

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 084**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/75** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2011 PCT/US2011/050057**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO12031017**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11757467 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2611779**

54 Título: **Formas cristalinas de un inhibidor del Factor Xa**

30 Prioridad:

**18.03.2011 US 201161454396 P**  
**01.09.2010 US 379339 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.02.2017**

73 Titular/es:

**PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**270 East Grand Avenue, Suite 22**  
**South San Francisco, California 94080, US**

72 Inventor/es:

**CAPODANNO, VINCENT, R.;**  
**CORCORAN, LIAM;**  
**MCNEVIN, MICHAEL;**  
**ARROYO, ITZIA ZORAIDA;**  
**WENSLOW, ROBERT, M.;**  
**BALL, RICHARD, G.;**  
**MARGELEFSKY, ERIC, L.;**  
**MAHER, TIMOTHY, K. y**  
**PANDEY, ANJALI**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 603 084 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**

Formas cristalinas de un inhibidor del Factor Xa

**5 Campo de la invención**

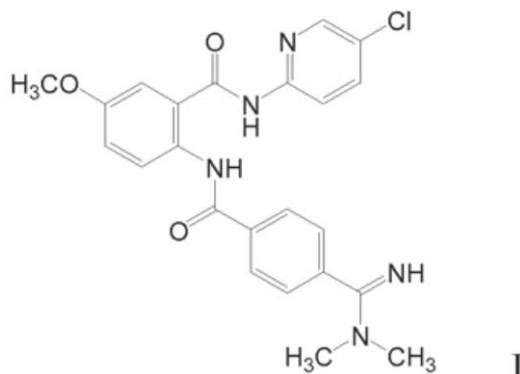
El presente documento proporciona polimorfos cristalinos de un inhibidor del factor Xa y composiciones y métodos de los mismos.

**10 Estado de la técnica**

El factor Xa es una serina proteasa, la forma activada de su precursor el factor X, y un miembro de los factores de coagulación de la sangre dependiente de vitamina K que contienen ácido carboxiglutámico gamma (GLA) y de unión de ion calcio. El factor Xa parece tener un único sustrato fisiológico, en concreto, la protrombina. Puesto que una molécula del factor Xa puede ser capaz de generar más de 1000 moléculas de trombina Mann, et al., J. Thrombosis. Haemostasis 1: 1504-1514, 2003), la inhibición directa del factor Xa como modo de inhibir indirectamente la formación de trombina ha sido considerada una estrategia anticoagulante eficaz.

Se han reportado varias clases de inhibidores del factor Xa de moléculas pequeñas, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos n.º 7.521.470, 7.696.352 y 7.763.608, y en las solicitudes de patente de Estados Unidos n.º 2007/0066615, 2008/0293704 y 2008/0051578.

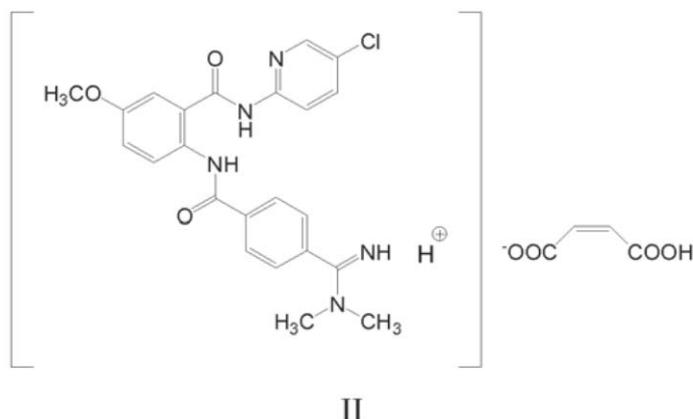
La patente de Estados Unidos n.º 6.376.515 B2 desvela un compuesto inhibidor del factor Xa específico identificado en el Ejemplo 206, que también se desvela en el documento de patente de Estados Unidos n.º 6.835.739 B2 como Ejemplo 206 y en el presente documento identificado como betrixabán. La estructura del betrixabán está representada por la Fórmula I:



Además, la patente de Estados Unidos n.º 7.598.276 (la patente '276) describe sales y un polimorfo cristalino de una sal de maleato de betrixabán (también denominado como Forma I).

**Sumario**

En un aspecto, se proporcionan polimorfos cristalinos de la sal de maleato de betrixabán, sal que está representada por la Fórmula II:



La invención proporciona así una forma cristalina del maleato de betrixabán que tiene:

i) un patrón de difracción de rayos X en polvo parecido al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la **Figura 2** o 3; o

iv) una estructura de celda unitaria con los siguientes parámetros de la celda a 100 K:  $a = 8,284 \text{ \AA}$ ,  $b = 18,082 \text{ \AA}$ ,  $c = 18,681 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 71,22^\circ$ ,  $\beta = 86,76^\circ$ ,  $\gamma = 89,69^\circ$ , y  $V = 2645 \text{ \AA}^3$ ; o

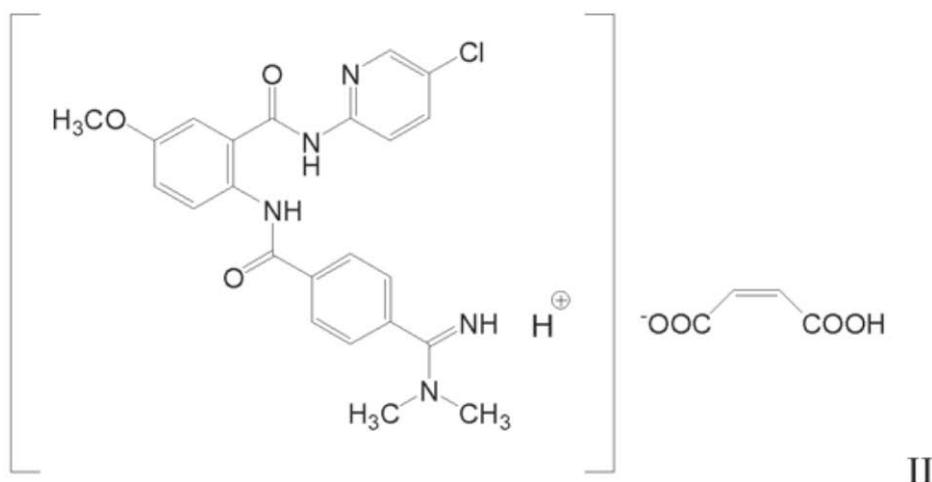
5 v) una estructura de celda unitaria con los siguientes parámetros de la celda a 273 K:  $a = 8,419 \text{ \AA}$ ,  $b = 18,113 \text{ \AA}$ ,  $c = 18,73 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 71,14^\circ$ ,  $\beta = 86,71^\circ$ ,  $\gamma = 89,31^\circ$ , y  $V = 2699 \text{ \AA}^3$ .

En una realización, se proporciona una forma cristalina que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos las siguientes posiciones de pico características aproximadas: 5,0, 9,7, 10,1, 15,3, 17,5, y 19,6  
10 grados  $2\theta$  (cada uno  $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ). En otra realización, el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene al menos seis, u ocho, o diez, o todas las posiciones de pico características aproximadas seleccionados de 5,0, 9,7, 10,1, 14,6, 15,3, 17,5, 18,0, 18,7, 19,6, 19,2, 22,0, 22,6, 23,0, 23,7, 24,5, 26,5, 26,9, 29,2, 29,5, 30,4, y 35,0 grados  $2\theta$  (cada uno  $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ). En una realización, los picos característicos aproximados tendrán una desviación de hasta aproximadamente 0,05 grados  $2\theta$ . En otra realización, el patrón de difracción de rayos X en polvo está  
15 parecido al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la **Figura 2** o 3. En una realización, la forma cristalina es un anhidrato. La forma cristalina reivindicada a veces se describe en el presente documento como "Forma II".

También se describe la Forma III, otra forma cristalina de la sal de maleato de Fórmula II que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos las siguientes posiciones de pico características aproximadas:  
20 15,1, 2,2, 4,9, 17,4, 10,0, y 22,4 grados  $2\theta$ . El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma III puede tener al menos seis, u ocho, o diez, o todas las posiciones de pico características aproximadas seleccionadas entre 15,1, 2,2, 4,9, 17,4, 10,0, 22,4, 26,5, 2,9, 24,6, 19,4 y 24,2 grados  $2\theta$ . La Forma III puede ser un hemihidrato. Los picos característicos aproximados pueden tener una desviación de hasta aproximadamente 0,05 grados  $2\theta$ . El patrón de difracción de rayos X en polvo puede estar parecido al patrón superior de difracción de polvo de rayos X que se  
25 muestra en la **Figura 12**.

La invención también proporciona un método para preparar la forma cristalina reivindicada. En algunas realizaciones, el método comprende calentar una composición que comprende la sal de fórmula II:

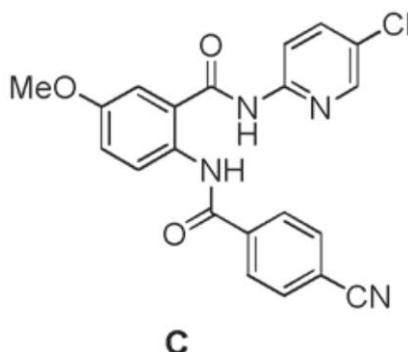
30



en un disolvente que comprende agua y etanol, opcionalmente a una temperatura de al menos aproximadamente 50 °C para obtener una solución, y enfriar la solución a o por debajo de aproximadamente 20 °C, pero por encima de  
35 la temperatura de congelación del disolvente.

También se describe un método que comprende el calentamiento de una composición que comprende base libre de betrixabán y al menos un equivalente de ácido maleico en un disolvente que comprende agua y etanol, opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 60 °C, la adición de un cristal de siembra de la Forma II, y enfriar la solución a o por debajo de aproximadamente 30 °C, pero por encima de la  
40 temperatura de congelación del disolvente.

El betrixabán se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto C:



con dimetilamida de litio ( $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$ ) en condiciones de reacción en las que se añade la dimetilamida de litio durante un período no inferior a 3 horas a una temperatura de entre aproximadamente 8 °C y aproximadamente 12 °C.

5 También se describe una composición farmacéutica para prevenir o tratar una afección caracterizada por trombosis no deseada en un sujeto que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los polimorfos de la sal de maleato de betrixabán descritos en el presente documento. La composición farmacéutica puede ser adecuada para la administración oral. La composición farmacéutica puede estar en forma de tabletas. La composición farmacéutica puede estar en forma de cápsula. La composición farmacéutica puede estar en forma de losange. La composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para su infusión, inyección, o administración transdérmica.

15 Los polimorfos descritos en el presente documento se pueden utilizar en un método para prevenir o tratar una afección caracterizada por trombosis no deseada en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo.

20 Los polimorfos descritos en el presente documento se pueden utilizar en un método para prevenir o tratar la trombosis en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo.

25 La afección o la trombosis pueden estar asociadas a un estado seleccionado del grupo que consiste en síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina inestable, angina refractaria, trombo coronario oclusivo que se produce en terapia post-trombolítica o angioplastia post-coronaria, síndrome cerebrovascular mediado trombolíticamente, embolia cerebral, accidente cerebrovascular trombótico, accidente cerebrovascular tromboembólico, embolia sistémica, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad tromboembólica venosa, fibrilación auricular no valvular, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, tromboangiitis obliterante, enfermedad trombótica asociada a trombocitopenia inducida por heparina, complicaciones trombóticas asociadas a circulación extracorpórea, complicaciones trombóticas asociadas a instrumentación, y complicaciones trombóticas asociadas con la colocación de dispositivos protésicos.

Los polimorfos son útiles en:

- 35
- la prevención de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular (prevención de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular (SPAF));
  - la prevención de la trombosis en pacientes con enfermedades médicas, como pacientes con enfermedades médicas agudas;
  - la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda;

40

  - la prevención y tratamiento de la trombosis en pacientes con cirugía de cadera o de rodilla;
  - la prevención de la trombosis arterial en pacientes con síndrome coronario agudo; y/o
  - la prevención secundaria del síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u otros eventos trombóticos en pacientes que han sufrido un episodio previo (por ejemplo, incluyendo pero no limitado a un infarto de miocardio o un evento de accidente cerebrovascular).

45

También se describe un método para inhibir la coagulación de una muestra de sangre que comprende la etapa de poner en contacto la muestra con las formas cristalinas del maleato de betrixabán descritas en el presente documento.

## 50 Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** proporciona una micrografía óptica de una muestra de la Forma II, (barra de escala = 100  $\mu\text{M}$ ), que se muestra que es anisotrópica y consiste en cristales en forma de cuchilla sin aglomerados observados. La micrografía óptica de la Forma II puede cambiar, por ejemplo, después de la molienda, el calentamiento o

enfriamiento.

La **Figura 2** proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma II.

5 La **Figura 3** proporciona un patrón de XRPD ampliado de la Forma II.

La **Figura 4** proporciona la comparación de un patrón de XRPD de la Forma II (A) con un patrón de XRPD de la Forma I descrito en la patente '276 (B).

10 Las **Figuras 5A y 5B** muestran espectros de infrarrojos de dos muestras de la Forma II.

La **Figura 6** proporciona una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma II.

15 La **Figura 7** proporciona una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma II, durante cuyo análisis la Forma II mostró un 0,152 % de pérdida de peso desde temperatura ambiente a aproximadamente 195 °C.

20 La **Figura 8** proporciona un análisis de sorción de vapor de la Forma II cristalizada en etanol seco, en cuyo análisis la Forma II mostró una ganancia de peso continua desde el 1 % hasta el 95 % de humedad relativa (HR). La muestra adsorbió el 0,6 % de agua hasta el 95 % de HR. Se obtuvo un patrón de XRPD idéntico antes y después del análisis de sorción de vapor.

La **Figura 9** proporciona unas gráficas de solubilidad de van't Hoff para la Forma I (A) y la Forma II (B).

25 La **Figura 10** proporciona los patrones de XRPD de los experimentos de rotación. **A** es un XRPD de la Forma II. **B** es un XRPD de la Forma I. **D** representa un patrón de XRPD 1 hora después de que la Forma I y la Forma II se mezclaran en EtOH. **C** representa un patrón de XRPD 1 día después de que la Forma I y la Forma II se mezclaran en EtOH. Se muestra que después de una hora de suspender juntas ambas formas, los picos de difracción de la Forma II se hicieron más intensos que los picos de difracción de la Forma I. Después de un día, los picos de difracción de la Forma II eran significativamente más intensos que los picos de la Forma I. Los datos muestran que la Forma II permanece física y químicamente estable a 25 °C y el 60 % de humedad relativa y a 40 °C y el 75 % de HR durante al menos 6 meses.

