Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., Mack Publishing Co., 1288-1300 (1990), que se incorpora a la presente memoria como referencia. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente de 0 % a aproximadamente 2 % de agente(s) saborizante.

También se pueden utilizar colorantes y/o pigmentos convencionales, como los descritos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, de la American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society of Great Britain, 81-90 (1986), que se incorpora a la presente memoria como referencia. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden generalmente de 0 % a aproximadamente 2 % de colorante(s) y/o pigmento(s).

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 % en peso de uno o más disolventes. Un disolvente preferido es el agua. Los codisolventes preferidos comprenden etanol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender de 0 % a aproximadamente 50 % de uno o más codisolventes.

Los sistemas de tampón preferidos comprenden los ácidos acético, bórico, carbónico, fosfórico, succínico, málico, tartárico, cítrico, acético, benzoico, láctico, glicérico, glucónico, glutárico y glutámico y sus sales de sodio, potasio y amonio. Los tampones especialmente preferidos son los ácidos fosfórico, tartárico y acético y las sales de los mismos. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente de 0 % a aproximadamente 5 % de tampones.

Los agentes tensioactivos preferidos comprenden ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán, éteres monoalquílicos de polioxietileno, monoésteres de sacarosa y ésteres y éteres de lanolina, sales de alquilsulfato y sales de sodio, potasio y amonio de ácidos grasos. Las composiciones farmacéuticas de la invención generalmente comprenden de 0 % a aproximadamente 2 % de tensioactivo(s).

Los conservantes preferidos comprenden fenol, ésteres alquílicos del ácido parahidroxibenzoico, ácido o-fenilfenol benzoico y las sales de los mismos, ácido bórico y las sales del mismo, ácido sórbico y las sales del mismo, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal, acetato y nitrato fenilmercúrico, nitromersol, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, metil parabeno y propil parabeno. Los conservantes especialmente preferidos son las sales de ácido benzoico, cloruro de cetilpiridinio, metil parabeno y propil parabeno. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente de 0 % a aproximadamente 2 % de conservante(s).

Los edulcorantes preferidos comprenden sacarosa, glucosa, sacarina, sorbitol, manitol y aspartamo. Los edulcorantes especialmente preferidos son sacarosa y sacarina. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden generalmente de 0 % a aproximadamente 5 % de edulcorante(s).

Los agentes de viscosidad preferidos comprenden metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, carbómero, povidona, goma de acacia, goma guar, goma xantana y tragacanto. Los agentes de viscosidad especialmente preferidos son metilcelulosa, carbómero, goma xantana, goma guar, povidona, carboximetilcelulosa sódica y silicato de magnesio y aluminio. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente de 0 % a aproximadamente 5 % de uno o más agentes de viscosidad.

Los materiales de carga preferidos comprenden lactosa, manitol, sorbitol, fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico, azúcar comprimible, almidón, sulfato de calcio, dextrosa y celulosa microcristalina. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente de 0 % a aproximadamente 90 % de material(es) de carga.

Los lubricantes/deslizantes preferidos comprenden estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente de 0 % a 7 %, preferiblemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % de lubricante(s)/deslizante(s).

Los disgregantes preferidos comprenden almidón, glicolato sódico de almidón, crospovidona y croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente de 0 % a aproximadamente 20 %, preferiblemente de aproximadamente 4 % a aproximadamente 15 % de disgregante(s).

Los aglutinantes preferidos comprenden goma de acacia, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, gelatina, povidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, soluciones de azúcares tales como sacarosa y sorbitol y etilcelulosa. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente de 0 % a aproximadamente 12 %, preferiblemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % de aglutinante(s).

Un formulador con experiencia puede combinar otros agentes conocidos con los compuestos de la invención a fin de generar una forma farmacéutica única. Como alternativa, los agentes adicionales se pueden administrar por separado a un mamífero como parte de una forma farmacéutica múltiple.

Una composición farmacéutica comprende generalmente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99,9 % (en peso o volumen, preferiblemente p/p) del principio activo (*Forma 1* del Compuesto 2), preferiblemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 %, más preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %. Para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden la *Forma 1* del Compuesto 2, los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida comprenden polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los excipientes o vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar y lactosa. Se pueden utilizar comprimidos, polvos, sellos y cápsulas como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral. Se pueden encontrar ejemplos de excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación de las diversas composiciones en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., Mack Publishing Co. (1990), que se incorpora a la presente memoria como referencia en toda su extensión.

Las preparaciones en forma líquida comprenden soluciones, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones comunes en forma líquida comprenden agua y soluciones de agua y propilenglicol para inyección parenteral o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida pueden comprender además soluciones para la administración intranasal.

