

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 561**

51 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09761414 .3**
96 Fecha de presentación: **03.06.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2288606**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2011**

54 Título: **Nuevo compuesto de co-cristal de rivaroxaban y ácido malónico**

30 Prioridad:
12.06.2008 DE 102008028071

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2012

73 Titular/es:
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin**

72 Inventor/es:
**GRUNENBERG, Alfons;
FÄHNRIICH, Karsten;
QUECKENBERG, Olaf;
REUTE, Christiane;
KEIL, Birgit;
GUSHURST, Karen, Sue y
STILL, Ezra, John**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 561 T3

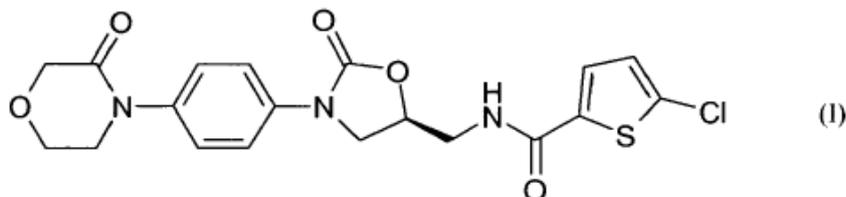
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevo compuesto de co-cristal de rivaroxabán y ácido malónico.

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de co-cristal de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (rivaroxabán) y ácido malónico, a procedimientos para su preparación, a fármacos que contienen a éste así como a su uso para combatir enfermedades.

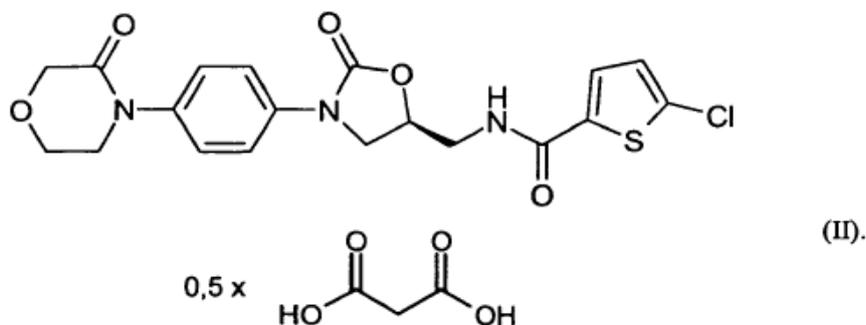
El compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (rivaroxabán) se conoce por el documento WO 01/47919 y corresponde a la fórmula (1):



10 El compuesto de fórmula (I) es un inhibidor que puede administrarse por vía oral, de bajo peso molecular del factor de coagulación de la sangre Xa, que puede usarse para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o el tratamiento de distintas enfermedades tromboembólicas (véase para ello el documento WO 01/47919), especialmente de infarto cardiaco, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones y restenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades arteriales oclusivas periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

15 El compuesto de fórmula (I) puede prepararse tal como se describe en el documento WO 01/47919. A este respecto se obtiene el compuesto de fórmula (I) en una modificación del cristal que se designa a continuación modificación I. La modificación I tiene un punto de fusión de 230°C y un difractograma de rayos X, espectro de IR, espectro Raman, espectro de FIR, espectro de NIR y espectro de RMN-¹³C de sólido característico (tabla 1-7, figura 1-7).

El objeto de la presente invención es el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II)



20 De modo sorprendente, el co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II) presenta una solubilidad superior en un factor de 2,5 a la del compuesto de fórmula (I) en la modificación I.

25 Mediante el uso según la invención del compuesto como co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II) se garantiza que se alcanza una solubilidad 2,5 veces superior en comparación con el compuesto de fórmula (I) conocido en la modificación I.

Figura 1: termogramas DSC (línea continua) y TGA (línea discontinua)

- A) co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico
- B) rivaroxabán modificación I
- C) ácido malónico

30 Figura 2: difractogramas de rayos X del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

Figura 3: espectros de IR del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

Figura 4: espectros Raman del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico

(desde arriba hacia abajo)

Figura 5: espectros de FIR del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

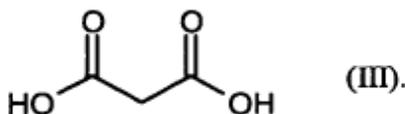
5 Figura 6: espectros de NIR del de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

Figura 7: espectros de RMN-MAS-¹³C del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

10 Co-cristal: un co-cristal es un cristal mixto que está constituido por dos componentes distintos (A. I. Kitaigor-odskii, Mixed crystals, Springer-Verlag, Nueva York, 1984), que son sólidos a temperatura ambiente (C. B Aakerøy, D. J. Salmon, Building cocrystals with molecular sense and supramolecular sensibility, Cryst. Eng. Comm. 7 (2005) 439-448).

15 El co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II) tiene en comparación con el compuesto de fórmula (I) en la modificación I y ácido malónico de fórmula (III) un difractograma de rayos X, espectro de IR, espectro de NIR, espectro de FIR, espectro Raman y espectro RMN-¹³C de sólido que puede distinguirse claramente (figura 2-7). El compuesto de fórmula (II) funde a 160°C o se transforma a aproximadamente 115°C y puede diferenciarse claramente con ello del compuesto de fórmula (I) en la modificación I (punto de fusión 230°C) y ácido malónico de fórmula (III) (punto de fusión de aproximadamente 135°C o punto de transformación de aproximadamente 85-110°C). A diferencia del compuesto de fórmula (I) en la modificación I, el compuesto de fórmula (II) tiene una pérdida de masa del 14%.

20 El ácido malónico, compuesto de fórmula (III)



Un análisis estructural de un mono cristal confirma que el co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico se encuentra en la proporción molar de 2:1 (tabla 8).

25 Otro objeto de la presente invención es el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II), que presenta en el difractograma de rayos X un reflejo a un ángulo de 2-theta de 15,8.

Otro objeto de la presente invención es el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II), que presenta en el espectro Raman un pico a 1617 cm⁻¹.

30 El compuesto de fórmula (II) según la invención se usa en formulaciones farmacéuticas en alta pureza. Por motivos de estabilidad, una formulación farmacéutica contiene principalmente el compuesto de fórmula (II) y ninguna proporción mayor de otra forma tal como por ejemplo de otra modificación o de un solvato del compuesto de fórmula (II). El fármaco contiene preferentemente más del 90 por ciento en peso, de manera especialmente preferente más del 95 por ciento en peso del compuesto de fórmula (II) con respecto a la cantidad total del compuesto de fórmula (II) contenido.

35 Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de fórmula (II) para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

40 A las "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención pertenecen especialmente enfermedades tales como infarto cardiaco con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (no STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y restenosis tras intervenciones coronarias tales como angioplastia o bypass aortocoronario, enfermedades arteriales oclusivas periféricas, embolias pulmonares, trombosis venosas profundas y trombosis de la vena renal, ataques isquémicos transitorios así como apoplejía trombótica y tromboembólica.