30 La **Figura 11** proporciona una vista en perspectiva de la Forma II generada a partir de las coordenadas cristalográficas.

35 La **Figura 12** proporciona los patrones de XRPD de la Forma II y la Forma III.

40 La **Figura 13** proporciona una vista ampliada de los patrones de XRPD de los polimorfos que se muestran en la **Figura 12**.

45 La **Figura 14** proporciona patrones de DSC de los polimorfos que se muestran en la **Figura 12**, en la que el patrón de DSC de la Forma II está representado por la línea de puntos y el patrón de DSC de la Forma III está representado por la línea continua. Esta figura sugiere que el agua hidratada de la Forma III se elimina fácilmente sin ningún evento endotérmico notable.

50 La **Figura 15** ofrece un análisis de sorción de vapor para la Forma II preparada a partir de 25:75 de etanol/agua a través de la Forma III. El consumo de agua es de aproximadamente el 1 % al 95 % de humedad relativa, que es similar a la muestra cristalizada a partir de etanol seco que se muestra en la **Figura 8**.

55 La **Figura 16** proporciona una vista en perspectiva de la Forma III, que es un polimorfo hemihidrato, que muestra dos pares iónicos independientes de la sal de maleato asociada a una molécula de agua.

La **Figura 17** proporciona patrones de XRPD destacando los principales indicadores de cambio de la Forma II a la Forma III en el experimento de XRPD con humedad relativa variable.

60 La **Figura 18** proporciona una vista ampliada de una primera región de los patrones de XRPD de la **Figura 17**.

La **Figura 19** proporciona una vista ampliada de una segunda región de los patrones de XRPD de la **Figura 17**.

La **Figura 20** proporciona los espectros de RMN de estado sólido del carbono de la Forma I, Forma II y Forma III.

La **Figura 21** proporciona un diagrama que muestra la conversión de la Forma I, Forma II y Forma III.

## Descripción detallada de la invención

### I. Definiciones

5 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque en la práctica o ensayo de la presente invención se pueden usar cualquiera de los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la invención no  
10 tiene derecho a preceder dicha divulgación en virtud de la invención anterior.

Tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la forma singular "un", "una" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "que comprende" pretende significar que las composiciones y métodos incluyen los elementos citados, pero sin excluir otros. "Que consiste esencialmente en" cuando se utiliza para definir composiciones y métodos, significará que excluye otros elementos de cualquier significado esencial para la combinación. Por ejemplo, una composición que consiste esencialmente en los elementos tal como se definen en el presente documento no excluye otros elementos que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y  
20 nueva(s) de la invención reivindicada. "Que consiste en" significará que excluye más de cantidades traza de otros ingredientes y etapas sustanciales citados. Las formas de realización definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "polimorfo" se refiere a la forma cristalina de una sustancia que es distinta de otra forma cristalina de la sustancia, pero que son el mismo compuesto o sal de un compuesto. Las formas cristalinas se pueden caracterizar por su estructura cristalina (patrón de difracción de rayos X), sus propiedades térmicas (como se determina por DSC y TGA), su estabilidad, solubilidad, etc. El patrón de difracción de rayos X se presenta como picos característicos  $\pm 0,2$ ,  $\pm 0,1$ ,  $0,05 \pm 0,02$  grados. Cuando dos patrones de difracción de rayos X tienen al menos 4, preferentemente al menos 6, 8 o 10 picos  $2\theta^\circ$ , o más preferentemente todos  
30 los picos, no varían en más de  $\pm 0,2$ ,  $\pm 0,1$  o  $\pm 0,02$  grados, se considera que los patrones de difracción de rayos X son esencialmente idénticos. Las diferentes formas polimórficas del mismo compuesto pueden tener un impacto en una o más propiedades físicas, tales como la estabilidad, solubilidad, punto de fusión, densidad aparente, propiedades de flujo, biodisponibilidad, etc. Un experto en la técnica podrá identificar fácilmente un polimorfo de un compuesto en base a los picos  $2\theta^\circ$  característicos de un patrón de difracción de rayos X del polimorfo. En algunas realizaciones, los picos característicos son aquellos que tienen una intensidad relativa de aproximadamente el 25 % o superior. En algunas realizaciones, los picos característicos son los que tienen una intensidad relativa de aproximadamente el 10 % o superior. En algunas realizaciones, los picos característicos son los que tienen una intensidad relativa de aproximadamente el 5 % o superior.

40 El término "hidrato" se refiere a una forma cristalina que tiene una cantidad de agua unida en la red cristalina. "Hemihidrato" es un hidrato en el que el número de moléculas de agua en la forma cristalina es la mitad del número de las moléculas del compuesto o el número de pares salinos de una sal del compuesto en la forma cristalina. Cuando las moléculas de agua incluidas en la red se encuentran junto a otras moléculas de agua de celdas unitarias adyacentes que forman canales, el hidrato se llama un "hidrato de canal."

45 El término "anhidrato" o "polimorfo anhidro" se refiere a una forma cristalina que no tenga agua unida en la red cristalina. Sin embargo, los cristales pueden contener trazas de agua u otros disolventes no unidos en la red cristalina. Los hidratos y anhidratos pueden mostrar diferentes propiedades físicas como habitus, estabilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad como se conoce para los polimorfos.

50 El término "celda unitaria" se refiere al componente estructural más pequeño de un cristal, que se apila en el espacio de tres dimensiones para describir el cristal. La celda unitaria se puede definir por sus parámetros de red, tales como la longitud de los bordes de la celda y los ángulos entre ellos. Las posiciones de los átomos dentro de la celda unitaria se pueden describir por el conjunto de posiciones atómicas medidas a partir de un punto de la red.

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

- la prevención o la protección contra la enfermedad o trastorno, es decir, haciendo que los síntomas clínicos no se desarrollen;
- la inhibición de la enfermedad o trastorno, es decir, detener o suprimir el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
- el alivio de la enfermedad o trastorno, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos.

65 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "prevención" se refiere al tratamiento profiláctico de un paciente en necesidad del mismo. El tratamiento profiláctico se puede lograr proporcionando una dosis apropiada de un agente terapéutico a un sujeto en riesgo de padecer una dolencia, evitando de ese modo esencialmente la

aparición de la dolencia.

Los expertos en la técnica entenderán que en medicina humana, no siempre es posible distinguir entre "prevenir" y "suprimir" ya que el evento o eventos inductivos últimos pueden ser desconocidos, latentes, o el paciente no se evalúa hasta bien después de la ocurrencia del evento o eventos. Por lo tanto, como se usa en el presente documento el término "profilaxis" está previsto como elemento de "tratamiento" que abarque tanto "prevenir" como "suprimir" como se define en el presente documento. El término "protección", como se usa en el presente documento, se entiende que incluye "profilaxis".

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un polimorfo, habitualmente administrado como composición farmacéutica, que es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define en el presente documento, cuando se administra a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de las condiciones del sujeto y la enfermedad que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el compuesto particular elegido, el régimen de dosificación a seguir, el momento de administración, la forma de administración y similares, todos los cuales se pueden determinar fácilmente por alguien experto en la técnica.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "afección" se refiere a un estado de enfermedad para el que se utilizan los compuestos, sales, composiciones y métodos proporcionados en el presente documento.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "un paciente con enfermedades médicas" se refiere a un paciente que está ingresado en el hospital o centro de enfermería por una enfermedad no quirúrgica que requiere la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, o que se espera que sea hospitalizado durante al menos 6 días debido a una afección médica aguda.

En algunas realizaciones, un paciente con enfermedades médicas cumple uno de los siguientes criterios de riesgo (es decir, del 1 al 4), y, bien al menos dos factores de riesgo adicionales como se describen a continuación o tiene un dímero D más de dos veces por encima del límite superior de la normalidad.

1. Insuficiencia cardíaca aguda descompensada, clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA);
2. Insuficiencia respiratoria aguda sin necesidad de asistencia respiratoria prolongada ( $\leq 2$  días);
3. Infección aguda sin choque séptico;
4. Trastornos reumáticos agudos (incluyendo dolor lumbar agudo, ciática, compresión vertebral, artritis aguda de las piernas, o un episodio de enfermedad inflamatoria intestinal).

Los factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) incluyen:

- Edad  $> 75$  años;
- Antecedentes de TEV que requiere tratamiento anticoagulante;
- Inmovilización notable esperada  $\geq 3$  días (Nivel 1 - reposo en cama y sin privilegios de baño);
- Obesidad (índice de masa corporal (IMC)  $> 30$  para hombres o  $28,6$  para mujeres);
- Varices o insuficiencia venosa crónica;
- Paresia de las extremidades inferiores;
- Cateterismo venoso central;
- Terapia hormonal (antiandrógenos, estrógenos o moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM));
- Insuficiencia cardíaca crónica;
- Insuficiencia respiratoria crónica;
- Enfermedad vascular de colágeno activo;
- Enfermedad infecciosa aguda que contribuye a hospitalización actual;
- Agentes estimulantes de la eritropoyesis;

- Enfermedad inflamatoria intestinal;
  - Compresión venosa (tumor, hematoma o anomalía arterial);
- 5
- Síndrome nefrótico; y
  - Trombofilia heredada o adquirida.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "prevención primaria" se refiere a la identificación de los factores de riesgo que pueden conducir a enfermedades cardiovasculares, seguido de intervención.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "prevención secundaria" se refiere a la detección temprana de una enfermedad arterial coronaria establecida seguida por la iniciación/intervención con terapia agresiva de reducción del riesgo tal como la gestión de los lípidos, la diabetes, el control de peso, el tratamiento antiplaquetario y anticoagulante.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "muestra de sangre" se refiere a toda la sangre tomada de un sujeto, o las fracciones de sangre, incluyendo plasma o suero.

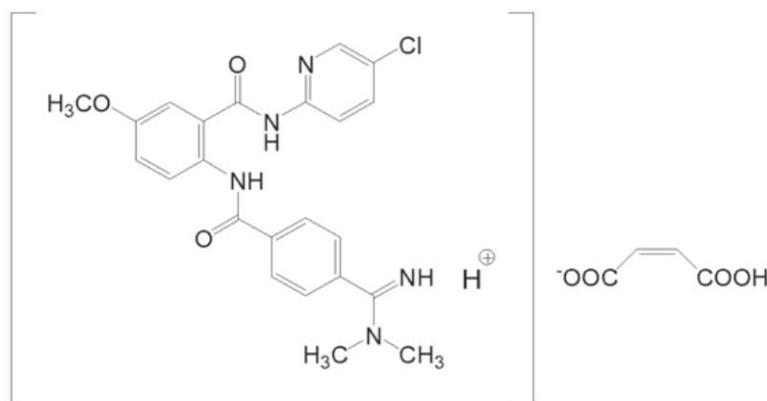
20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a mamíferos, e incluye seres humanos y mamíferos no humanos. En realizaciones particulares en el presente documento, el paciente o sujeto es un ser humano.

25 En la presente memoria, el término "condiciones de reacción" se refiere a los detalles en los que avanza una reacción química. Ejemplos de condiciones de reacción incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: temperatura de reacción, disolvente, pH, presión, tiempo de reacción, relación molar de los reactivos, presencia de una base o un ácido, o un catalizador, etc. Las condiciones de reacción se pueden denominar por la reacción química particular en la que se emplean las condiciones, como por ejemplo, condiciones de acoplamiento, condiciones de hidrogenación, condiciones de acilación, condiciones de reducción, condiciones de formación de sal, condiciones de cristalización, etc. Las condiciones de reacción para reacciones conocidas son conocidas en general por los expertos en la técnica.

35 El término "aproximadamente" cuando se utiliza antes de un valor numérico indica que el valor puede variar dentro del intervalo razonable, como por ejemplo  $\pm 5\%$ ,  $\pm 1\%$ , y  $\pm 0,2\%$ . Cuando "aproximadamente" se utiliza antes de un pico  $2\theta^\circ$  de un XRPD, indica que el valor  $2\theta^\circ$  puede variar  $\pm 0,2$ ,  $\pm 0,1$ ,  $\pm 0,05$  o  $\pm 0,02$  grados.

## II. Polimorfos

40 En un aspecto, se proporcionan polimorfos de una sal de maleato de betrixabán. En una realización, la sal de maleato se representa como Fórmula II:



## II.

45 La patente de Estados Unidos n.º 7.598.276 (patente '276) describe un polimorfo cristalino de la sal de maleato de betrixabán (Forma I). La invención proporciona un polimorfo cristalino (Forma II) de la sal de maleato de betrixabán de Fórmula II. También se describe la Forma III.

## a. Forma II

Se ha descubierto un polimorfo cristalino de la sal de maleato de betrixabán termodinámicamente estable, la Forma II. A diferencia de la Forma I, que está cinéticamente favorecida y tiende a formarse a temperaturas moderadas en condiciones no controladas (sin siembra), la Forma II tiene una estabilidad mejorada inesperada y permite fabricar la sal de maleato de betrixabán de manera consistente y fiable en la misma forma, especialmente en las condiciones de cristalización en la que se genera. La Forma II se ha encontrado que es estable a diferentes temperaturas y en diferentes disolventes analizados. La Forma II se descubrió inesperadamente cuando se realizó la cristalización a una temperatura más alta. Se contempla que la estabilidad termodinámica inesperadamente alta de la Forma II proporcione una mejor pureza, un perfil farmacocinético más fiable, un mejor perfil de eficacia y/o seguridad. Además, la Forma II ha demostrado una manipulación y un flujo superiores tanto de las granulaciones de compuestos como productos de drogas, en comparación con la Forma I. La Forma II posee un perfil de disolución *in vitro* similar a la Forma I.

La Forma II tiene un punto de fusión más alto de 213 °C en comparación con el punto de fusión de 201 °C mostrado por la Forma I.

En algunas formas de realización, la Forma II es un anhidrato. En algunas formas de realización, la Forma II se caracteriza por propiedades que incluyen una o más de los siguientes como se describe en detalle en la presente memoria:

- su patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD);
- su espectro de infrarrojos (IR);
- su calorimetría diferencial de barrido (DSC);
- su análisis termogravimétrico (TGA);
- su curva de sorción de vapor,
- RMN de estado sólido, y
- estructura cristalina, como la estructura de la celda unitaria.