La cantidad de la *Forma 1* del Compuesto 2 incluida en una dosis unitaria de la preparación puede variar o se puede ajustar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 4.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 2.000 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,03 mg a aproximadamente 1.000 mg, aún más preferiblemente de aproximadamente 0.04 mg a aproximadamente 500 mg y lo más preferiblemente de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 250 mg, de acuerdo con la aplicación específica. Un régimen posológico típico para la administración oral recomendado puede variar de aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 2.000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas. Para mayor comodidad, la dosis diaria total puede ser dividida y administrada en porciones durante el día, según la necesidad. Generalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención se administrarán de aproximadamente 1 vez por día a aproximadamente 5 veces por día o, en otra alternativa, en forma de infusión continua. Se puede utilizar ese tipo de administración como terapia crónica o aguda.

Los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables empleados en combinación con los compuestos de la presente invención se usan en una concentración suficiente para proporciona una relación tamaño-dosis práctica. Los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender, en total, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99,9 % (en peso o volumen, preferiblemente p/p) de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, preferiblemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % en peso.

Al mejorar el estado de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la invención en caso de ser conveniente o necesaria. Subsecuentemente, se puede reducir la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, a un nivel en el cual se mantiene el estado mejorado. Una vez aliviados los síntomas a un nivel deseado, se debe interrumpir el tratamiento. Sin embargo, es posible que los pacientes requieran un tratamiento intermitente a largo plazo, en caso de recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

La dosificación específica y los regímenes de tratamiento para cualquier paciente determinado pueden ser modificados y eso depende de varios factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación específica de fármacos, la gravedad y el curso de los síntomas en tratamiento, la disposición del paciente con respecto a la dolencia en tratamiento y el criterio del médico responsable. La determinación del régimen posológico apropiado para una situación determinada es parte de las habilidades del especialista en la técnica. La cantidad y frecuencia de administración de la *Forma 1* del Compuesto 2, o las composiciones farmacéuticas de la misma, pueden ser reguladas de acuerdo con el criterio del médico responsable, tomando en cuenta los factores antes enumerados. Como apreciará un experto en la técnica, pueden ser necesarias dosis más bajas o más elevadas que las citadas anteriormente.

Por ejemplo, con frecuencia se da el caso de que un nivel de dosificación apropiado se basa en el peso del paciente. Por ejemplo, los niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal podría, preferiblemente de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal por día y, más preferiblemente, de entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, del compuesto(s) de la presente invención descritos en la presente memoria, son terapéuticamente útiles para el tratamiento de varios trastornos biológicos, en especial las trombosis y otros trastornos cardiovasculares. Entre dos pacientes de pesos diferentes, se ha de utilizar una dosis más elevada para el paciente de más peso, si todos los demás factores son iguales.

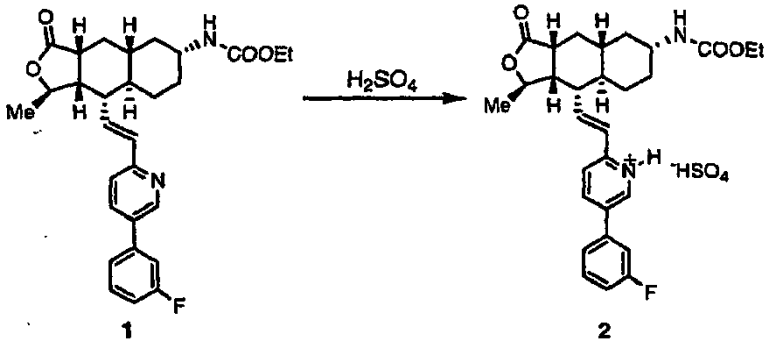
Pureza de los polimorfos

Preferiblemente, la *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 está sustancialmente libre de impurezas químicas (por ejemplo, subproductos generados durante la preparación del Compuesto 2) y de otras formas cristalinas polimórficas. En el contexto de la presente invención, la expresión “sustancialmente libre” de impurezas químicas significa menos o igual a aproximadamente 5 % p/p de impurezas químicas, preferiblemente menos o igual a aproximadamente 3 % p/p de impurezas químicas, más preferiblemente menos o igual a aproximadamente 2 % p/p de impurezas químicas y aún más preferiblemente menos o igual a aproximadamente 1 % p/p de impurezas químicas. El término “purificado” o la expresión “en forma purificada” de un compuesto, se refiere al estado físico de dicho compuesto una vez obtenido éste de un procedimiento o procedimientos de purificación descritos en la presente o muy conocidos por los expertos en la técnica, con una pureza suficiente para que sea caracterizable por técnicas analíticas estándares descritas en la presente memoria o muy conocidas por el experto en la técnica. Las formas purificadas de la *Forma 1* de polimorfo cristalino del Compuesto 2 están sustancialmente exentas de impurezas químicas.