45 Por tanto, el compuesto según la invención es adecuado también para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiogénicas, tales como por ejemplo isquemias cerebrales, apoplejía y tromboembolias sistémicas e isquemias en pacientes con arritmias cardiacas agudas, intermitentes o persistentes, tales como por ejemplo fibrilación auricular, y aquéllos que se someten a una desfibrilación, además en pacientes con enfermedades de válvulas cardiacas o con válvulas cardiacas artificiales. Además, el compuesto según la invención es adecuado para el tratamiento de coagulación intravascular diseminada (CID).

Las complicaciones tromboembólicas surgen además en caso de anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorporales, tales como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas cardiacas.

Además se tiene en consideración el compuesto según la invención también para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias tales como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, además del mismo modo para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Además puede usarse el compuesto según la invención para inhibir el crecimiento tumoral y la formación de metástasis, en caso de microangiopatías, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares así como para la prevención y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas, tales como por ejemplo tromboembolias venosas, en pacientes con tumores, especialmente aquéllos que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores o a una quimio o radioterapia.

5 El compuesto según la invención puede usarse además también para impedir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo para conservar productos de sangre y plasma, para limpiar/pretratar catéteres y otros aparatos y medios auxiliares médicos, para revestir superficies sintéticas de aparatos y medios auxiliares médicos usados *in vivo* o *ex vivo* o en caso de pruebas biológicas que contienen factor Xa.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

15 Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto según la invención para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad de acción anticoagulante del compuesto según la invención.

20 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para impedir la coagulación de la sangre *in vitro*, especialmente en caso de conservas de sangre o muestras biológicas que contienen factor Xa, que se caracteriza porque se añade una cantidad de acción anticoagulante del compuesto según la invención.

25 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen el compuesto según la invención y uno o varios principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- hipolipemiantes, especialmente inhibidores de la HMG-CoA-(3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa;
- agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, especialmente inhibidores de ACE-(enzima convertidora de angiotensina); antagonistas del receptor de AII-(angiotensina II); antagonistas de β -adreno receptores; antagonistas de alfa-1-adreno receptores; diuréticos; bloqueadores del canal de calcio; sustancias que producen un aumento de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), tales como por ejemplo estimuladores de la guanilato ciclasa soluble;
- activadores del plasminógeno (agentes trombolíticos/agentes fibrinolíticos) y compuestos que aumentan la trombólisis/fibrinólisis tales como inhibidores del inhibidor del activador del plasminógeno (inhibidores de PAI) o inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina (inhibidores TAFI);
- sustancias de acción anticoagulante (anticoagulantes);
- sustancias que inhiben la agregación plaquetaria (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de la agregación de trombocitos);
- así como antagonistas del receptor de fibrinógeno (antagonistas de glicoproteína-IIb/IIIa).

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen el compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

45 El compuesto según la invención puede actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

Para estas vías de administración, el compuesto según la invención puede administrarse en formas de administración adecuadas.

50 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran el compuesto según la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan según el estado de la técnica, que contienen el compuesto de fórmula (II), tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o

películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, polvo, suspensiones o aerosoles.

5 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o insertando una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de suspensiones, líofilizados o polvos estériles.

10 Para los otros modos de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), comprimidos que van a aplicarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefiere la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral.

15 El compuesto según la invención puede transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona),
20 polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.

25 En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.

30 Aún así puede ser necesario eventualmente desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo con el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites anteriormente mencionados. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales a lo largo del día.

35 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II), en el que se disuelve el principio activo rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I y el reactivo ácido malónico de fórmula (III) en un disolvente inerte a una temperatura entre 50°C y 90°C y separándose por evaporación el disolvente.

40 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II), en el que se disuelve el principio activo rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I y el reactivo ácido malónico de fórmula (III) en un disolvente inerte en la proporción molar 1:1 a una temperatura entre 50°C y 90°C. El disolvente se evapora preferentemente entre 20°C y 25°C. Se obtiene así el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II).

45 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II), en el que se disuelve el principio activo rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I en un disolvente inerte con agitación y calentamiento, preferentemente entre 50°C y 90°C y se añade a la disolución caliente 1,5 eq de ácido malónico de fórmula (III). El volumen de la disolución se reduce preferentemente entre 50°C y 90°C a aproximadamente la mitad, se transfiere a otro recipiente y se cierra. La disolución se enfría durante 4 h a una temperatura entre 20°C y 25°C. Los cristales producidos se aíslan y se secan. Se obtiene así el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II).

50 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II), en el que se disuelve el principio activo rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I y el reactivo ácido malónico de fórmula (III) en un disolvente inerte en la proporción molar 1:1 a una temperatura entre 50°C y 90°C. El volumen se reduce preferentemente entre 50°C y 90°C a aproximadamente la mitad. La disolución se inoculara con cristales del compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II). La disolución caliente se enfría en el plazo de aproximadamente 15 minutos preferentemente hasta entre 20°C y 25°C.
55 El precipitado se aísla y se seca. Se obtiene de ese modo el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II).

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II), en el que se prepara una disolución saturada del reactivo ácido malónico de fórmula (III) en un disolvente inerte, en la que se disuelve preferentemente entre 50°C y 90°C el principio activo rivaroxabán de fórmula (I) de la modificación I. La disolución se enfría lentamente preferentemente hasta 20°C a 25°C. Tras aproximadamente 2 h se separa el precipitado por filtración con succión y se seca. Se obtiene así el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II).

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II), en el que se suspende el principio activo rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I y el reactivo ácido malónico de fórmula (III) en un disolvente inerte a una temperatura entre 20°C y 25°C y se aísla el precipitado.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II), en el que se prepara una disolución del reactivo ácido malónico de fórmula (III) en un disolvente inerte, en la que se suspende preferentemente entre 20°C y 25°C el principio activo rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I. La suspensión se agita de manera cerrada al menos durante 48 h preferentemente entre 20°C y 25°C. El precipitado se aísla y se seca. Se obtiene así el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II).

Como disolvente inerte son adecuados alcoholes de bajo peso molecular tales como por ejemplo etanol, 2-propanol o 2,2,2-trifluoroetanol, o cetonas tales como por ejemplo acetona, u otros disolventes tales como por ejemplo acetonitrilo. Se prefiere 2,2,2-trifluoroetanol o acetona.

Preferentemente se prepara el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II) disolviéndose el ácido malónico de fórmula (III) y el principio activo rivaroxabán de fórmula (I) de la modificación I en la proporción molar 1:1 en 2,2,2-trifluoroetanol preferentemente entre 50°C y 90°C. El volumen de la disolución se reduce a aproximadamente la mitad. El precipitado obtenido mediante inoculación a la disolución caliente con cristales de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II) se aísla y se seca. Se obtiene así el compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II).

Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, proporciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

Ejemplos de realización

Los termogramas se obtuvieron usando un calorímetro de barrido diferencial Diamond DSC o Pyris-1 y analizador termogravimétrico Pyris-1 de la empresa Perkin-Elmer. Los difractogramas de rayos X se registraron en un difractómetro de transmisión Stoe. Los espectros de RMN-MAS-¹³C se registraron con un espectrómetro de resonancia nuclear DMX 300 de la empresa Bruker. Los espectros de IR, FIR, NIR y Raman se registraron con espectrómetros de transformada de Fourier Tensor 27/Miracle ATR (IR), IFS 66v (FIR), Vector 22/N (NIR) y RFS 100 (Raman) de la empresa.

Ejemplo 1: Rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I

La preparación de la modificación I del compuesto del título se describe en el documento WO 01/47919.

Ejemplo 2: Preparación del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico

Ejemplo 2.1

Se disolvieron 27 mg de rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I en 3 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y se filtró la disolución a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm. La disolución se mezcló con 0,2 ml de disolución de ácido malónico [75 mg de ácido malónico en 2 ml de metanol]. La disolución se evaporó a temperatura ambiente y se secaron los cristales producidos. Los cristales se analizaron mediante espectroscopia Raman y corresponden al compuesto del título en la fórmula (II).

Ejemplo 2.2

Se disolvieron 87 mg de rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I en 0,45 ml de 2,2,2-trifluoroetanol agitando y calentando entre 70°C y 80°C. Se añadieron a la disolución caliente 30 mg de ácido malónico de fórmula (III). Se redujo el volumen de la disolución calentando de manera abierta hasta aproximadamente 0,2 ml y la disolución caliente se transfirió a continuación a otro recipiente de vidrio. Se cerró el recipiente y se enfrió a temperatura ambiente. Tras 4 h se separó el precipitado producido por filtración con succión. Se secaron los cristales al aire entre 20°C y 25°C. Los cristales se analizaron mediante espectroscopia Raman y corresponden al compuesto del título en la fórmula (II).

Ejemplo 2.3

Se disolvieron 87 mg de rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I y 21 mg de ácido malónico de fórmula (III) en 0,5 ml de 2,2,2-trifluoroetanol agitando y calentando entre 70°C y 80°C. Se redujo el volumen de la disolución calentando de manera abierta hasta aproximadamente 0,15 ml y se sembró la disolución caliente con cristales de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II). La disolución se enfrió en el plazo de 15-20 minutos hasta temperatura ambiente. Se separó el precipitado producido por filtración con succión y se secó al aire entre 20°C y 25°C. El precipitado se analizó mediante espectroscopia Raman y corresponde al compuesto del título en la fórmula (II).

Ejemplo 2.4

Se suspendieron 871 mg de rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I y 208 mg de ácido malónico de fórmula (III) en 5 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y se calentaron hasta de 70°C a 80°C y se disolvieron. Se evaporó la disolución mediante calentamiento entre 70°C y 80°C hasta aproximadamente 2,5 ml. Se sembró la disolución caliente con cristales de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II) y se enfrió en el plazo de 20 minutos hasta temperatura ambiente. Se separó el precipitado producido por filtración con succión y se secó al aire entre 20°C y 25°C. El precipitado se analizó mediante espectroscopia Raman y corresponde al compuesto del título en la fórmula (II).

Ejemplo 2.5

Se suspendieron 17 g de rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I y 4 g de ácido malónico de fórmula (III) en 100 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y se calentaron hasta de 50°C a 90°C y se disolvieron. Se evaporó la disolución mediante calentamiento entre 50°C y 90°C hasta aproximadamente 50 ml. Se sembró la disolución caliente con cristales de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II) y se enfrió en el plazo de 20 minutos hasta temperatura ambiente. Se separó el precipitado producido por filtración con succión y se secó al aire entre 20°C y 25°C. El precipitado se analizó mediante espectroscopia Raman y corresponde al compuesto del título en la fórmula (II).

Ejemplo 2.6

Se disolvieron 800 mg de ácido malónico de fórmula (III) en 3 ml de acetona y se dejó reposar la disolución durante la noche. A 2 ml de esta disolución se añadieron 33 mg de rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I y se suspendieron. Se agitó la suspensión durante 48 h a temperatura ambiente de manera cerrada. Se separaron los cristales por filtración con succión y se secó al aire entre 20°C y 25°C. Los cristales se analizaron mediante espectroscopia Raman y corresponden al compuesto del título en la fórmula (II).

Ejemplo 2.7

Se preparó una disolución saturada de ácido malónico de fórmula (III) en acetona. Se agitó la disolución durante 12 h entre 20°C y 25°C y se separó por filtración el residuo no disuelto a través de un filtro de pliegues. Se mezclaron 103 mg de rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I con 3 ml de la disolución saturada de ácido malónico y se disolvieron a reflujo entre 50°C y 90°C en la misma. Se enfrió la disolución en el plazo de 2 h hasta temperatura ambiente. Se separó el precipitado producido por filtración con succión y se secó al aire entre 20°C y 25°C. Los cristales se analizaron mediante espectroscopia Raman y corresponden al compuesto del título en la fórmula (II).

Ejemplo 2.8

Se preparó una disolución saturada de ácido malónico de fórmula (III) en etanol. Se agitó la disolución durante 12 h entre 20°C y 25°C y se separó por filtración el residuo no disuelto a través de un filtro de pliegues. Se mezclaron 103 mg de rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I con 3 ml de la disolución saturada de ácido malónico y se disolvieron a reflujo entre 50°C y 90°C en la misma. Se enfrió la disolución en el plazo de 2 h hasta temperatura ambiente. Se separó el precipitado producido por filtración con succión y se secó al aire entre 20°C y 25°C. El precipitado se analizó mediante espectroscopia Raman y corresponde al compuesto del título en la fórmula (II).

Ejemplo 2.9

Se preparó una disolución saturada de ácido malónico de fórmula (III) en 2-propanol. Se agitó la disolución durante 12 h entre 20°C y 25°C y se separó por filtración el residuo no disuelto a través de un filtro de pliegues. Se mezclaron 103 mg de rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I con 3 ml de la disolución saturada de ácido malónico y se disolvieron a reflujo entre 50°C y 90°C en la misma. Se enfrió la disolución en el plazo de 2 h hasta temperatura ambiente. Se separó el precipitado producido por filtración con succión y se secó al aire entre 20°C y 25°C. El precipitado se analizó mediante espectroscopia Raman y corresponde al compuesto del título en la fórmula (II).

Ejemplo 2.10

Se preparó una suspensión de ácido malónico de fórmula (III) en acetonitrilo [1,7 g en 6 ml]. Se agitó la suspensión

durante 12 h entre 20°C y 25°C. Se mezclaron 103 mg de rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I con 4 ml de la suspensión de ácido malónico y se agitaron durante 4,5 días a temperatura ambiente. Se separaron los cristales por filtración con succión y se secaron al aire entre 20°C y 25°C. Los cristales se analizaron mediante espectroscopia Raman y corresponden al compuesto del título en la fórmula (II).