En una realización, la Forma II presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene las siguientes posiciones de pico características aproximadas: 5,0, 9,7, 10,1, 15,3, 17,5, y 19,6 grados  $2\theta$ . En otra realización, el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene al menos cuatro, seis, ocho o diez de las posiciones de pico características aproximadas de 5,0, 9,7, 10,1, 14,6, 15,3, 17,5, 18,0, 18,7, 19,2, 19,6, 22,0, 22,6, 23,0, 23,7, 24,5, 26,5, 26,9, 29,2, 29,5, 30,4 y 35,0 grados  $2\theta$ . En otra realización, el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene al menos cuatro, seis, ocho o diez de las posiciones de pico características aproximadas de 5,0, 9,5, 9,7, 10,1, 14,6, 15,3, 17,5, 18,0, 18,7, 19,2, 19,6, 22,0, 22,6, 23,0, 23,7, 24,5, 26,5, 26,9, 29,2, 29,5, 30,4 y 35,0 grados  $2\theta$ . En otra realización, el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene al menos cuatro, seis, ocho o diez de las posiciones de pico características aproximadas de 15,3, 5,0, 10,1, 17,5, 9,7, 19,6, 24,5, 18,6, 18,0, 14,5, 22,6, 22,9, 23,0, 22,1, 29,2, 26,5, 24,8, 18,3 y 21,6 grados  $2\theta$ . Se contempla que los picos característicos aproximados tendrán una desviación de hasta aproximadamente 0,1 o 0,05 grados  $2\theta$ .

En otra realización más, el patrón de difracción de rayos X en polvo está parecido al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la **Figura 2** o **3**.

En una realización, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende por lo menos los picos enumerados en la Tabla 1 o 2 con una altura de al menos o por encima de 500 recuentos (cts). En otra realización, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende por lo menos los picos enumerados en la Tabla 1 o 2 con una altura igual o superior a 200 cts. En otra realización más, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende por lo menos los picos enumerados en la Tabla 1 o 2 con una altura igual o superior a 100 cts. En otra realización, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende por lo menos los picos enumerados en la Tabla 1 o 2 con una altura igual o superior a 50 cts. En otra realización más, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende o consiste en todos los picos enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2. Un experto en la técnica entenderá que la altura del pico y la intensidad relativa dependen de muchas condiciones experimentales incluyendo el tipo de instrumento, la intensidad del haz, la duración de tiempo de adquisición, preparación de muestras, etc.

**Tabla 1. Posición de pico, espaciado d y altura del pico de la Forma II de una primera muestra**

Posición del pico [ $^{\circ}2\theta$ ]	Intensidad relativa [%]	Espaciado d [Å]	Altura [recuentos]
5,0	43	17,62	1869,9
9,5	6,2	9,30	267,2
9,7	15	9,11	664,1
10,1	27	8,72	1166,0
11,6	1,3	7,61	57,4
14,0	4,4	6,31	190,8

Posición del pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]	Espaciado d [Å]	Altura [recuentos]
14,6	4,6	6,09	200,6
15,3	100	5,80	4338,3
15,9	1,6	5,56	71,3
16,4	2,1	5,41	93,0
16,7	1,5	5,32	64,1
17,5	41	5,06	1777,2
18,0	7,2	4,92	314,0
18,4	4,4	4,83	190,0
18,7	6,2	4,76	267,0
19,2	5,7	4,62	247,9
19,6	20	4,52	856,1
20,8	4,3	4,26	187,6
21,1	3,4	4,22	147,3
21,6	3,1	4,11	135,0
22,0	5,3	4,03	230,1
22,6	10	3,93	433,7
23,0	6,6	3,87	284,7
23,7	4,7	3,75	203,0
24,5	11	3,63	466,9
24,9	4	3,58	183,3
25,5	2	3,49	88,1
26,1	2,6	3,42	114,1
26,5	6,4	3,37	276,3
26,9	7,2	3,31	312,0
27,3	2,2	3,26	94,1
27,8	2,4	3,21	102,1
28,48	1,5	3,14	64,9
28,7	2	3,11	88,2
29,2	7,2	3,06	311,2
29,5	5,7	3,025	247,2
30,4	4,4	2,94	193,0
31,1	1	2,88	44,4
31,6	1,6	2,83	68,6
32,7	2,7	2,74	119,3
34,3	1,2	2,61	54,1
35,0	4,6	2,57	200,8
36,3	2,2	2,47	96,4
36,7	2,5	2,45	107,9
39,1		2,30	75,8

**Tabla 2. Posición de pico, espaciado d y altura del pico de la Forma II de una segunda muestra**

Posición del pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]	FWHM [°2θ]	espaciado d [Å]	Anchura de la punta [°2θ]	Altura [recuentos]
15,3	100	0,1004	5,81	0,102	7126,9
5,0	60,35	0,0669	17,67	0,068	4301,3
10,1	36,03	0,0836	8,74	0,085	2567,8
17,5	19,93	0,1171	5,06	0,119	1420,2
9,7	13,69	0,1004	9,12	0,102	975,6
19,6	12,41	0,1171	4,54	0,119	884,5
24,5	10,19	0,1004	3,64	0,102	725,9
18,6	9,4	0,0836	4,77	0,085	669,9

ES 2 603 084 T3

Posición del pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]	FWHM [°2θ]	espaciado d [Å]	Anchura de la punta [°2θ]	Altura [recuentos]
18,0	8,32	0,0836	4,93	0,085	593,2
14,5	7,94	0,0669	6,10	0,068	565,8
22,6	7,73	0,1171	3,94	0,119	551,1
22,9	6,58	0,102	3,89	0,085	468,7
23,0	6,55	0,0836	3,87	0,085	466,8
22,1	6,5	0,1673	4,02	0,17	463,5
29,2	6,47	0,1004	3,06	0,102	461,2
26,5	5,75	0,1171	3,37	0,119	409,6
24,8	5,14	0,0669	3,59	0,068	366,4
18,3	5,08	0,1004	4,84	0,102	361,8
21,6	4,9	0,0836	4,11	0,085	349,5
29,6	4,33	0,1171	3,02	0,119	308,2
19,2	3,86	0,1004	4,63	0,102	275,4
23,7	3,86	0,1338	3,75	0,136	275,1
34,9	3,62	0,0836	2,57	0,085	257,9
26,9	3,24	0,1338	3,31	0,136	231,0
14,0	3,03	0,0836	6,31	0,085	215,6
36,6	3,01	0,2007	2,46	0,204	214,8
26,0	2,72	0,1004	3,42	0,102	193,8
25,5	2,68	0,1004	3,49	0,102	190,9
20,8	2,66	0,1338	4,27	0,136	189,7
16,4	2,55	0,1004	5,41	0,102	181,8
16,7	2,51	0,1004	5,32	0,102	179,1
32,7	2,19	0,2342	2,74	0,238	155,8
27,3	2,13	0,0669	3,27	0,068	152,0
27,8	2,13	0,1004	3,21	0,102	151,8
13,4	2,08	0,1004	6,58	0,102	148,3
19,8	2,06	0,1004	4,47	0,102	147,0
30,4	2,02	0,2342	2,94	0,238	143,7
36,3	2	0,1338	2,48	0,136	142,4
21,0	1,94	0,1004	4,22	0,102	138,4
11,6	1,85	0,1004	7,63	0,102	131,6
28,7	1,76	0,1338	3,11	0,136	125,2
15,9	1,72	0,1171	5,58	0,119	122,6
31,5	1,52	0,1338	2,84	0,136	108,6
31,0	1,12	0,1338	2,89	0,136	79,5
28,4	1,01	0,1338	3,14	0,136	71,9
34,3	1,01	0,2007	2,61	0,204	72,0
39,0	0,94	0,1338	2,31	0,136	66,9
37,1	0,92	0,1338	2,42	0,136	65,9
39,5	0,88	0,1004	2,28	0,102	62,6
8,1	0,84	0,1004	10,94	0,102	59,7
37,5	0,73	0,2007	2,40	0,204	52,0

En una realización, la Forma II se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X que se muestra en la **Figura 2** o **3**.

- 5 En una realización, la Forma II es una forma cristalina anhidra. En algunas formas de realización, es un sólido blanco de alto punto de fusión (213 °C). Es la forma más termodinámicamente estable conocida hasta la fecha y está relacionada monotrópicamente con el polimorfo de la Forma I descrito en la patente '276. Absorbe hasta el 1 % de agua al 95 % de HR.
- 10 En algunas formas de realización, la Forma II se caracteriza por un espectro infrarrojo esencialmente idéntico que la **Figura 5A** o **Figura 5B**. En algunas formas de realización, la Forma II se caracteriza por el espectro infrarrojo que se muestra en la **Figura 5A** o **Figura 5B**.
- 15 En algunas formas de realización, la Forma II se caracteriza por una calorimetría de barrido diferencial (DSC) esencialmente idéntica que la **Figura 6**. En algunas formas de realización, la Forma II se caracteriza por la calorimetría diferencial de barrido (DSC) que se muestra en la **Figura 6**.

En algunas realizaciones, el polimorfo de la Forma II se caracteriza por una curva de análisis termogravimétrico (TGA) esencialmente idéntica que la **Figura 7**. En algunas formas de realización, la Forma II se caracteriza por el

análisis termogravimétrico (TGA) que se muestra en la curva de la **Figura 7**.

En algunas formas de realización, la Forma II se caracteriza por una curva de sorción de vapor esencialmente idéntica que la **Figura 8** o **15**. En algunas formas de realización, la Forma II se caracteriza por la curva de sorción de vapor que se muestra en la **Figura 8** o **15**.

En algunas formas de realización, la Forma II tiene una estructura cristalina caracterizada por una celda unitaria que contiene dos pares salinos independientes de betrixabán y ácido maleico en los que el N de la imina (N2 en la **Figura 11**) está protonado y forma un puente de H iónico al contraíón de ácido maleico. En una realización, la estructura cristalina de la Forma II comprende una serie de otras interacciones de puentes de hidrógeno que resultan en una red compleja. En algunas realizaciones, la estructura cristalina se caracteriza por una estructura de celda unitaria con los siguientes parámetros de la celda a 100 K y 273 K:

Temperatura (K)	A (Å)	B (Å)	c (Å)	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)	$\gamma$ (°)	V (Å <sup>3</sup> )
100	8,284	18,082	18,681	71,22	86,76	89,69	2645
273	8,419	18,113	18,73	71,14	86,71	89,31	2699

En algunas formas de realización, la Forma II tiene una estructura cristalina caracterizada por una vista en perspectiva como se muestra en la **Figura 11**.

b. Forma III

También se describe un polimorfo cristalino de la Forma III de la sal de maleato de betrixabán de Fórmula II.

La Forma III puede caracterizarse por propiedades que incluyen una o más de las siguientes como se describe en detalle en la presente memoria:

- su patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD);
- su espectro de infrarrojos (IR);
- su calorimetría diferencial de barrido (DSC);
- su análisis termogravimétrico (TGA);
- su curva de sorción de vapor;
- RMN de estado sólido, y
- estructura cristalina, como la estructura de celda unitaria.

La Forma III puede presentar un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos las siguientes posiciones de pico características aproximadas 15,1, 2,2, 4,9, 17,4, 10,0, y 22,4 grados 2 $\theta$ . El patrón de difracción de rayos X en polvo se puede caracterizar con picos que tienen una intensidad relativa del 10 % o superior: 15,1, 2,2, 4,9, 17,4, 10,0, 22,4, 26,5, y 2,9 grados 2 $\theta$ . El patrón de difracción de rayos X en polvo puede tener al menos seis, u ocho, o diez, o todas las posiciones de pico características aproximadas seleccionadas entre 15,1, 2,2, 4,9, 17,4, 10,0, 22,4, 26,5, 2,9, 24,6, 19,4, 24,2, 16,3, 20,7, 22,9, 29,0, 9,6, 18,0, 18,5, 29,3, 22,0 y 30,3 grados 2 $\theta$ ; o por lo menos cuatro, seis, ocho, diez o la totalidad de las posiciones de pico características aproximadas de 15,1, 2,2, 4,9, 17,4, 10,0, 22,4, 26,5, 2,9, 24,6, 19,4, 24,2, 16,3, 20,7, 22,9, 29,0, 9,6, 18,0, 18,5, y 29,3 grados 2 $\theta$ . El patrón de difracción de rayos X en polvo puede comprender o consistir en todos los picos listados en la Tabla 3.

**Tabla 3. Posición de pico, espaciado d y altura del pico de la Forma III**

Posición del pico [°2 $\theta$ ]	Intensidad relativa [%]	FWHM [°2 $\theta$ ]	Espaciado d [Å]	Anchura de la punta [°2 $\theta$ ]	Altura [recuentos]
15,1	100	0,1004	5,87	0,102	17135,6
2,2	82,53	0,184	39,37	0,187	14141,7
4,9	65,67	0,0669	17,96	0,068	11253,1
17,4	30,27	0,1506	5,10	0,153	5187,5
10,0	27,24	0,1004	8,85	0,102	4668,0
22,4	21,34	0,1004	3,97	0,102	3656,5
26,5	10,68	0,1673	3,37	0,17	1830,0
2,9	10,23	0,1004	30,32	0,102	1753,3
24,6	9,63	0,0836	3,62	0,085	1650,47
19,4	9,47	0,1004	4,58	0,102	1623,4
24,2	8,36	0,1338	3,68	0,136	1432,1
16,3	6,81	0,1004	5,45	0,102	1166,5
20,7	6,14	0,1171	4,30	0,119	1051,6
22,9	5,98	0,1004	3,88	0,102	1025,1
29,0	5,77	0,1004	3,08	0,102	988,2

Posición del pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]	FWHM [°2θ]	Espaciado d [Å]	Anchura de la punta [°2θ]	Altura [recuentos]
9,6	5,21	0,0502	9,22	0,051	892,2
18,0	5,17	0,1673	4,93	0,17	885,4
18,5	5,17	0,1171	4,80	0,119	885,2
29,3	5,14	0,1506	3,04	0,153	880,6
22,0	5,06	0,0836	4,04	0,085	867,9
30,3	5	0,1004	2,95	0,102	857,3
23,7	4,94	0,1171	3,76	0,119	845,9
19,2	4,67	0,1506	4,63	0,153	799,6
25,2	4,34	0,0836	3,54	0,085	744,4
9,5	4,32	0,0502	9,35	0,051	740,1
22,7	3,89	0,1004	3,91	0,102	666,7
26,7	3,51	0,1004	3,33	0,102	602,3
34,5	3,39	0,1004	2,60	0,102	581,3
36,2	3,38	0,1673	2,48	0,17	578,8
14,0	3,28	0,1171	6,33	0,119	561,4
25,0	3,1	0,0836	3,57	0,085	530,6
19,8	3,05	0,1004	4,49	0,102	522,7
27,3	3,02	0,0502	3,27	0,051	517,7
32,3	2,9	0,2007	2,77	0,204	496,3
14,4	2,85	0,0836	6,15	0,085	488,9
27,8	2,81	0,1171	3,21	0,119	480,7
21,5	2,74	0,2007	4,13	0,204	469,2
35,9	2,39	0,1004	2,50	0,102	409,2
32,7	2,07	0,2007	2,74	0,204	355,5
20,2	2,02	0,0836	4,40	0,085	346,3
6,4	1,97	0,4015	13,90	0,408	336,9
8,0	1,88	0,0669	11,00	0,068	322,3
26,0	1,76	0,1004	3,43	0,102	301,7
31,2	1,75	0,1338	2,87	0,136	299,5
16,5	1,57	0,0836	5,36	0,085	268,4
37,4	1,16	0,1673	2,40	0,17	198,5
36,8	1,15	0,1338	2,44	0,136	197,3
39,0	1,11	0,4015	2,31	0,408	189,6

La Forma III puede ser un hidrato. La Forma III puede ser un hemihidrato. La Forma III puede ser un hidrato de canal.