Aparte de lo expuesto en el Ejemplo operativo o a menos que se indique lo contrario, se entiende que todos los números usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y demás, en todos los casos tienen el modificador “aproximadamente”. La descripción anterior no pretende detallar todas las modificaciones y variaciones de la invención. Los expertos en la técnica sabrán apreciar que se pueden efectuar cambios en las realizaciones antes descritas sin apartarse del concepto inventivo. Por lo tanto, se entiende que la invención no se limita a las realizaciones específicas descritas anteriormente, sino que está destinada a cubrir las modificaciones que estén dentro del espíritu y alcance de la invención, definida por los enunciados de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

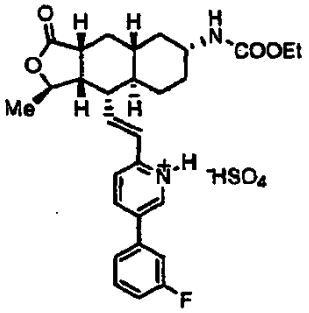
1. Un procedimiento para la preparación del Compuesto 2 a partir del Compuesto 1 de acuerdo con la reacción:



que comprende:

d) mezclar el Compuesto 1 en acetonitrilo para formar una mezcla;
e) calentar la mezcla a una temperatura de 50 °C; y
f) añadir una mezcla de ácido sulfúrico y acetonitrilo a la mezcla calentada.

2. Una forma cristalina del Compuesto 2



Compuesto 2

que se puede obtener mediante el método de la reivindicación 1.

3. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina del Compuesto 2 de acuerdo con la reivindicación 2 y al menos un excipiente o un vehículo sólidos.

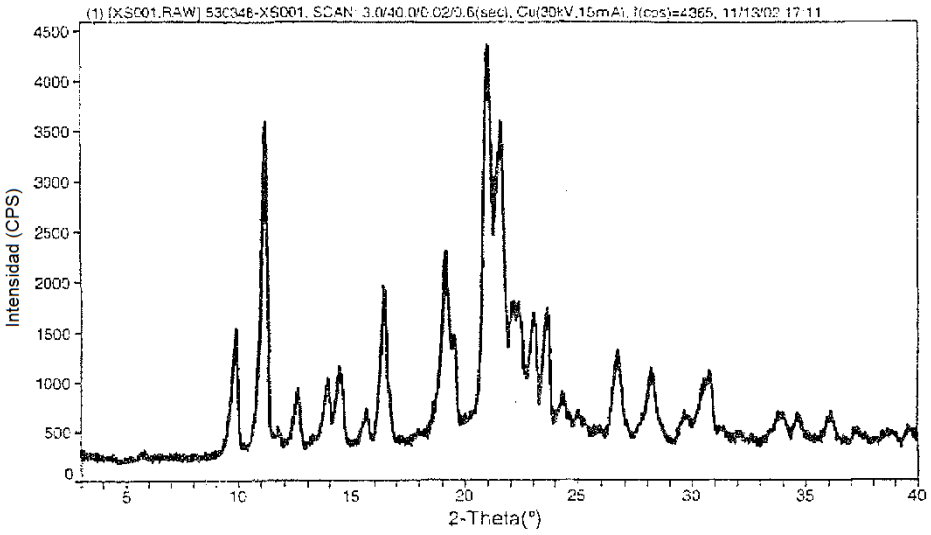

(1) [XS001.RAW] 530348-XS001, SCAN: 3.0/40.0/0.02/0.6(sec), Cu(30kV,15mA), I(cps)=4365, 11/13/02 17:11
Intensidad (CPS)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
40
2-Theta(°)