5

Tabla 1: Calorimetría de barrido diferencial y termogravimetría

	Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico	Rivaroxabán modificación I	Ácido malónico
Punto de fusión [°C]	230	230	135
Punto de transformación [°C]	170	-	85-110
Pérdida de masa [% en peso]	14	0,1	<0,5

Tabla 2: Difractometría de rayos X

	Máximo de pico	
Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico	Rivaroxabán modificación I	Ácido malónico
[2 Theta]	[2 Theta]	[2 Theta]
3,5	9,0	11,3
11,9	12,0	17,4
13,4	14,3	17,7
15,8	16,5	18,7
18,7	17,4	23,1
19,3	19,5	23,6
21,1	19,9	24,1
21,4	21,7	24,8
22,0	22,5	25,1
22,4	23,4	26,6
24,0	24,1	27,0
27,0	24,7	31,2
27,5	25,6	33,0
28,7	26,6	33,3
29,6	28,7	33,6
31,0	29,4	34,1
32,6	30,1	35,3
36,2	31,8	35,9
	32,7	36,7
	34,5	37,4

Tabla 3: Espectroscopia de IR

	Máximo de pico	
Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico	Rivaroxabán Modifikation I	Ácido malónico
[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
3345	3354	2990
3092	3074	2946
2887	2977	2597
2604	2869	1701
1736	1736	1435
1629	1668	1416
1619	1646	1397
1601	1606	1311
1553	1546	1258
1518	1517	1216
1487	1486	1169
1469	1470	1082
1418	1429	961
1400	1411	919
1389	1374	901
1357	1340	770
1329	1324	
1292	1308	
1243	1285	
1228	1230	
1208	1219	
1145	1164	
1125	1147	
1089	1120	
1053	1099	
1025	1078	
995	1056	
967	1011	
933	992	
921	947	
866	932	
816	920	
798	891	

(continuación)

Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico	Máximo de pico	
	Rivaroxabán modificación I	Ácido malónico
[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
777	865	
746	846	
709	829	
	776	
	757	
	745	
	731	
	708	

Tabla 4: Espectroscopia Raman

Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico	Máximo de pico	
	Rivaroxabán modificación I	Ácido malónico
[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
3347	3074	2990
3091	3024	2951
3077	2983	2611
2974	2944	1686
2889	2899	1428
2834	2736	1402
2760	2566	1284
2719	1722	1230
2593	1664	1179
1740	1638	960
1720	1605	938
1626	1548	921
1617	1512	765
1602	1485	641
1557	1473	601
1489	1445	579
1469	1428	432
1451	1343	407
1431	1325	244

ES 2 380 561 T3

(continuación)

		Máximo de pico	
Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico	Rivaroxabán modificación I	Ácido malónico	
[cm-1]	[cm-1]	[cm-1]	
1390	1316	145	
1354	1307	121	
1326	1300	85	
1303	1280		
1292	1239		
1263	1232		
1246	1219		
1231	1185		
1209	1164		
1192	1148		
1152	1123		
1130	1098		
1101	1083		
1093	1011		
1076	990		
1026	963		
998	948		
970	922		
922	891		
902	865		
867	814		
830	792		
797	779		
780	756		
763	745		
746	732		
725	709		
712	687		
688	672		
672	642		
642	608		
613	566		

(continuación)

Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico [cm ⁻¹]	Máximo de pico	
	Rivaroxabán modificación I [cm ⁻¹]	Ácido malónico [cm ⁻¹]
563	548	
540	515	
514	486	
490	438	
478	420	
440	395	
415	344	
394	277	
350	265	
298	247	
249	207	
158	168	
111	156	
85	111	
	84	

Tabla 5: Espectroscopia de FIR

Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico [cm ⁻¹]	Máximo de pico	
	Rivaroxabán modificación I [cm ⁻¹]	Ácido malónico [cm ⁻¹]
490	484	453
473	475	429
458	458	244
443	438	222
439	418	176
413	394	123
400	350	86
353	303	
303	298	
292	283	
255	272	
235	247	

(continuación)

	Máximo de pico	
Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico [cm ⁻¹]	Rivaroxabán modificación I [cm ⁻¹]	Ácido malónico [cm ⁻¹]
202	227	
169	209	
125	180	
94	168	
	138	
	119	
	96	

Tabla 6: Espectroscopia de NIR

	Máximo de pico	
Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico [cm ⁻¹]	Rivaroxabán modificación I [cm ⁻¹]	Ácido malónico [cm ⁻¹]
8865	8837	8545
8479	8479	7318
7868	7111	7199
7087	6568	6989
6557	6445	5955
6440	6381	5824
6380	6006	5737
6050	5944	4687
6007	5889	4370
5896	5833	4277
5812	5764	4158
5640	5085	
5529	4911	
5216	4881	
5065	4793	
4906	4637	
4871	4483	
4815	4434	
4774	4380	

ES 2 380 561 T3

(continuación)

	Máximo de pico	
Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico [cm-1]	Rivaroxabán modificación I [cm-1]	Ácido malónico [cm-1]
4698	4302	
4608	4232	
4412	4170	
4246	4145	
4210	4086	
4143	4031	
4096		

Tabla 7: Espectrometría de RMN-MAS-¹³C

	Máximo de pico	
Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico [ppm]	Rivaroxabán modificación I [ppm]	Ácido malónico [ppm]
30	36	37
35	38	42
38	43	91
41	45	176
44	48	
49	52	
51	56	
61	58	
62	64	
65	70	
68	73	
69	78	
74	120	
77	123	
118	127	
120	129	
121	131	
123	138	
128	141	
128	157	

(continuación)

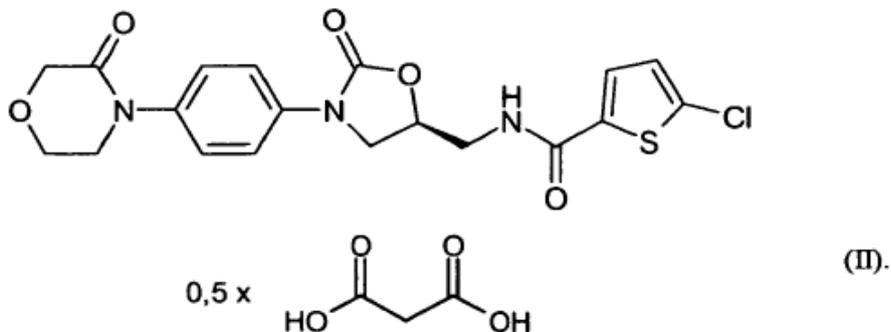
	Máximo de pico	
Co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico [ppm]	Rivaroxabán modificación I [ppm]	Ácido malónico [ppm]
137	162	
140	167	
157	168	
162	205	
169	207	
171	212	
204	215	
207	216	
213		
221		