- 5 La Forma III puede ser un hemihidrato con dos pares salinos independientes de betrixabán y ácido maleico en una unidad cristalográfica asimétrica. Los dos cationes tienen conformaciones generales diferentes derivadas de una rotación sustancial en torno al enlace N1-C11 de aproximadamente 100 grados. En algunas realizaciones, la estructura cristalina se caracteriza por una estructura de celda unitaria con los siguientes parámetros de la celda a 100 K:

10

$$\begin{array}{lll}
 a = 8,2369 \text{ (4) \AA} & \alpha = 107,045 \text{ (4) }^\circ & V = 2675,7 \text{ (2) \AA}^3 \\
 b = 18,3639 \text{ (9)} & \beta = 93,758 \text{ (4)} & \text{Grupo espacial} = P 1, n.^\circ 2 \\
 c = 18,5623 \text{ (9)} & \gamma = 91,459 \text{ (4)} & Z = 2
 \end{array}$$

La Forma III puede tener una estructura cristalina caracterizada por una vista en perspectiva como se muestra en la **Figura 16**.

- 15 Los datos de XPRD de humedad relativa variable (HR) sugieren que la Forma II se convierte en un hemihidrato débil (Forma III) a más del 25 % de HR. La formación del hemihidrato se confirma también por SSNMR de carbono de una muestra en agua. La **Figura 20** muestra los espectros de SSNMR de carbono para la Forma I, Forma II y Forma III, que muestra el desplazamiento del pico asociado al agua incorporada en la red de la Forma III. El trazo de DSC para este hemihidrato es esencialmente idéntico al de la Forma II, lo que indica que el agua está débilmente unida en la red del hemihidrato.
- 20

c. Métodos de preparación de la Forma II y la Forma III

- 25 En otro aspecto, se proporciona un método para la preparación de los polimorfos cristalinos descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, el método sirve para preparar la Forma II, método que comprende el calentamiento de una composición que comprende sal de maleato de betrixabán en un disolvente a una temperatura

de al menos aproximadamente 50 °C para obtener una solución, y enfriar la solución a o por debajo de aproximadamente 20 °C, pero por encima de la temperatura de congelación del disolvente, en el que el disolvente comprende un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en etanol, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, dimetilformamida y tolueno, y combinaciones de los mismos, y opcionalmente agua. En algunas realizaciones, el método comprende además la siembra de la solución con un cristal de la Forma II.

En algunas formas de realización, el método sirve para preparar la Forma II, método que comprende el calentamiento de una composición que comprende base libre de betrixabán y al menos un equivalente de ácido maleico en un disolvente que comprende agua y etanol, opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 60 °C, la adición de un cristal de siembra de la Forma II, y enfriar la solución a o por debajo de aproximadamente 30 °C, pero por encima de la temperatura de congelación del disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y etanol en una relación en volumen de aproximadamente 65:35.

En algunas realizaciones, el método comprende además la recogida de la forma cristalina y el secado de la forma cristalina a un contenido de agua igual o inferior a aproximadamente el 1 % en p/p, o igual a o inferior a aproximadamente el 0,5 % en p/p.

La Forma II se puede preparar por disolución de la sal de maleato de Fórmula II (que puede estar en Forma I) en un disolvente a una temperatura que está por encima de temperatura ambiente pero por debajo del punto de ebullición del disolvente (por ejemplo, aproximadamente 50-70 °C), opcionalmente seguido de la adición de una cristal de siembra de la Forma II para asegurar que crezca la Forma II, y enfriar lentamente la solución (por ejemplo a 0 °C durante 16 horas). En algunas realizaciones, el disolvente comprende un disolvente anhidro tal como, por ejemplo, etanol seco. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua. La relación de etanol a agua en el disolvente puede variar. En algunas realizaciones, la relación puede ser de hasta aproximadamente 1:1 en v/v. En algunas realizaciones, la relación es de aproximadamente 1:3 a 1:1 en v/v. Otros disolventes que se pueden usar incluyen tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, dimetilformamida, y tolueno, por ejemplo, mezclas de tetrahidrofurano/agua, metil terc-butil éter/dimetilformamida, y tolueno/dimetilformamida. El betrixabán se puede preparar de acuerdo con métodos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 6.376.515 y 7.598.276 y en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 12/969.371, presentada el 15 de diciembre de 2010. La preparación de la Forma I de la sal de maleato de betrixabán también se describe en la patente de Estados Unidos n.º 7.598.276. La Forma I se favorece cuando la sobresaturación es alta y la nucleación domina bajo el proceso menos controlado. La Forma II se ve favorecida cuando hay un cristal de siembra de la Forma II adecuada y la cristalización es lo suficientemente lenta para que el crecimiento domine sobre la nucleación.

La Forma III se puede preparar por recristalización de la sal de maleato en un disolvente adecuado en el que el maleato de betrixabán es completa o parcialmente soluble a una temperatura deseada. En algunas realizaciones, el disolvente comprende más del 25 % en volumen de agua. Otros disolventes que se pueden utilizar en combinación con agua incluyen etanol, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, dimetilformamida, y tolueno, por ejemplo, mezclas de tetrahidrofurano/agua, metil terc-butil éter/dimetilformamida, y tolueno/dimetilformamida. En algunas realizaciones, el disolvente comprende etanol y agua en una proporción de 25:75 en v/v. En algunas realizaciones, el disolvente comprende etanol y agua en una proporción de 1:9 en v/v. En algunas formas de realización, la Forma III se forma en un disolvente de este tipo a una temperatura que es más alta que temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 60 °C.

La Forma III hemihidratada se puede convertir en el polimorfo de la Forma II anhidra cuando se seca y/o se tritura. La Forma II del polimorfo anhidro se puede convertir a la Forma III hemihidratada cuando se expone a una humedad relativa superior al 25 %.

### III. Composiciones farmacéuticas

Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento se pueden usar en la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden betrixabán para su administración a un sujeto para prevenir o tratar al sujeto que sufre una afección, en la que la afección se caracteriza por trombosis no deseada. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento están compuestas de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente aceptable de betrixabán en las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento o derivados de las formas cristalinas.

#### A. Vehículos farmacéuticamente aceptables

En la gestión de trastornos trombóticos se pueden utilizar las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento en composiciones tales como comprimidos, cápsulas, losanges o elixires para su administración oral, supositorios, soluciones o suspensiones estériles o administración inyectable, y similares, o incorporados en artículos conformados. A los sujetos en necesidad de tratamiento (sujetos habitualmente mamíferos) se les pueden administrar dosis apropiadas de las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento que proporcionarán una eficacia óptima. La dosis y el método de administración variarán de un sujeto a otro y dependerá de factores tales como el tipo de mamífero a tratar, su sexo, el peso, la dieta, medicación concurrente, estado clínico general, el

uso específico para el cual se emplean estos polimorfos, y otros factores que reconocerán los expertos en materia médica.

Las cápsulas se pueden preparar usando técnicas de encapsulación convencionales y conocidas, tales como la descrita en Stroud et al., patente de Estados Unidos n.º 5.735.105. La cápsula habitualmente es una carcasa hueca de forma generalmente cilíndrica que tiene un diámetro y una longitud suficientes para que las composiciones en solución farmacéuticas que contienen la dosis apropiada del agente activo quepan dentro de la cápsula. El exterior de las cápsulas puede incluir plastificante, agua, gelatina, almidones modificados, gomas, carragenanos, y mezclas de los mismos. Los expertos en la técnica apreciarán qué composiciones son adecuadas.

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

Los losanges incluyen una cantidad apropiada de agente activo así como cualquier tipo de cargas, aglutinantes, disgregantes, disolventes, agentes solubilizantes, edulcorantes, agentes colorantes y cualquier otro ingrediente que un experto en la técnica aprecie que es necesario o deseable. Los losanges están diseñados para disolverse y liberar el agente activo en contacto con la boca del paciente. Un experto en la técnica apreciará que son útiles otros métodos de administración.

Las formulaciones de los polimorfos proporcionados en el presente documento se preparan para su almacenamiento o administración mezclando las formas cristalinas con vehículos, excipientes, estabilizantes fisiológicamente aceptables, etc., y pueden proporcionarse en formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada. Los vehículos o diluyentes aceptables para su uso terapéutico son bien conocidos en el campo farmacéutico, y se describen, por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences de Remington, Mack Publishing Co., (AR Gennaro Ed. 1985). Dichos materiales no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, acetato y otras sales de ácidos orgánicos, antioxidantes tales como ácido ascórbico, péptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente diez restos) tales como poliarginina, proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas, polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona, aminoácidos tales como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico, o arginina, monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa o dextrinas, agentes quelantes tales como EDTA, alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol, contraiones tales como sodio, y/o tensioactivos no iónicos tales como Tween, Pluronic o polietilenglicol.

En algunas realizaciones, las formulaciones de dosificación que comprenden las formas cristalinas o preparadas a partir de las formas cristalinas a utilizar para la administración terapéutica son estériles. Las formas cristalinas estériles se pueden preparar por métodos convencionales. La esterilidad de la composición farmacéutica se puede conseguir fácilmente mediante filtración a través de membranas estériles tales como membranas de 0,2 micrómetros, o por otros métodos convencionales. Las formulaciones se pueden almacenar en forma liofilizada o como solución acuosa. El pH de las preparaciones habitualmente estará entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9 y lo más preferentemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores puede resultar en la formación de sales de polipéptidos cíclicos. La vía de administración puede ser por inyección, tal como intravenosa (bolo y/o infusión), subcutánea, intramuscular, o por vía oral, colónica, rectal, nasal o intraperitoneal, empleando una variedad de formas de dosificación tales como supositorios, gránulos implantados o cilindros pequeños, aerosoles, formulaciones de dosificación oral (tales como tabletas, cápsulas y losanges) y formulaciones tópicas tales como pomadas, gotas y parches dérmicos. Las composiciones se pueden incorporar en artículos conformados tales como implantes que pueden emplear materiales inertes tales como polímeros biodegradables o siliconas sintéticas, por ejemplo, Silastic, caucho de silicona u otros polímeros disponibles en el mercado.

Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento también se pueden usar en la preparación de composiciones que proporcionan betrixabán en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de lípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento también se pueden usar en la preparación de composiciones en las que se administra betrixabán usando anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, factores de crecimiento, hormonas u otros restos dirigibles, a los que se acoplan las moléculas de sal. Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento también se pueden usar en la preparación de composiciones en las que se acopla betrixabán con polímeros adecuados como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento se pueden usar en la preparación de composiciones en las que el betrixabán está acoplado a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de

un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros anfipáticos reticulados o de bloque de hidrogeles. Los polímeros y matrices de polímeros semipermeables se pueden formar en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos, prótesis y similares.

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

Los adyuvantes típicos que se pueden incorporar a comprimidos, cápsulas, losanges y similares son aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, y excipientes tales como celulosa microcristalina, agentes disgregantes como almidón de maíz o ácido alginico, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes edulcorantes tales como sacarosa o lactosa, o agentes aromatizantes. Cuando la forma de dosificación es una cápsula, además de los materiales anteriores también puede contener vehículos líquidos tales como agua, solución salina o un aceite graso. Se pueden usar otros materiales de diversos tipos como recubrimientos o como modificadores de la forma física de la unidad de dosificación. Las composiciones estériles para inyección se pueden formular de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, puede ser deseable la disolución o suspensión del compuesto activo en un vehículo tal como un aceite o un vehículo graso sintético como oleato de etilo, o en un liposoma. Se pueden incorporar tampones, conservantes, antioxidantes y similares de acuerdo con la práctica farmacéutica aceptada.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un polimorfo proporcionado en el presente documento, en el que la composición farmacéutica está en una forma sólida o una suspensión en un excipiente líquido y el polimorfo puede proporcionar una mejor estabilidad térmica e hidrolítica, manipulación, capacidad de flujo, y/o pureza, lo que puede proporcionar un mejor perfil farmacocinético, perfil de eficacia y/o de seguridad.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de solución líquida y comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y se prepara a partir de un polimorfo proporcionado en el presente documento. El polimorfo en una composición de este tipo puede proporcionar una mejor estabilidad térmica e hidrolítica, manipulación, pureza y solubilidad, que puede proporcionar un mejor perfil farmacocinético, perfil de eficacia y/o de seguridad.

Las formas cristalinas descritas en esta memoria se pueden administrar por vía oral en una composición que también comprende monohidrato de dextrosa, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. La composición se granula y se introduce en una cápsula de gelatina dura.