FIG. 1

FIG.2

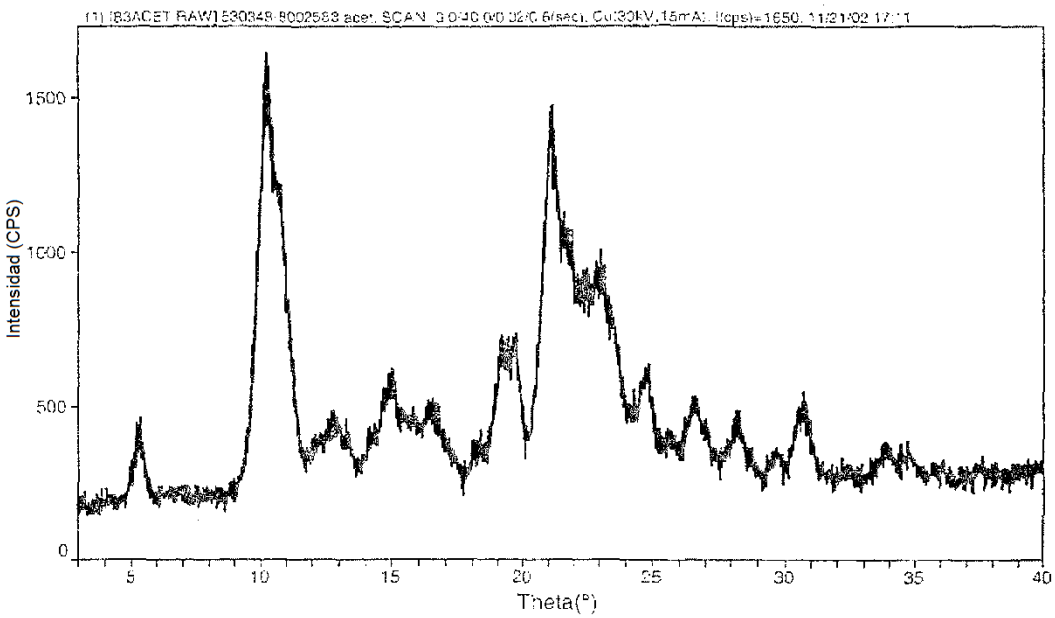
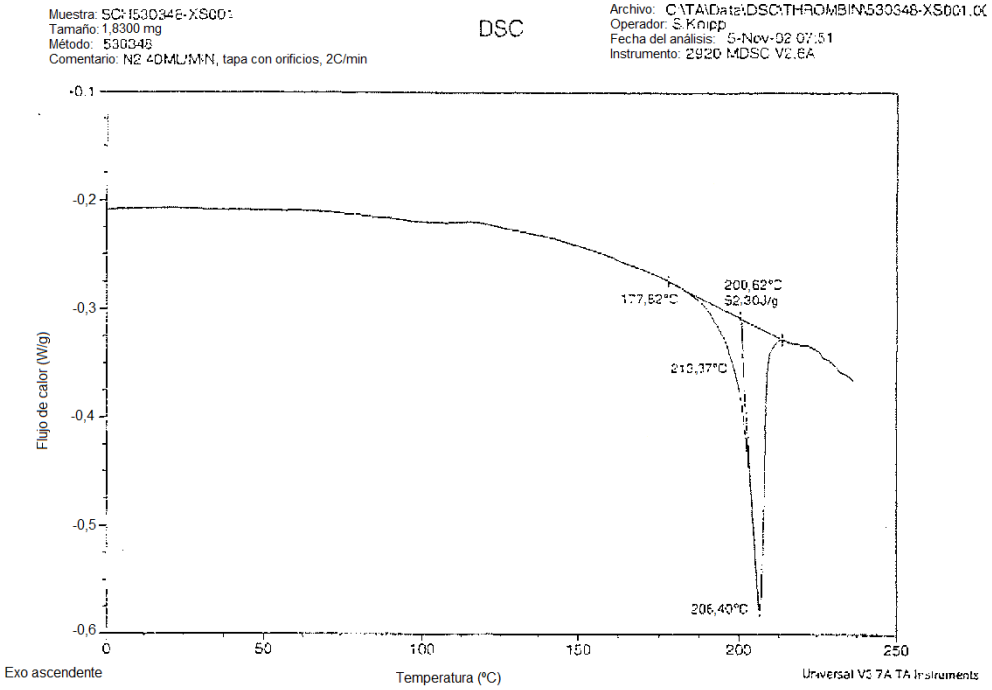


FIG. 3


Muestra: SCH530348-XS001
Tamaño: 1,8300 mg
Método: 530348
Comentario: N2 40ML/MIN, tapa con orificios, 2C/min
DSC
Archivo: C:\TA\Data\DSC\THROMBIN\530348-XS001.00
Operador: S.Knipp
Fecha del análisis: 5-Nov-02 07:51
Instrumento: 2920 MDSC V2.6A
-0,1
-0,2
-0,3
-0,4
-0,5
-0,6
Flujo de calor (W/g)
177,52°C
200,62°C
52,30J/g
213,37°C
206,49°C
0
50
100
150
200
250
Exo ascendente
Temperatura (°C)
Universal V3.7A TA Instruments