Tabla 8: Red cristalina de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico

Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P1
Z	2
longitud de eje a [Å]	8,8012(16)
longitud de eje b [Å]	9,9396(12)
longitud de eje c [Å]	24,981(3)
α [°]	86,112(9)
β [°]	87,026(11)
γ [°]	76,353(10)
Densidad calculada [g cm ⁻³]	1,531

REIVINDICACIONES

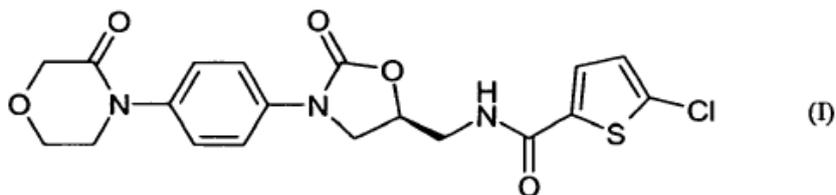
1. Compuesto de co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico de fórmula (II)



2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto en el difractograma de rayos X presenta un reflejo a un ángulo de 2-theta de 15,8.

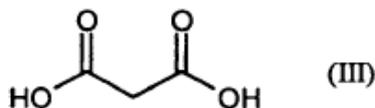
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** el compuesto en el espectro Raman presenta un pico a 1617 cm^{-1} .

4. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (II), **caracterizado porque** el principio activo rivaroxabán de fórmula (I)



10

en la modificación I y el reactivo ácido malónico de fórmula (III)

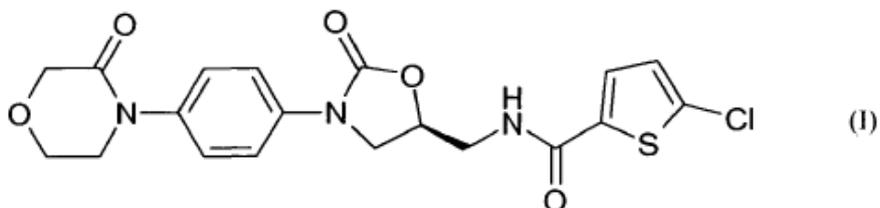


se disuelven en un disolvente inerte a una temperatura entre 50°C y 90°C y el disolvente se separa por evaporación.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el principio activo rivaroxabán de fórmula (I) en la modificación I y el reactivo ácido malónico de fórmula (III) se usan en la proporción molar 1:1.

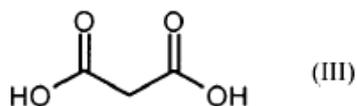
6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, **caracterizado porque** la disolución antes de la separación por evaporación del disolvente se siembra con cristales del compuesto de fórmula (II).

7. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (II), **caracterizado porque** el principio activo rivaroxabán de fórmula (I)



20

en la modificación I y el reactivo ácido malónico de fórmula (III)

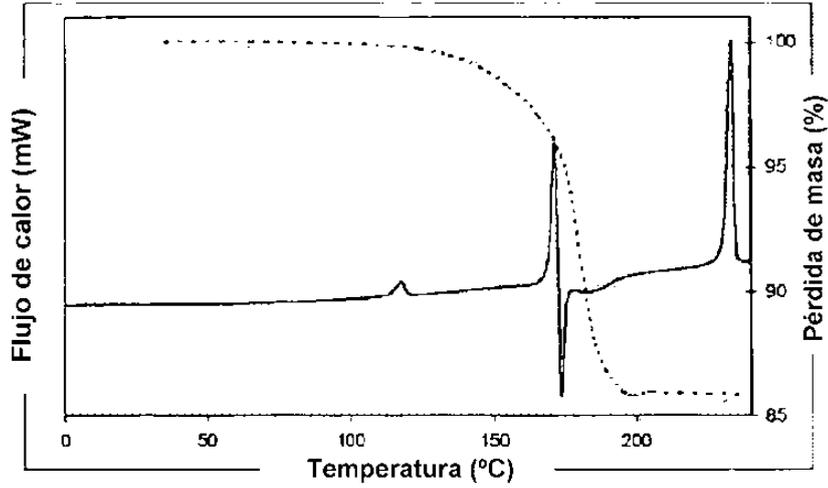


se suspenden en un disolvente inerte a una temperatura entre 20°C y 25°C y el precipitado se aísla.

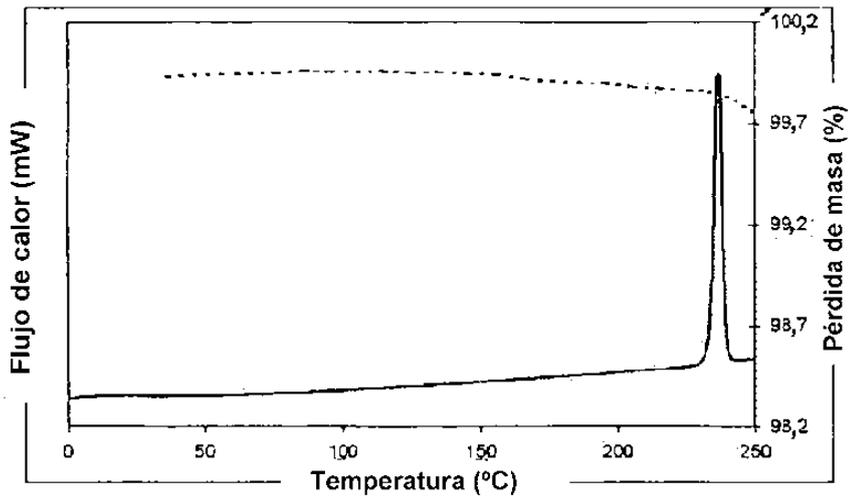
8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 5 9. Uso del compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
10. Uso del compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para impedir la coagulación de la sangre *in vitro*.
11. Fármaco que contiene el compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 10 12. Fármaco que contiene el compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con otro principio activo.
13. Fármaco según la reivindicación 11 ó 12 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
14. Procedimiento para impedir la coagulación de la sangre *in vitro*, **caracterizado porque** se añade una cantidad de acción anticoagulante del compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3.