En algunas realizaciones, la composición oral es una cápsula de liberación inmediata (IR) que comprende 15, 20, 30, 40, 60, 80 o 90 mg de la Forma II o la Forma III, o una mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, la composición oral es un comprimido entérico recubierto (ER) de liberación retardada que comprende 15, 20, 30, 40, 60, 80 o 90 mg de la Forma II o la Forma III, o una mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, la cápsula o comprimido comprende 20 mg, 30 mg y 40 mg de la Forma II o la Forma III, o una mezcla de las mismas.

## B. Dosificación

Las dosificaciones terapéuticamente eficaces se pueden determinar por cualquier método *in vitro* o *in vivo*. La dosificación óptima requerida se puede determinar de acuerdo con la condición del paciente, edad, sexo, peso, etc. El intervalo de dosificaciones terapéuticamente eficaces estará influido por la vía de administración, los objetivos terapéuticos y el estado del paciente. De acuerdo con ello, puede ser necesario que el terapeuta valore la dosis y modifique la vía de administración según sea necesario para obtener el efecto terapéutico óptimo. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, se determinan fácilmente por un experto en la técnica. Normalmente, las aplicaciones de los polimorfos se inician a niveles de dosificación más bajos, y los niveles de dosificación se incrementan hasta que se alcanza el efecto deseado.

Habitualmente, aproximadamente de 0,5 a 500 mg de una forma cristalina proporcionada en el presente documento se combina con un vehículo, portador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, colorante, sabor fisiológicamente aceptables, etc., como exige la práctica farmacéutica aceptada. La cantidad de ingrediente activo en estas composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada en el intervalo indicado.

Se contempla que una dosis típica esté en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, y más preferentemente de aproximadamente 0,10 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento se pueden administrar una vez al día o varias veces al día y también pueden ser útiles otros regímenes de dosificación. La publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2008/0153876 proporciona

información de dosificación detallada del betrixabán.

En algunas formas de realización, la dosificación es una dosis diaria total de entre 40 mg y 140 mg de betrixabán o sal de maleato de betrixabán (que comprende la Forma II y/o la Forma III) y se puede administrar una vez, dos veces o tres veces al día. En algunas formas de realización, la dosificación es una dosis diaria total de entre 40 mg y 120 mg y se puede administrar una vez, dos veces o tres veces al día. En algunas formas de realización, la dosificación es una dosis diaria total de 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 o 120 mg y se puede administrar una vez, dos veces o tres veces al día, preferentemente una vez o dos veces al día. En algunas formas de realización, la dosis es una dosis diaria total de 40, 60 o 80 mg y se puede administrar una vez o dos veces al día, preferentemente una vez al día.

#### IV. Métodos

##### A. Prevención y tratamiento de afecciones caracterizadas por una trombosis no deseada

Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento se pueden utilizar para prevenir o tratar una afección caracterizada por trombosis no deseada en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de la sal de maleato de betrixabán. Los polimorfos se pueden utilizar solos o en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables para prevenir la aparición de una afección caracterizada por trombosis no deseada. El tratamiento profiláctico puede tener beneficios sustanciales para un paciente en riesgo de una enfermedad, a través de la disminución de los tratamientos médicos y sus costes mentales y físicos asociados, así como el ahorro monetario directo de evitar el tratamiento prolongado de un paciente. Para pacientes en los que la afección no se detecta suficientemente temprano para prevenir el inicio, los polimorfos proporcionados en el presente documento se pueden utilizar solos o en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables para tratar la afección.

Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento se caracterizan por su capacidad para inhibir la formación de trombos con efectos aceptables sobre las medidas clásicas de parámetros de coagulación, plaquetas y función plaquetaria, y niveles aceptables de complicaciones de sangrado asociadas a su uso mientras presentan una estabilidad adecuada. Las afecciones caracterizadas por trombosis no deseada incluirían las que implican a la vasculatura arterial y venosa.

Con respecto a la vasculatura arterial coronaria, la formación anormal de trombos caracteriza la ruptura de una placa aterosclerótica establecida que es la causa principal de infarto agudo de miocardio y angina de pecho inestable, así como también la caracterización de la formación de trombo coronario oclusivo resultante de cualquiera terapia trombolítica o angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).

Con respecto a la vasculatura venosa, la formación anormal de trombos caracteriza la afección observada en pacientes sometidos a cirugía mayor en las extremidades inferiores o la zona abdominal que a menudo sufren de formación de trombos en la vasculatura venosa que resulta en la reducción del flujo sanguíneo de la extremidad afectada y una predisposición a embolia pulmonar. La formación de trombos anormal que caracteriza además por coagulopatía intravascular diseminada que se produce habitualmente en ambos sistemas vasculares durante el choque séptico, ciertas infecciones virales y cáncer, una afección en la que hay un rápido consumo de factores de coagulación y coagulación sistémica que da como resultado la formación de trombos que amenazan la vida que se producen a lo largo de la microvasculatura que conduce a una insuficiencia orgánica generalizada.

Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento se cree que son útiles para prevenir o tratar una afección caracterizada por trombosis no deseada, tal como (a) el tratamiento de cualquier síndrome coronario agudo mediado trombolíticamente incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, angina refractaria, trombo coronario oclusivo que ocurre en terapia post-trombolítica o angioplastia post-coronaria, (b) el tratamiento de cualquier síndrome cerebrovascular mediado trombolíticamente incluyendo accidente cerebrovascular embólico, accidente cerebrovascular trombótico o ataques isquémicos transitorios, (c) el tratamiento de cualquier síndrome trombótico que ocurre en el sistema venoso incluyendo trombosis venosa profunda o embolia pulmonar que ocurre espontáneamente o en el marco de malignidad, cirugía o traumatismo, (d) el tratamiento de cualquier coagulopatía incluyendo coagulación intravascular diseminada (incluyendo el marco del choque séptico u otra infección, cirugía, embarazo, traumatismo o malignidad y asociado a insuficiencia multiorgánica o no), púrpura trombocitopénica trombótica, tromboangitis obliterante, o enfermedad trombótica asociada a trombocitopenia inducida por heparina, (e) el tratamiento de complicaciones trombóticas asociadas a circulación extracorpórea (por ejemplo, diálisis renal, derivación cardiopulmonar u otro procedimiento de oxigenación, plasmaféresis), (f) el tratamiento de complicaciones trombóticas asociadas a instrumentación (por ejemplo cateterismo cardíaco u otro cateterismo intravascular, bomba de balón intra-aórtica, endoprótesis coronaria o válvula cardíaca), y (g) las involucradas con la colocación de dispositivos protésicos.

Los polimorfos descritos en el presente documento se pueden utilizar en un método para tratar una afección caracterizada por trombosis no deseada en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina proporcionada en el presente documento. Los estados de

enfermedad que se contemplan como tratables utilizando las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina inestable, angina refractaria, trombo coronario oclusivo que ocurre en terapia post-trombolítica o angioplastia post-coronaria, un síndrome cerebrovascular mediado trombolíticamente, accidente cerebrovascular embólico, accidente cerebrovascular trombótico, accidente cerebrovascular tromboembólico, embolia sistémica, accidente cerebrovascular isquémico, tromboembolismo venoso, fibrilación auricular, fibrilación auricular no valvular, aleteo auricular, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, tromboangiitis obliterante, enfermedad trombótica asociada a trombocitopenia inducida por heparina, complicaciones trombóticas asociadas a circulación extracorpórea, complicaciones trombóticas asociadas a instrumentación, complicaciones trombóticas asociadas al ajuste de dispositivos protésicos, la formación de trombo coronario oclusivo que resulta de tratamiento trombolítico o angioplastia coronaria transluminal percutánea, formación de trombos en la vasculatura venosa, coagulopatía intravascular diseminada, una afección en la que hay un rápido consumo de factores de coagulación y coagulación sistémica que da como resultado la formación de trombos que amenazan la vida que se producen a lo largo de la microvasculatura dando lugar a insuficiencia orgánica generalizada, accidente cerebrovascular hemorrágico, diálisis renal, oxigenación de la sangre, y cateterismo cardíaco.

En algunas realizaciones, los polimorfos proporcionados en el presente documento son útiles en:

- la prevención de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular (prevención de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular (SPAF));
- la prevención de la trombosis en pacientes con enfermedades médicas, como los pacientes con enfermedades médicas agudas;
- la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda;
- la prevención y tratamiento de la trombosis en pacientes con cirugía de cadera o de rodilla;
- la prevención de la trombosis arterial en pacientes con síndrome coronario agudo; y/o
- la prevención secundaria del síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u otros eventos trombóticos en pacientes que han sufrido un episodio previo (por ejemplo, incluyendo pero no limitado a un infarto de miocardio o un evento de accidente cerebrovascular).

En algunas formas de realización, la afección se selecciona del grupo que consiste en accidente cerebrovascular embólico, accidente cerebrovascular trombótico, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, síndrome coronario agudo, e infarto de miocardio.

En algunas realizaciones, los polimorfos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de accidente cerebrovascular tromboembólico, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, embolia sistémica, fibrilación auricular no valvular, tromboembolismo venoso (TEV), prevención de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular (SPAF), prevención de TEV en cirugía de rodilla o de cadera, prevención de TEV en pacientes con enfermedades médicas agudas, y prevención secundaria en el síndrome coronario agudo (SCA).

En algunas realizaciones, los polimorfos proporcionados en el presente documento son útiles en: la prevención de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular; la prevención de la trombosis en pacientes con enfermedades médicas; la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa profunda; la prevención de la trombosis arterial en pacientes con síndrome coronario agudo; y/o la prevención secundaria del infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u otros eventos trombóticos en pacientes que han sufrido un episodio previo.

Los polimorfos proporcionados en el presente documento también se pueden utilizar siempre que se requiera inhibición de la coagulación de la sangre tal como para prevenir la coagulación de completa sangre almacenada y evitar la coagulación en otras muestras biológicas para ensayo o almacenamiento. Así, las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento se pueden añadir a o poner en contacto con la sangre completa almacenada y cualquier medio que contiene o se sospecha que contiene los factores de coagulación de plasma y en el que se desea inhibir la coagulación de la sangre, por ejemplo, al poner en contacto la sangre del mamífero con material seleccionado del grupo que consiste en injertos vasculares, endoprótesis vasculares, prótesis ortopédicas, prótesis cardíacas, y sistemas de circulación extracorpórea.

Además de ser útiles para el tratamiento humano, también se contemplan que estos polimorfos sean útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Más animales preferidos incluyen caballos, perros, y gatos.

## B. Terapias de combinación

Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos o de diagnóstico. En ciertas realizaciones preferidas, las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento se pueden coadministrar junto con otros compuestos prescritos habitualmente para estas afecciones de acuerdo con la práctica médica generalmente aceptada, tales como agentes anticoagulantes, agentes

trombolíticos, u otros antitrombóticos, incluyendo inhibidores de la agregación de plaquetas, activadores de plasminógeno tisular, uroquinasa, prouroquinasa, estreptoquinasa, heparina, aspirina o warfarina.

5 En algunas realizaciones, las formas polimórficas proporcionadas en el presente documento se coadministran con un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de trombina, un agente trombolítico, un agente antiarrítmico, un agente para el colesterol o los triglicéridos, o combinaciones de los mismos.

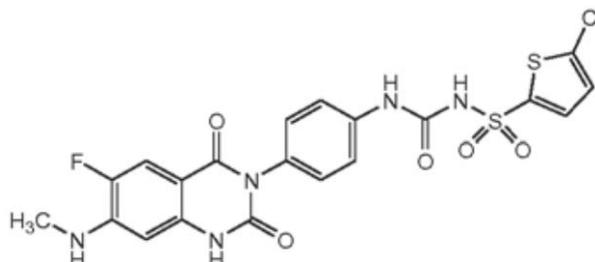
10 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un antagonista de un receptor GP IIb/IIIa, un antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub>, un inhibidor de la fosfodiesterasa III, un inhibidor de la tromboxano sintasa, un antagonista del receptor de tromboxano A<sub>2</sub>, un antagonista del receptor de la trombina, y un inhibidor de p selectina.

15 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: abciximab, eptifibatida, tirofiban, ácido acetilsalicílico, cangrelor, ticagrelor, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, dipiridamol, aggrenox, SCH530348, PSI-697, ifetroban, cilostazol, isbogrel, furegrelato, ramatroban, ridogrel, terbogrel, Servier S 18886 y ozagrel.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es eptifibatida o clopidogrel.

20 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un inhibidor del receptor ADP de plaquetas. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un antagonista específico de P2Y<sub>12</sub>. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es elinogrel, que tiene el nombre N-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonyl]-N'-{4-[6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]fenil}urea o [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonylurea y es de la fórmula:

25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, una sal de potasio o una sal de sodio.

30 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores específicos de trombina, el factor IXa, el factor XIa, el factor XIIa o el factor VIIa, pentasacáridos sintéticos, heparina de bajo peso molecular, anticuerpo anti-factor tisular y combinaciones de los mismos.

35 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente anticoagulante inyectable.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en bivalirudina, dabigatrán, argatroban, lepirudina, warfarina, y fenocoumarol.

40 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en fondaparinux, danaparoid, enoxaparina, dalteparina y heparina no fraccionada.

45 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes anti-inflamatorios no esteroideos, antagonistas del factor de necrosis tumoral, antagonistas del receptor de la interleucina 1, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y agentes para la artritis reumatoide.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en ácido acetilsalicílico, piroxicam, indometacina, mesalamina, sulfasalazina, metotrexato, leflunomida, etanercept, infliximab, adalimumab y anakinra.

50 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina 2, y bloqueadores de los canales de calcio.

55 En algunas realizaciones, al menos uno de los agentes terapéuticos se administra en una dosis sub-terapéutica. En algunas formas de realización, los dos agentes terapéuticos se administran en dosis sub-terapéuticas.

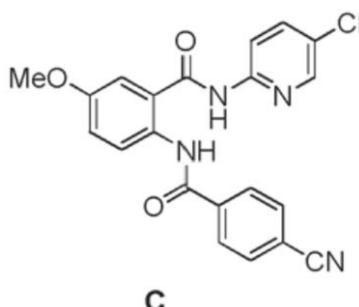
En algunas realizaciones, los dos agentes terapéuticos se administran simultánea o secuencialmente.

Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento pueden actuar de forma sinérgica para prevenir la reoclusión después de una terapia trombolítica exitosa y/o reducir el tiempo de reperusión. Las formas cristalinas también pueden permitir utilizar dosis reducidas de los agentes trombolíticos y por lo tanto minimizar los posibles efectos hemorrágicos secundarios. Los polimorfos proporcionados en el presente documento se pueden utilizar *in vivo*, ordinariamente en mamíferos, tales como primates, seres humanos, ovejas, caballos, ganado vacuno, cerdos, perros, gatos, ratas y ratones, o *in vitro*. La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2008/0254036 y 2008/0279845 describen terapias de combinación que comprenden betrixabán y métodos de las mismas.

### C. Preparación del compuesto

Los métodos representativos para la preparación de betrixabán o una sal de maleato del mismo se describen en las la patente de Estados Unidos n.º 6.844.367 B1, véase el Ejemplo 266, patente de Estados Unidos n.º 7.598.276 B2, publicación de solicitud de patente de Estados Unidos US 2010/0197929 y la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 12/969.371, titulada "Methods of Synthesizing Factor Xa Inhibitors" y presentada el 15 de diciembre de 2010.

El betrixabán se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto C:



con dimetilamida de litio ( $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$ ) en condiciones de reacción en la que la dimetilamida de litio se añade durante un período no inferior a 3 horas a una temperatura de entre aproximadamente 8 °C y aproximadamente 12 °C.

En algunas realizaciones, la dimetilamida de litio se prepara haciendo reaccionar dimetilamina ( $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ ) y hexil-litio ( $\text{LiC}_6\text{H}_{13}$ ), en el que la cantidad de dimetilamina es inferior a un equivalente de hexil-litio y, opcionalmente, es inferior a 5 equivalentes del compuesto C, la cantidad de hexil-litio es superior a 4,5 equivalentes del compuesto C.

En algunas realizaciones, la dimetilamina se encuentra entre 4,5 equivalentes y 4,9 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 4,7 equivalentes, del Compuesto C. En algunas realizaciones, el hexil-litio se encuentra entre 5 equivalentes y 5,1 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 5,05 equivalentes, del Compuesto C.

En algunas realizaciones, el método proporciona betrixabán con una pureza superior aproximadamente al 99 %.

### Ejemplos

Los materiales en los ejemplos en general son conocidos, y se pueden preparar por medios convencionales o disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otros se pueden preparar por procedimientos, o modificaciones obvias de los mismos, como se describe en los textos de referencia convencionales, tales como Reagents for Organic Synthesis de Fieser and Fieser, volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Chemistry of Carbon Compounds de Rodd, Volúmenes 1- 5, y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Advanced Organic Chemistry March, (John Wiley y Sons, 5ª edición, 2001), y Comprehensive Organic Transformations de Larock (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que se indique lo contrario, las abreviaturas utilizadas en toda la memoria tienen los siguientes significados:

Å	= Angstrom
%A	= porcentaje de área total
ac.	= acuoso
AUC	= Área bajo la curva
cm	= centímetro
cts	= recuentos
d	= doblete
DMF	= Dimetilformamida
DMSO	= Dimetilsulfóxido
DSC	= Calorimetría diferencial de barrido

	EDTA eq.	= Equivalente de ácido etilendiaminotetraacético
	EtOH	= etanol
	FWHM	= Ancho total a la mitad del máximo
	G	= gramo
5	HPLC	= Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	H	= hora
	Hz	= Hertz
	IPA	= Alcohol isopropílico
	IR	= infrarrojo
10	J	= Constante de acoplamiento
	KBr	= Bromuro de potasio
	Kg	= kilogramo
	kV	= kilovoltios
	l	= litros
15	LOD	= Límite de detección
	M	= molar
	m	= multiplete
	mA	= miliamperios
	Me	= metilo
20	MeO	= metoxi
	MeOH	= metanol
	mg	= miligramos
	min	= minuto
	ml	= mililitro
25	mm	= milímetro
	MTBE	= Metil terc-butil éter
	N	= normal
	nM	= nanomolar
	RMN	= Resonancia magnética nuclear
30	HR	= Humedad relativa
	S	= singlete
	SDT	= sólidos disueltos totales
	TGA	= Análisis termogravimétrico
	THF	= tetrahidrofurano
35	v/v	= Volumen/volumen
	% en peso	= % en peso
	p/p	= peso/peso
	p/v	= peso/volumen
	$\mu\text{M}$	= micromolar
40	$^{\circ}2\theta$	= grado 2-theta
	$^{\circ}\text{C}$	= grado Celsius

### Ejemplo 1: Preparación de la Forma II

45 La Forma II se formó inesperadamente durante la preparación de la Forma I en dos experimentos utilizando el siguiente procedimiento: La sal de maleato se preparó por la reacción de betrixabán con ácido maleico en etanol/agua (2,0 eq. de betrixabán) (3,9:1 en v/v). La solución de la sal de maleato resultante se filtró y se concentró a vacío hasta un volumen final de 5,7 veces el peso de v/p. Después se añadió agua (2 x v/p) y la mezcla se concentró de nuevo hasta un volumen final de 5,7 v/p. Se llevó a cabo el procedimiento de adición de agua y

50 concentración hasta un volumen final de 5,7 v/p hasta que la relación molar entre el contenido de etanol y el contenido de la sal de maleato en la mezcla era menor, o igual a, 6. La sal de maleato cristaliza durante la eliminación de etanol. La temperatura de la suspensión de la sal de maleato se enfrió a 19  $^{\circ}\text{C}$ /25  $^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante no menos de 2 horas a este intervalo de temperatura. La sal de maleato se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a una temperatura máxima de 40  $^{\circ}\text{C}$  hasta que el contenido de agua fue menor, o igual al

55 0,5 % en p/p por Karl-Fischer.

Experimento 1: escala de 4,0 g, rendimiento molar del 92,3 %, pureza del 98,9 %, de color amarillo claro,  $T_{\text{inicio}}$  de la endotermia detectada en DSC a 216,28  $^{\circ}\text{C}$ .

60 Experimento 2: escala de 5,0 g, rendimiento molar del 89,6 %, pureza del 98,8 %, de color blanquecino,  $T_{\text{inicio}}$  de la endotermia detectada en DSC a 196,98  $^{\circ}\text{C}$ .

En la **Figura 2** se muestra un patrón de difracción de rayos X para la Forma II obtenida a partir de los Experimentos 1 y 2. En la **Figura 5A** se presenta un espectro infrarrojo de la Forma II.

65 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,0 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,2 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,95-8,15 (m, 2H), 8,12 (m), 8,18 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 11,0 (s, 1H), 11,2 (s, 1H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):

3300, 1685, 1600, 1515, 1380, 1270, 1200, 1100, 1050, 880, 800, 710.

### Ejemplo 2: Preparación de la Forma II

- 5 1,98 g de la Forma I de maleato de betrixabán se añadió a 24 ml de etanol/agua (25/75 de etanol/agua en volumen) y se calienta a 58 °C hasta que se disolvió. La Forma II se añadió como cristal de siembra y la mezcla se dejó enfriar desde 58 °C a 0 °C durante 16 horas para formar la Forma II.

Las propiedades físicas se proporcionan en la tabla a continuación y en otra parte en el presente documento.

10

Calorimetría diferencial de barrido	Microscopía óptica	Análisis termogravimétrico	Higroscopicidad
Endotermia a: $T_{\text{inicio}} = 212 \text{ °C}$ $T_{\text{pico}} = 213 \text{ °C}$ $\Delta H = 91 \text{ J/g}$ de muestra descompuesta después de la fusión	- Anisótropo - partículas primaria - Cristales con forma de hojas	0,2 % de pérdida de peso hasta 195 °C.	La muestra adsorbió aproximadamente el 1 % en peso de agua hasta el 95 % de HR. La muestra colocada en una cámara de humedad relativa del 90 % durante 2 semanas mostró el mismo patrón de XRPD que la muestra original.

El polimorfo preparado anteriormente estaba en forma de hojas blancas. En la **Figura 3** se proporciona un patrón de difracción de rayos X tal como se determina mediante difracción de cristal único de rayos X y se caracteriza por los picos aproximados en la Tabla 1.

15

### Ejemplo 3: Métodos Analíticos

#### Difracción de rayos X en polvo

- 20 Se obtuvo el patrón de difracción de rayos X en polvo (**Figura 3**) utilizando los siguientes parámetros: Intervalo de barrido (°): 2-40; tamaño de paso (°): 0,01671; velocidad de barrido (o/s): 0,2387; tiempo total de análisis (min: s): 02:51.

- 25 Los patrones de difracción de rayos X en polvo también se pueden recoger en un difractómetro Siemens D5000 utilizando radiación  $K\alpha$  de Cu (40 kV, 40 mA), goniómetro  $\theta$ - $\theta$ , de divergencia automática y rendijas de recepción, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. Se comprueba el rendimiento del instrumento utilizando un patrón de corindón certificado (NIST 1976).

- 30 Las muestras que se analizan en condiciones ambientales se pueden preparar como muestras de placa plana utilizando polvo. Aproximadamente 35 mg de la muestra se empaqueta con cuidado en una cavidad cortada en una oblea de silicio pulido de fondo cero (510). La muestra se hace girar en su propio plano durante el análisis.

- 35 Los datos de difracción pueden notificarse con  $K\alpha_1$  de Cu ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ), después de que el componente  $K\alpha_2$  ha sido eliminado utilizando EVA (*software* de evaluación), los patrones de polvo se pueden indexar por el método de ITO mediante WIN-INDEX y las constantes de la red en bruto se pueden refinar usando WIN- METRIC.

#### Difracción de rayos X de un solo cristal

- 40 Los datos se pueden recoger en un difractómetro 1K SMART CCD por Bruker AXS, Madison, WI, EE.UU., equipado con un dispositivo de enfriamiento Oxford Cryosystems Cryostream de Oxford Cryosystems Ltd., Reino Unido. Las estructuras se pueden resolver usando cualquiera de los programas SHELXS o SHELXD y se pueden refinar con el programa SHELXL como parte de la suite AXS SHELXTL de Bruker. A menos que se indique lo contrario, los átomos de hidrógeno unidos a carbono se colocan geoméricamente y se dejan refinar con un parámetro de desplazamiento isotrópico. Los átomos de hidrógeno unidos a un heteroátomo están situados en una síntesis de Fourier diferente y se les permite refinar libremente con un parámetro de desplazamiento isotrópico.

45

#### Datos del cristal

- 50 Los experimentos se pueden llevar a cabo en un difractómetro Bruker CCD-Nonius Kappa equipado con un dispositivo de enfriamiento Oxford Cryosystems Cryostream. Las estructuras por lo general se resuelven con SIR-97 o SHELXS-97 y se refinan con SHELXL-97. Los átomos de hidrógeno se pueden colocar geoméricamente y se dejan refinar con parámetros de desplazamiento isotrópico.

**Microscopía óptica**

La muestra se dispersa en aceite mineral sobre portaobjetos de vidrio, se cubre con una cubierta de vidrio y se observa bajo polarizadores cruzados a un aumento de 10X para obtener la micrografía óptica de la **Figura 1**.

5

**Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

Se obtuvo la curva de calorimetría diferencial de barrido (**Figura 6**) bajo un flujo de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en una bandeja de aluminio abierta. La **Figura 6** muestra una endoterma con  $T_{\text{inicio}} = 212\text{ °C}$ ,  $T_{\text{pico}} = 213\text{ °C}$ , y  $\Delta H = 91\text{ J/g}$ . La muestra se descompone después de la fusión.

10

Los datos de DSC también se pueden recoger en un instrumento TA Q1000 de TA instrument, New Castle, DE, EE.UU., equipado con un inyector automático de 50 posiciones. El patrón de calibración de energía y temperatura era indio. Las muestras se calentaron a una velocidad de 10 °C/min entre 25 y 350 °C. Se mantiene una purga de nitrógeno a 30 ml/min sobre la muestra. Se utiliza entre 1 y 3 mg de muestra, a menos que se indique lo contrario, y todas las muestras se prensan en una bandeja de aluminio cerrada herméticamente.

15

**Análisis termogravimétrico (TGA)**

Se obtuvo la curva de análisis termogravimétrico (**Figura 7**) bajo un flujo de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

20

Los datos de TGA se pueden recoger en un instrumento TA Q500 TGA, calibrado con níquel/Alumel y funcionando a velocidades de barrido de 10 °C/minuto. Se mantiene una purga de nitrógeno a 60 ml/min sobre la muestra. Habitualmente se carga de 10 a 20 mg de muestra en un crisol de platino pre-tarado.

25

**Higroscopicidad de la sorción de vapor**

El análisis de higroscopicidad de sorción de vapor se realizó isotérmicamente a 25 °C con etapas del 5 % de humedad relativa, incluyendo una etapa de secado a 40 °C. La adsorción se llevó a cabo a partir del 5 % de HR al 95 % de HR y la desorción del 95 % de HR al 5 % de HR. Como se muestra en la **Figura 15**, la Forma II presentaba una ganancia del 1 % de agua hasta un 95 % de humedad relativa. El polimorfo de la patente '276 presentaba una ganancia de agua del 0,07 % hasta el 95 % de HR.

30

**Determinación del LogP**

Esto se puede hacer por valoración potenciométrica en un instrumento Sirius GIpKa de Sirius Analytical Ltd., Reino Unido, usando tres proporciones de octanol: ISA agua para generar los valores de Log P, Log P<sub>ion</sub>, y Log D. Los datos se pueden refinar mediante el *software* Refinement Pro versión 1.0. Las predicciones del LogP se pueden hacer usando el *software* ACD Ver. 8.08 y Syracuse KNOWWIN Ver. 1.67.

40

**Solubilidad**

La muestra se puso en suspensión en el disolvente durante 24 horas a 25 °C. Los sólidos se comprueban mediante XRPD, y el líquido se sometió a cuantificación por HPLC. Los resultados están en la siguiente tabla.