Figura 1: termogramas DSC (línea continua) y TGA (línea discontinua)

A) Co-cristal de rivaroxabán- ácido malónico



B) Rivaroxabán modificación I



C) Ácido malónico

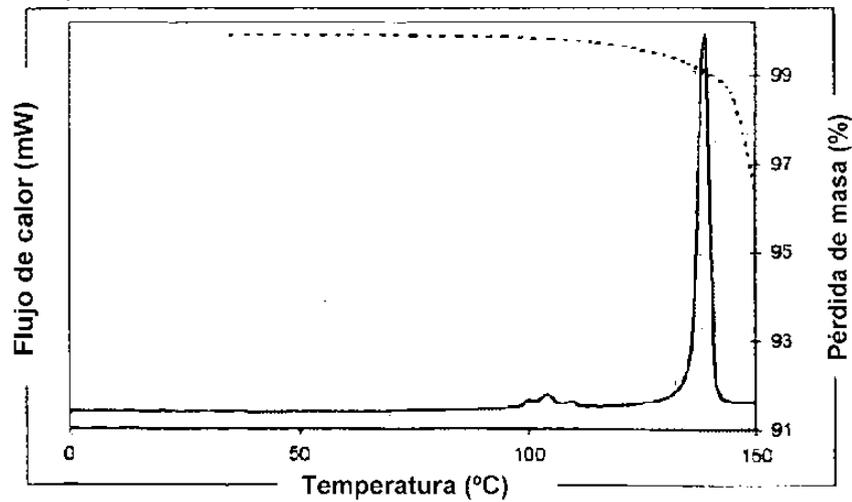


Figura 2: difractogramas de rayos X del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

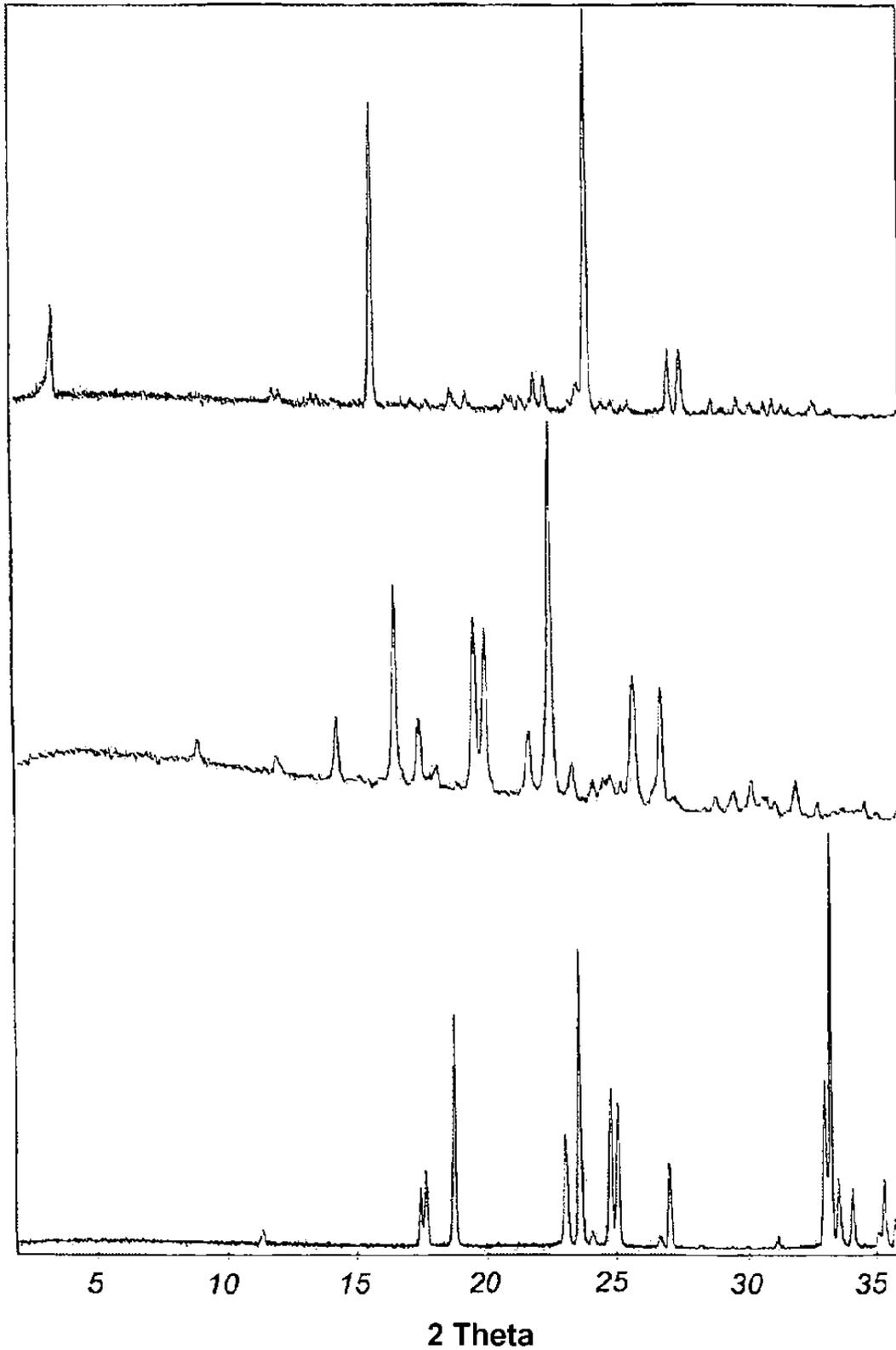


Figura 3: espectros de IR del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