45

Disolvente	Solubilidad a 25 °C	
	Forma I	Forma II
Etanol anhidro (0,03 % de agua)	5,22	4,8
Agua	2,7	2,4
IPA	0,81	0,63
MeOH	34,8 (solvato amarillo)	37,9 (solvato amarillo)
MTBE	0,001	0,01
DMF	275,5	> 246
Acetona	0,91	0,99
11,7 % en p/p de agua en EtOH (10 % en v/v)	23,85	
22,4 % en p/p de agua en EtOH (20 % en v/v)	50,18	
EtOH/H <sub>2</sub> O (25/75 % en p/p)		48,42

La solubilidad también se puede medir mediante la suspensión de sal suficiente en 0,25 ml de disolvente (agua) para dar una concentración final máxima de  $\geq 10\text{ mg/ml}$  de la forma libre parental de la sal. La suspensión se equilibró a 25 °C durante 24 horas seguido de una comprobación del pH y la filtración a través de una placa de fibra de vidrio C de 96 pocillos. El filtrado se diluye a continuación hasta 101 veces. La cuantificación es por HPLC con referencia a un patrón disuelto en DMSO a aproximadamente 0,1 mg/ml. Se inyectan diferentes volúmenes de los ensayos patrón diluidos y sin diluir. La solubilidad se calcula por integración del área del pico que se encuentra en el mismo

50

tiempo de retención que el pico máximo en la inyección del patrón. Si hay suficiente sólido en la placa de filtro el XRPD se puede comprobar para los cambios de fase, la formación de hidratos, amorfización, cristalización, etc.

#### Determinación del pKa

5 Esto se puede realizar en un instrumento Sirius GIpKa con un accesorio de D-PAS. Las mediciones se pueden realizar por UV en solución acuosa y por potenciometría en mezclas de metanol y agua a 25 °C. El medio de valoración es la fuerza iónica ajustada con KCl 0,15 M. Los valores encontrados en las mezclas de metanol y agua se corrigen al 0 % de co-disolvente mediante una extrapolación Yasuda-Shedlovsky. Los datos se pueden refinar mediante el *software* Refinement Pro versión 1.0. La predicción de los valores de pKa se puede hacer usando el *software* de predicción del pKa ACD Ver. 8.08.

#### Determinación de agua de Karl Fisher

15 Los contenidos de agua se pueden medir en un coulómetro Mettler Toledo DL39 de Mettler-Toledo Inc., de Columbus, OH, EE.UU., utilizando el reactivo Hydranal Coulomat AG y una purga de argón. Las muestras se introdujeron en el recipiente en forma de sólidos pesados en una bandeja de TGA de platino que está conectada a un Suba-Seal® para evitar la entrada de agua. Se pueden utilizar aproximadamente 10 mg de muestra por valoración y cada análisis se realiza por duplicado.

#### Características seleccionadas entre la Forma I y la Forma II de maleato de betrixabán

	Forma I del maleato de Betrixabán	Forma II del maleato de Betrixabán
Aspecto físico	Sólido cristalino de color blanco a amarillo	Sólido cristalino de color blanco a amarillo pálido
Punto de fusión	200-202 °C	212 °C
Solubilidad a 25 °C	2,7 mg/ml en agua	2,5 mg/ml en agua
	5,2 mg/ml en etanol	4,8 mg/ml en etanol
pH de una solución saturada	5,2-5,3	
pKa	11,45 (amidina)	
Higroscopicidad	Baja (0,1 % en p, aumenta hasta un 95 % de HR)	Moderada (1 % en peso, aumenta hasta un 95 % de HR)

#### Ejemplo 4

25 El análisis cristalográfico de rayos X de la Forma II se realizó a 100 K para limitar el movimiento térmico y el desorden dinámico, así como para mejorar las medidas de difracción. Los datos se recogieron en un difractómetro Oxford Diffraction CCD usando radiación K $\alpha$  de Cu y se integran a una resolución de 0,84 Å<sup>-1</sup> lo que produjo 9338 reflexiones únicas a partir de 29684 reflexiones medidas.

30 La estructura se resolvió usando métodos directos. El modelo refinado tiene todos los átomos que no son H anisótricamente refinados, y los átomos de H en sus posiciones calculadas, con estadísticas de acuerdo:  $R1 = 3,5 \%$ , para 723 variables y 8044 reflexiones y  $wR2 = 9,5 \%$  utilizando todas las 9338 reflexiones. Una celda unitaria contiene dos pares salinos independientes en los que la imina N está protonada y forma un puente de H iónico al contraíón de ácido maleico. En la **Figura 11** se proporciona una vista en perspectiva. El refinamiento se ha completado a un buen nivel ( $R = 3,47 \%$ ) y la geometría molecular no muestra cantidades inusuales.

35 Una celda unitaria contiene dos pares salinos independientes de betrixabán y ácido maleico. La imina N (N2) está protonado y forma un puente de H iónico a la fracción de maleato (2,84 °A). Además de este enlace, hay una serie de interacciones distintas de puentes de hidrógeno que resultan en una compleja red en toda la retícula. El cristal no parece ser un hidrato.

Los parámetros de celda a 100 K y 273 K son los siguientes:

Temperatura	a	b	c	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	V, Å <sup>3</sup>
100	8,284	18,082	18,681	71,22	86,76	89,69	2645
273	8,419	18,113	18,73	71,14	86,71	89,31	2699

45 A 100 K:

$$\begin{aligned}
 a &= 8,2845 (3) \text{ \AA} & \alpha &= 71,222 (3)^\circ & V &= 2645,04 (17) \text{ \AA}^3 \\
 b &= 18,0823 (8) & \beta &= 86,759 (3) & \text{Grupo espacial} &= P 1, n.^\circ 2 \\
 c &= 18,6811 (6) & \gamma &= 89,693 (3) & Z &= 4
 \end{aligned}$$

**Ejemplo de referencia 5**

La estructura del hemihidrato se determinó por cristalografía de rayos X de un solo cristal sobre un cristal aislado. El cristal seleccionado era representativo de la muestra a granel preparado mediante el siguiente procedimiento: Un material de la Forma II se disolvió por completo a 2,5 mg/ml con una mezcla 9:1 de agua y etanol y se calienta suavemente a 50 °C durante 30 minutos. A continuación la solución se filtró en caliente a través de un filtro de jeringa de 0,45 micras y se dejó evaporar lentamente durante 2 semanas. Los cristales se aislaron del licor madre y se transfieren rápidamente al instrumento de análisis para evitar la posible pérdida de agua tras el secado ambiente. Datos del cristal a 100 K:

$$\begin{array}{lll}
 a = 8,2369 (4) \text{ \AA} & \alpha = 107,045 (4)^\circ & V = 2675,7 (2) \text{ \AA}^3 \\
 b = 18,3639 (9) \text{ \AA} & \beta = 93,758 (4)^\circ & \text{Grupo espacial} = P 1, n.^\circ 2 \\
 c = 18,5623 (9) \text{ \AA} & \gamma = 91,459 (4)^\circ & Z = 2
 \end{array}$$

Los datos se recogieron en un difractómetro Oxford Diffraction CCD usando radiación K $\alpha$  de molibdeno y se integran a una resolución de 0,78 Å<sup>-1</sup> que produjo 11788 reflexiones únicas de 23411 reflexiones medidas.

La estructura se resolvió usando métodos directos. El modelo refinado tiene todos los átomos que no son H anisótricamente refinados, y los átomos de H en sus posiciones calculadas, con estadísticas de acuerdo:  $R1 = 4,0 \%$ , para 738 variables y 7711 reflexiones y  $wR2 = 8,2 \%$  utilizando todas las 11788 reflexiones. El compuesto se cristalizó en forma de hemihidrato con dos moléculas independientes del par salino en la unidad asimétrica cristalográfica. Los dos cationes tienen conformaciones generales diferentes derivadas de una rotación sustancial del enlace N1-C11 de aproximadamente 100 grados. En la **Figura 16** se presenta una vista en perspectiva calculada a partir de las coordenadas cristalográficas.

**Ejemplo de referencia 6**

El estudio XRPD de HR se inició con la forma hidrato húmeda generada en agua pura a 60 °C. El estudio de la HR se realizó a partir del 95 % de HR hasta el 5 % de HR, y a continuación de nuevo hasta el 95 % de HR. El XRPD no se pudo analizar desde el 95 % hasta el 55 % de humedad relativa ya que el XRPD no registró ninguna reflexión debido al alto contenido de agua de la muestra.

Los resultados indican que se empieza a formar un pico adicional a la izquierda del pico a 2-Theta = 5 y a medida que aumenta la HR, el pico se mueve de nuevo hacia 2-Theta = 2. Este pico se enmascara al 85-95 % de humedad relativa por la interferencia a bajos ángulos de difracción (ref. **Figura 17**). Se observan cambios de pico adicionales en otras regiones de los espectros de XRPD como se ve en la **Figura 18**.

Otros métodos de análisis que se pueden utilizar para caracterizar los polimorfos proporcionados en el presente documento son conocidos en general en la técnica.

**Ejemplo 7**

La base libre de betrixabán se disuelve en etanol/agua (35:65 v/v) a 45-60 °C con ácido maleico (0,99 eq.-1,10 eq.), se filtra para eliminar la materia física, y después se enfría a 45-50 °C. Se añaden cristales de siembra de la Forma II de la sal de maleato (0,01-0,05 eq.), y la suspensión se envejece y se enfría a <30 °C. Los cristales en la suspensión se muelen en mojado para reducir el tamaño, se calientan a 40-45 °C, y se vuelven a enfriar a <25 °C. La Forma II se aísla por filtración, se lava con agua y se seca a vacío a temperatura máxima de 40 °C hasta que el contenido de agua es menor que, o igual al 0,5 % en p/p por la técnica de Karl Fischer ("KF").

**Materiales:**

Material	Densidad	Pureza	Cantidad de carga	Moles	Eq/vol
Base libre en bruto		~98 %	300 kg	651	1 eq
Ácido maleico		~99 %	78 kg	670	1,03 eq
Etanol	0,8		1400 l		4,5 l/kg de crudo
Agua	1		2822 l (750 l de pasta de lavado)		8,8 l/kg de crudo (-2,5 l de lavado/kg de producto)
Cristales de siembra de la Forma II		100 %	6 kg	10	0,02 eq

La base libre de betrixabán en bruto (300 kg) y ácido maleico (78 kg) se cargaron en un recipiente. Se añadió etanol (1,267 l) y agua (2,506 l) (para una relación de disolvente de EtOH/agua de 35/65 en v/v) y la mezcla se calienta a 55 °C para disolver completamente. La mezcla restante queda ligeramente turbia debido a impurezas insolubles.

La impureza de ciclación se forma lentamente a temperatura elevada, lo que puede reducir el rendimiento si se extiende el tiempo de envejecimiento. (Degradación del 3 % aproximadamente después de envejecer 24 horas a

55 °C). Esta impureza se rechaza muy bien, por lo que la preocupación acerca de la pureza es mínima (incluso con 3 días de envejecimiento a 55 °C, el degradado de la ciclación todavía se rechaza completamente).

Esta solución se filtra a 55 °C para eliminar las impurezas insolubles. Después de combinar con una línea/enjuague de filtro (189 l de EtOH/agua 35/65) la solución se enfría a continuación a 48 °C (intervalo: 47-49 °C). Se añade el cristal de siembra de la Forma II (6 kg, 2 % en peso; se pueden añadir como sólido o en suspensión) para inducir la cristalización y el lote se envejece durante 30 min, y a continuación se enfría linealmente hasta 20 °C durante 10 horas. Si se utiliza la suspensión de siembra en EtOH/agua (por ejemplo, 90 g/l de suspensión de otro lote de cristalización), entonces se puede reducir el EtOH y el agua cargada para disolver el lote en una cantidad igual al disolvente en la suspensión de siembra. El lote se muele en mojado (mediante el molino en mojado IKA® (Carolina del Norte), molino de dispersión IKA®, o similar) ~10-30 rotaciones) y a continuación se recuece por calentamiento a 43 °C (intervalo: 42-44 °C), se envejece durante 1 hora a 43 °C, enfriando después linealmente hasta 0 °C a 5 °C/h (aproximadamente 9 horas). Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua (750 l) a 10-20 °C, y se secaron a <40 °C hasta KF <0,5 %.

La concentración de betrixabán en los licores madre es de aproximadamente 2-4 g/l. La concentración de betrixabán en los licores de lavado es de 2 g/l. Rendimiento de aproximadamente el 90-95 %.

La temperatura del punto de siembra es superior a la temperatura de saturación para la Forma I a 90 g/l (satura a aproximadamente 47 °C). Si se utiliza una temperatura de siembra inferior, se debe tener cuidado para asegurarse de que no se haya generado Forma I.

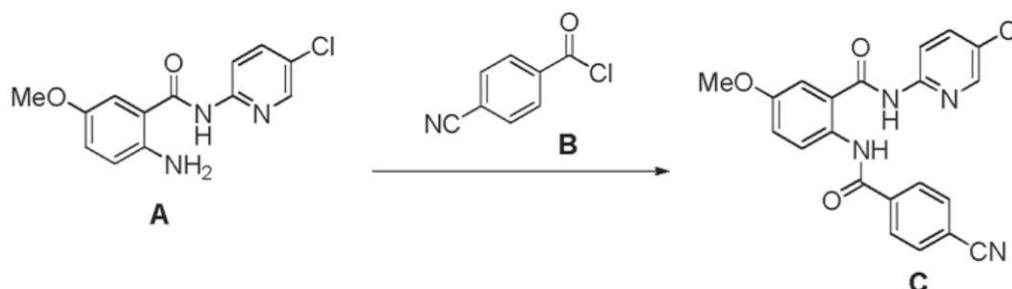
La temperatura de filtración puede reducirse a -10 °C para una ligera mejora del rendimiento (se espera que las pérdidas de los licores madre se reduzcan a aproximadamente 1,4 g/l).

Las partículas son friables y el secado se lleva a cabo preferentemente con agitación mínima, si es posible.

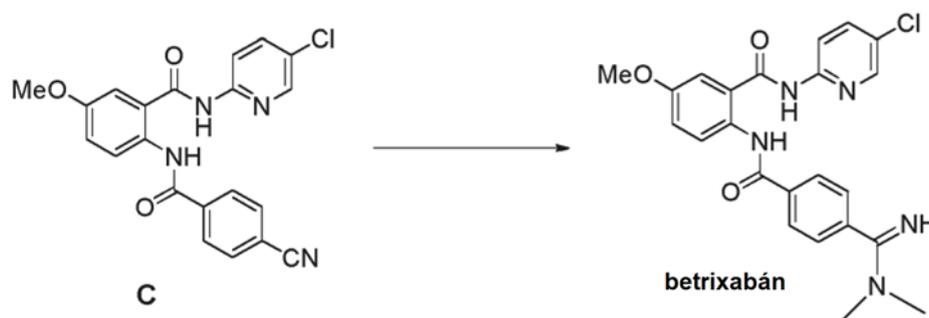
Se ha observado variación de la morfología; el ciclo de recocado se puede repetir si es necesario normalizar la morfología.