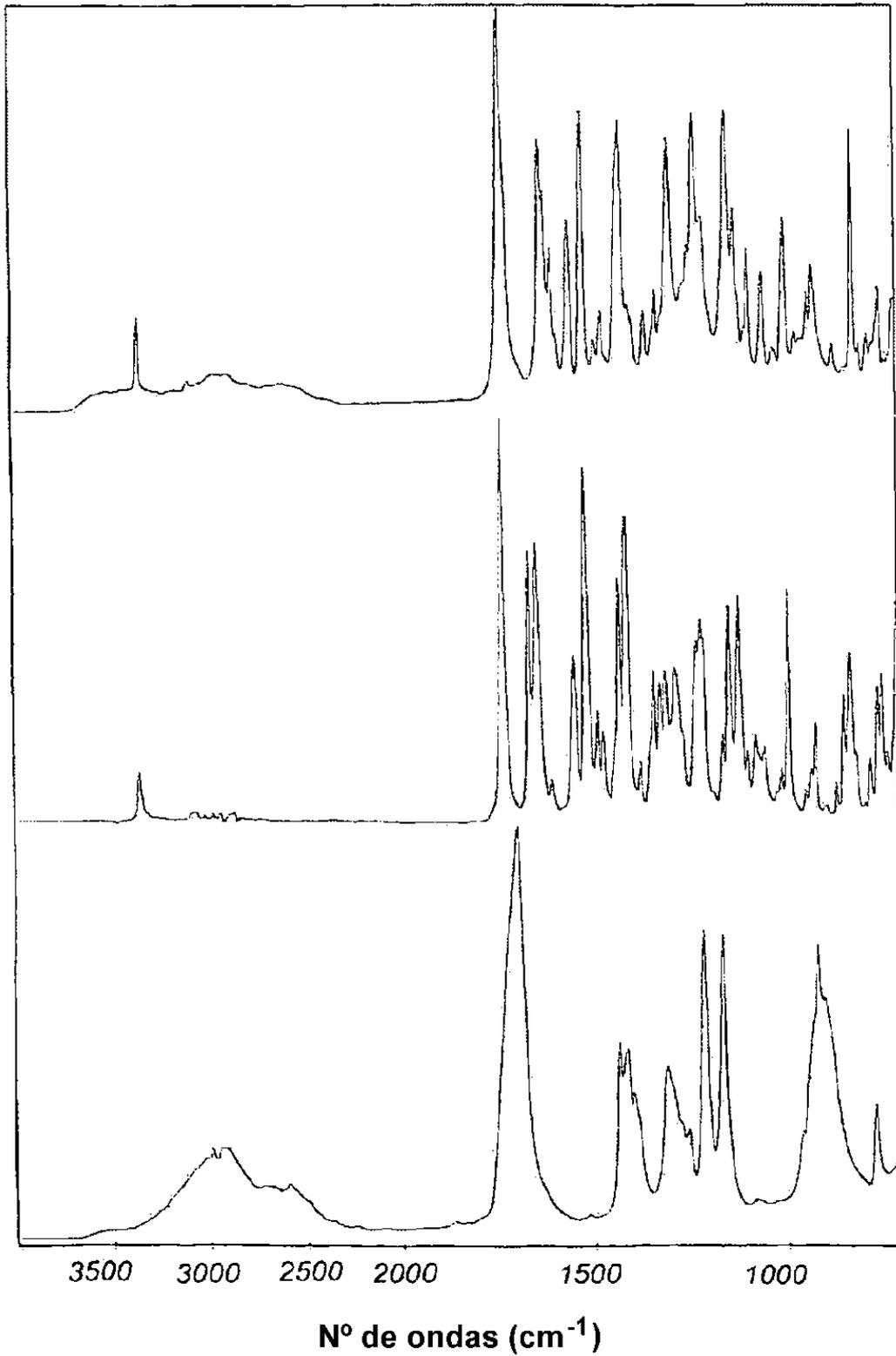


Figura 4: espectros Raman del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

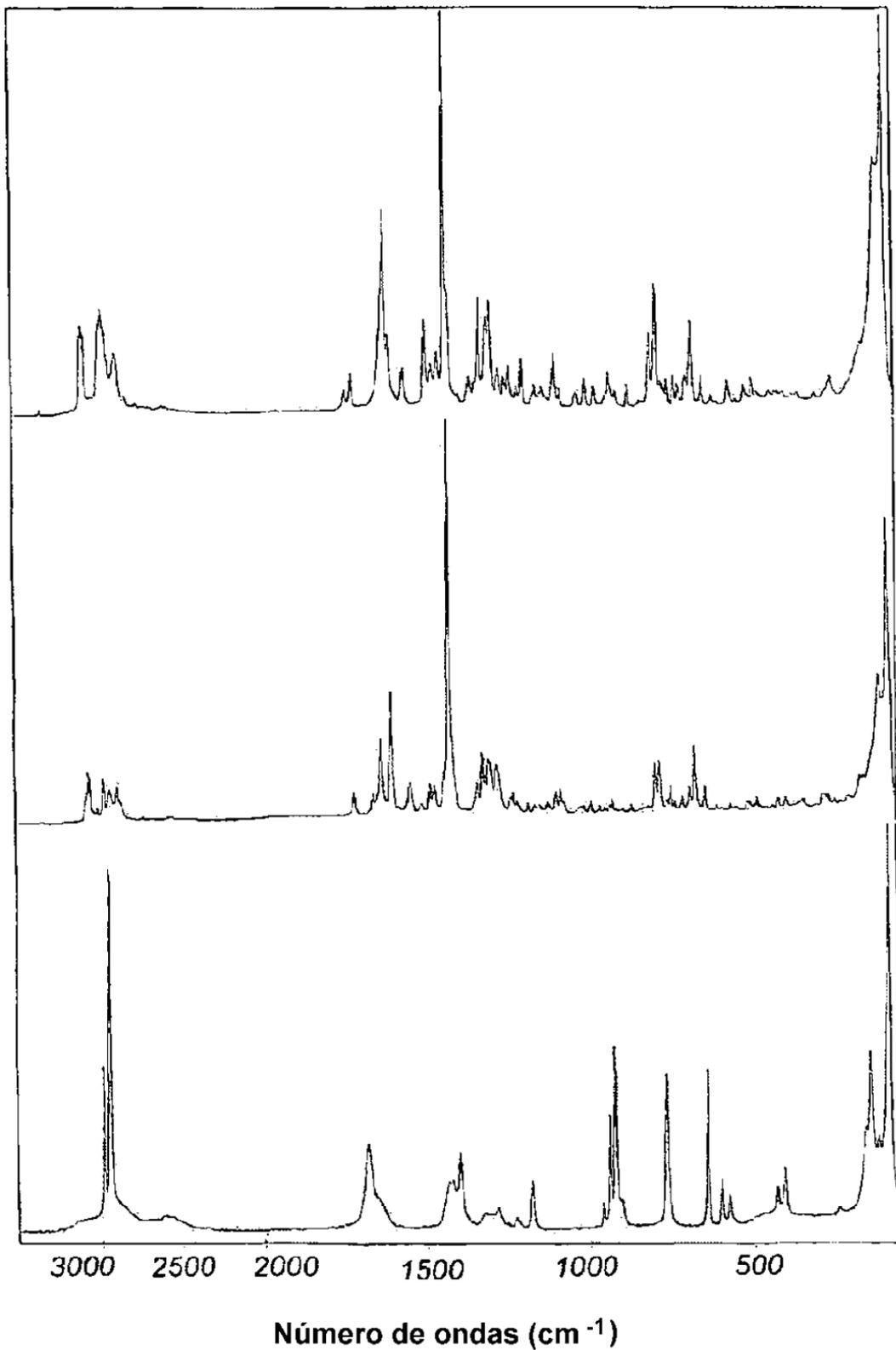


Figura 5: espectros de FIR del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

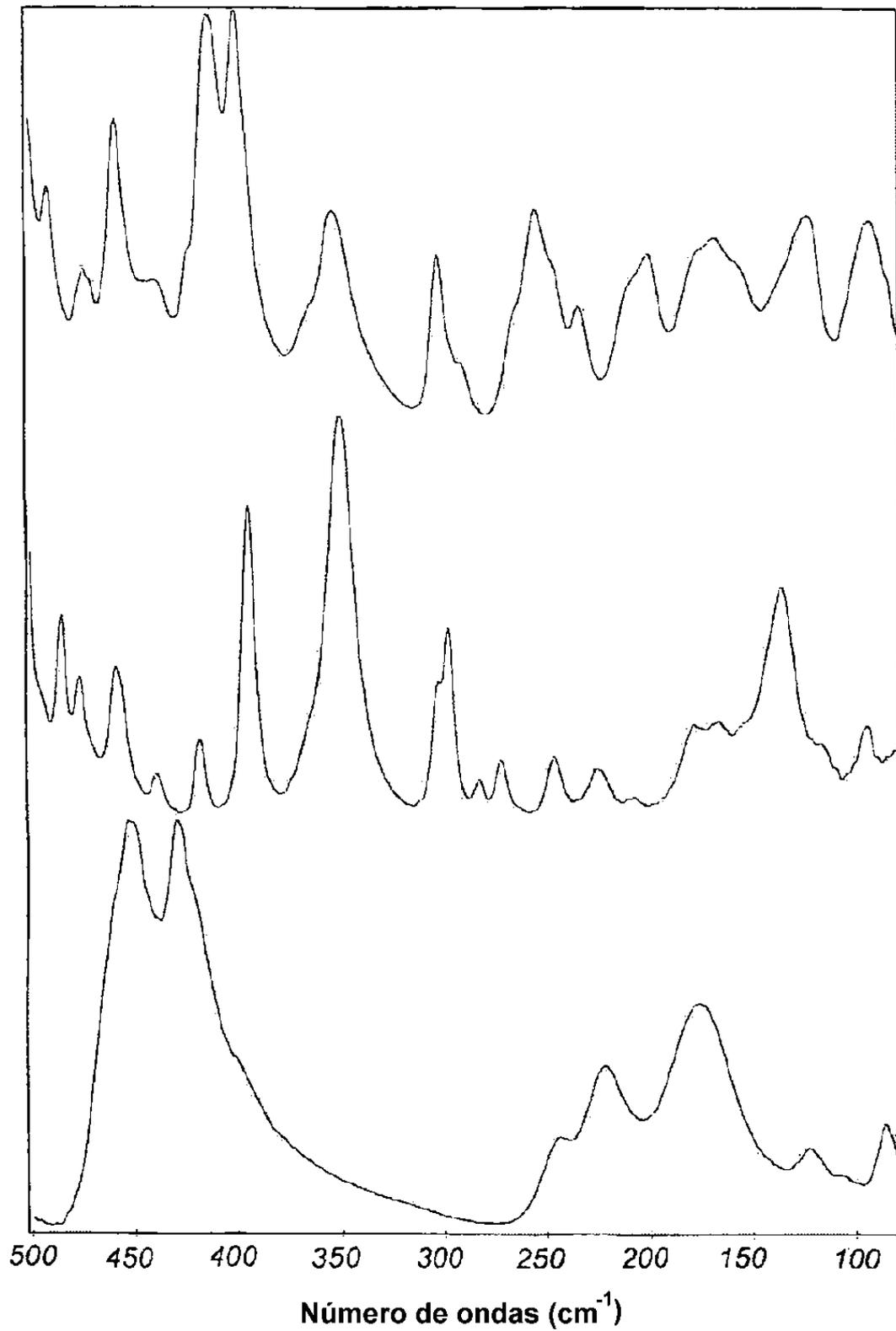


Figura 6: espectros de NIR del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

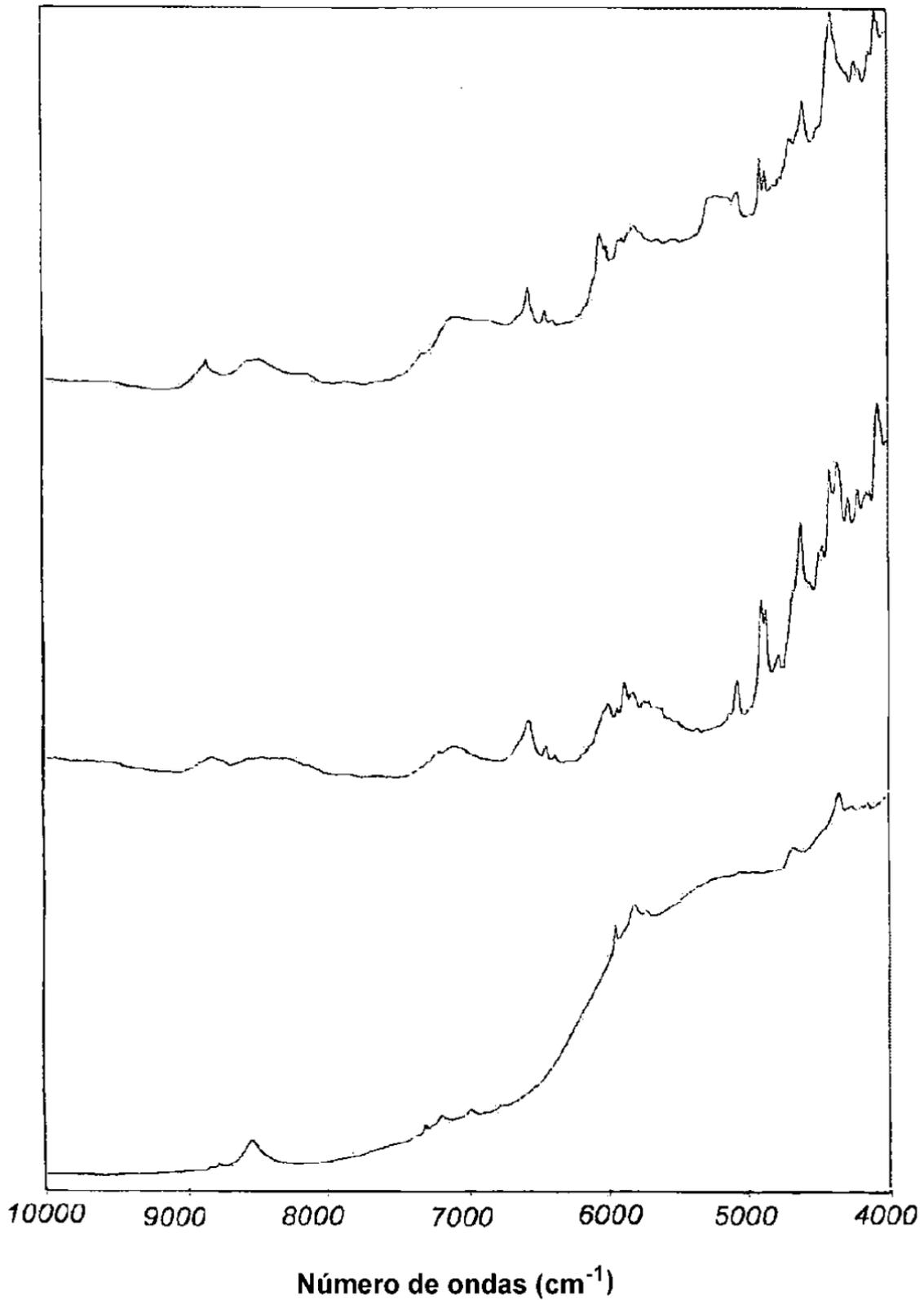


Figura 7: espectros de RMN-MAS-¹³C del co-cristal de rivaroxabán-ácido malónico, rivaroxabán modificación I y ácido malónico (desde arriba hacia abajo)