### Ejemplo 8. Preparación de betrixabán

#### Etapa 1:



2-Amino-N-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metoxi-benzamida (Compuesto A) se hace reaccionar con cloruro de 4-cianobenzoilo (Compuesto B, 1,1 eq.) En tetrahidrofurano en presencia de piridina (0,4 eq.) a 19 °C a 25 °C. Tanto el Compuesto A como el Compuesto B se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procesos conocidos, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos 7.598.276, y la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos US 2010/0197929. La suspensión se filtra y la pasta del filtro se lava con etanol. El sólido obtenido se seca bajo vacío a 40 °C para dar el compuesto C, clorhidrato de N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-cianobenzoilamino)-5-metoxibenzamida (controles durante el proceso: análisis HPLC-especificación <2 % de Compuesto A).

**Etapa 2:**

- 5 A la solución en tetrahidrofurano de dimetilamina 2 M (4,7 eq. de Compuesto C), se le añade lentamente una solución en hexano 2,3 M de hexil-litio (5,05 eq. de Compuesto C) durante un período de al menos tres (3) horas, manteniendo la temperatura entre 8 °C y 12 °C. Esta solución se añade a la solución en tetrahidrofurano del Compuesto C mientras se mantiene la temperatura entre -8 °C y -12 °C. Después de que se confirmó la terminación de la reacción por HPLC (Compuesto C <1 % AUC) la temperatura de la solución se ajusta entre -8 °C y 3 °C. Se
- 10 añade la mezcla de reacción lentamente a la solución fría (entre -8 °C y 3 °C) de solución acuosa de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio y se agitó durante al menos 3 horas, manteniendo la temperatura entre 19 °C y 25 °C. El sólido obtenido se filtró y se secó a vacío para proporcionar N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[4-(N,N-dimetil-carbamimidoil) benzoilamino]-5-metoxi-benzamida (betrixabán) como un sólido amarillo pálido (controles durante el proceso: análisis de HPLC - especificación <1 % de Compuesto C).

15

**Ejemplo 9. Preparación de la sal de maleato de betrixabán**

- La base libre aislada de betrixabán se disuelve en etanol/agua (3,9:1 en v/v), se trató con ácido maleico (2 eq.) y se agitó durante al menos 1 hora a 22 °C. La solución se filtra y se concentra a vacío hasta que se consigue un volumen final de reducción de 5,7x en v/p. Después se añade agua (2x en v/p) y la mezcla se concentra hasta que se consigue un volumen final de reducción de 5,7x en v/p, continuando hasta que la relación molar entre el contenido de etanol y el contenido de sal de maleato de betrixabán en la mezcla es inferior o igual a 6. La temperatura de la suspensión de la sal de maleato de betrixabán se enfría a 19 °C-25 °C y se agita durante al menos
- 20 2 horas. La sal de maleato de betrixabán se aísla por filtración, se lava con agua y se seca a vacío a una temperatura máxima de 40 °C hasta que el contenido de agua es menor, o igual al 0,5 % en p/p por Karl Fischer para obtener la Forma I. Controles durante el proceso: relación molar de etanol en la sal de maleato de betrixabán por GC y Karl Fischer < 6, contenido de agua por Karl Fischer ≤ 0,5 % en p/p.

25

**Ejemplo 10. Recristalización a la Forma II de la sal de maleato de betrixabán**

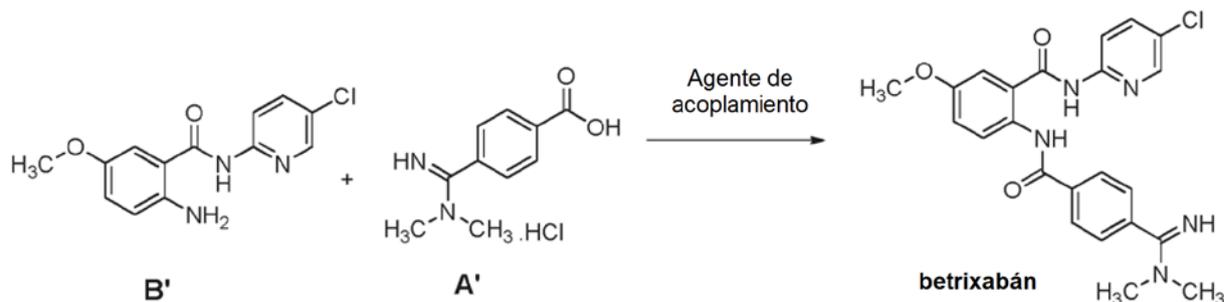
30

- La Forma I de la sal de maleato se disuelve en etanol/agua (35:65 en v/v) a 45-60 °C, y después se enfría a 45-50 °C. Se añaden cristales de siembra de la Forma II de la sal de maleato (0,05 eq.), y la suspensión se envejece y se enfría a <30 °C. Los cristales en la suspensión se muelen en mojado para reducir el tamaño, se calienta a una temperatura de 40-45 °C, y se vuelven a enfriar a <25 °C. La sal de maleato de betrixabán se aísla por filtración, se lava con agua y se seca a vacío a una temperatura máxima de 40 °C hasta que el contenido de agua es menor, o igual al 0,5 % en p/p de Karl Fischer. Controles durante el proceso: Siembra de la Forma II de la sal de maleato; 0,01-0,05 eq., contenido de agua por Karl Fischer ≤ 0,5 % en p/p.

35

**Ejemplo 11. Preparación de la base libre de betrixabán**

40



- Se añadieron el compuesto **B'** (2,0 g), el compuesto **A'** (1,98 g), y 20 ml de N,N-dimetilacetamida a una matraz de 100 ml de fondo redondo, y se agitó brevemente para que se disuelva la mayor parte del sólido. A continuación se añadió HCl concentrado (36 microlitros). A esta suspensión fina se le añadió 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC·HCl, Aldrich) (1,8 g total) en 3 porciones, de 0,6 g cada una, con una separación de 20 min. La
- 5 mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas para completar la reacción. Los compuestos **A'** y **B'** se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud de Estados Unidos n.º de serie 12/969.371, presentada el 16 de diciembre de 2010, titulada "Methods of Synthesizing Factor Xa Inhibitors", que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia.
- 10 A esta mezcla de reacción se le añadió una solución de 2,3 g de carbonato de sodio en 10 ml de agua mientras el lote se enfriaba con un baño de agua para mantener la temperatura del lote a 22-30 °C. A continuación, se añadieron 10 ml de agua. El lote se agitó a 22-25 °C durante 30 min. Después se formó una suspensión, y se añadieron 20 ml más de agua. El lote se agitó a 22 °C durante 1 hora. El lote se filtró y la pasta húmeda se lavó con
- 15 3x5 ml de agua, y a continuación con 5 ml de acetona. La pasta se secó en el embudo por succión. El peso de la pasta seca es de 2,95 g-2,92 g, que es el betrixabán en bruto. Para purificar el betrixabán en bruto obtenido, se mezcló 1,0 g del sólido en bruto con 4 ml de N,N-dimetilacetamida y se calentó a 70 °C durante 30 min y después se añadieron 8 ml de tolueno y se calentó durante 30 min. A continuación, la mezcla se enfrió a 22 °C durante 1 h, se envejeció durante 1 hora, después se enfrió a 0 °C, se envejeció a 0 °C durante 2 horas, se filtró, y se lavó con tolueno 2x1 ml. La pasta se secó en el embudo por succión para obtener 0,88 g de betrixabán puro.
- 20 Aunque lo anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, un experto en la técnica apreciará que se pueden poner en práctica ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del maleato de betrixabán que tiene:
- 5 i) un patrón de difracción de rayos X en polvo parecido al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la **Figura 2 o 3**; o
- iv) una estructura de celda unitaria con los siguientes parámetros de la celda a 100 K:  $a = 8,284 \text{ \AA}$ ,  $b = 18,082 \text{ \AA}$ ,  $c = 18,681 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 71,22^\circ$ ,  $\beta = 86,76^\circ$ ,  $\gamma = 89,69^\circ$ , y  $V = 2645 \text{ \AA}^3$ ; o
- 10 v) una estructura de celda unitaria con los siguientes parámetros de la celda a 273 K:  $a = 8,419 \text{ \AA}$ ,  $b = 18,113 \text{ \AA}$ ,  $c = 18,73 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 71,14^\circ$ ,  $\beta = 86,71^\circ$ ,  $\gamma = 89,31^\circ$ , y  $V = 2699 \text{ \AA}^3$ .
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos las siguientes posiciones de pico características aproximadas de 5,0, 9,7, 10,1, 15,3, 17,5, y 19,6 grados  $2\theta$  (cada uno  $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ).
- 15 3. La forma cristalina de la reivindicación 2, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene al menos ocho posiciones de pico características aproximadas seleccionadas entre 5,0, 9,7, 10,1, 14,6, 15,3, 17,5, 18,0, 18,7, 19,2, 19,6, 22,0, 22,6, 23,0, 23,7, 24,5, 26,5, 26,9, 29,2, 29,5, 30,4, y 35,0 grados  $2\theta$  (cada uno  $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ).
- 20 4. La forma cristalina de la reivindicación 1, que es un anhidrato.
5. Una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y la forma cristalina de la reivindicación 1.
- 25 6. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método para tratar una afección en un sujeto **caracterizada por** trombosis no deseada.
7. La forma cristalina para su uso como se define en la reivindicación 6, en la que la afección se selecciona del grupo que consiste en síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina inestable, angina refractaria, trombo coronario oclusivo que ocurre en terapia post-trombolítica o angioplastia post-coronaria, un síndrome cerebrovascular mediado trombolíticamente, accidente cerebrovascular embólico, accidente cerebrovascular trombótico, accidente cerebrovascular tromboembólico, embolia sistémica, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad tromboembólica venosa, fibrilación auricular no valvular, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, tromboangeítis obliterante, enfermedad trombótica asociada a trombocitopenia inducida por heparina, complicaciones trombóticas asociadas a circulación extracorpórea, complicaciones trombóticas asociadas a instrumentación, y complicaciones trombóticas asociadas con la colocación de dispositivos protésicos.
- 30 8. Un método para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, que comprende el calentamiento de una composición que comprende maleato de betrixabán en un disolvente a una temperatura de al menos aproximadamente  $50^\circ\text{C}$  para obtener una solución, y enfriar la solución a o por debajo de aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  y por encima del punto de congelación de la solución, en el que el disolvente comprende un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en etanol, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, dimetilformamida y tolueno, y
- 45 combinaciones de los mismos, y opcionalmente agua.
9. El método de la reivindicación 8, que comprende además la adición de un cristal de siembra de la forma cristalina de la reivindicación 1 a la solución antes del enfriamiento.
- 50 10. El método de la reivindicación 8, en el que la composición se calienta a una temperatura de aproximadamente  $50^\circ\text{C}$  a  $70^\circ\text{C}$ .
11. El método de la reivindicación 8, en el que la solución se enfría a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ .
- 55 12. El método de la reivindicación 8, en el que el disolvente orgánico es etanol.

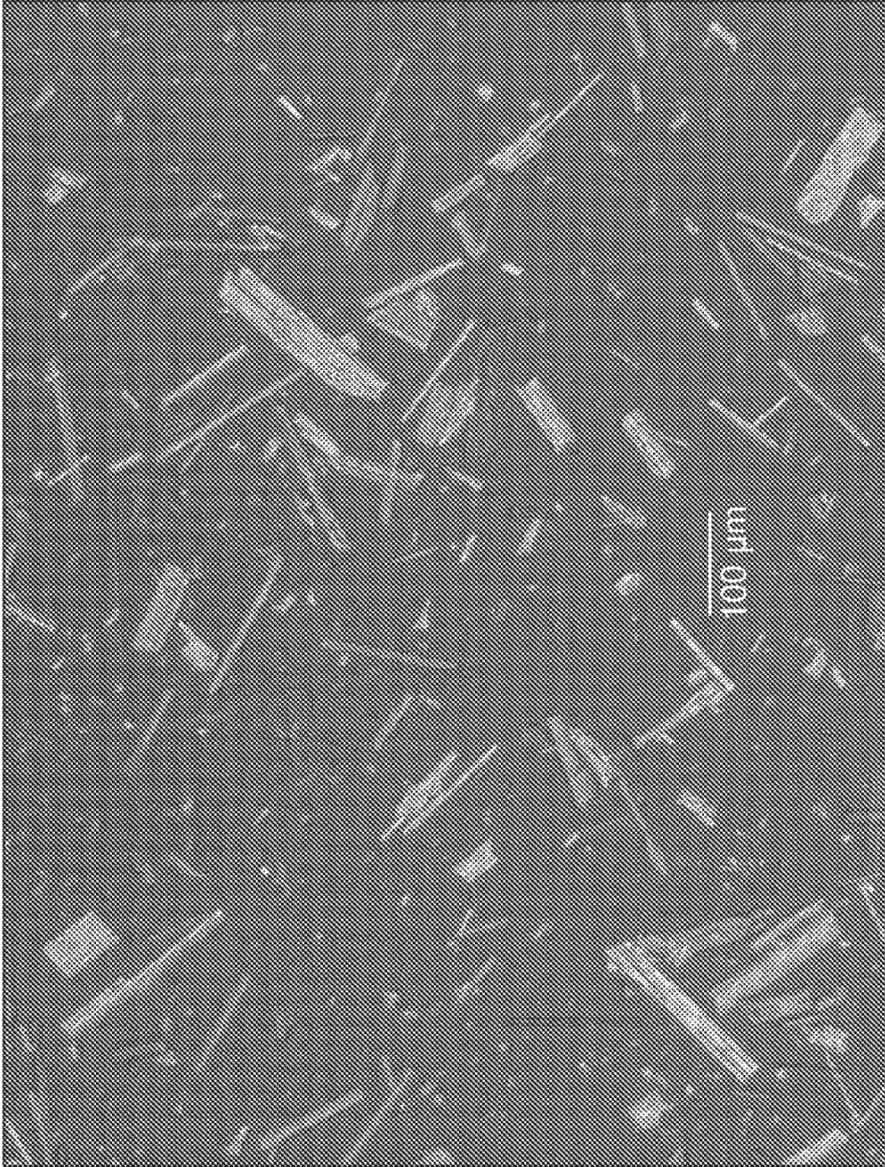


FIG. 1

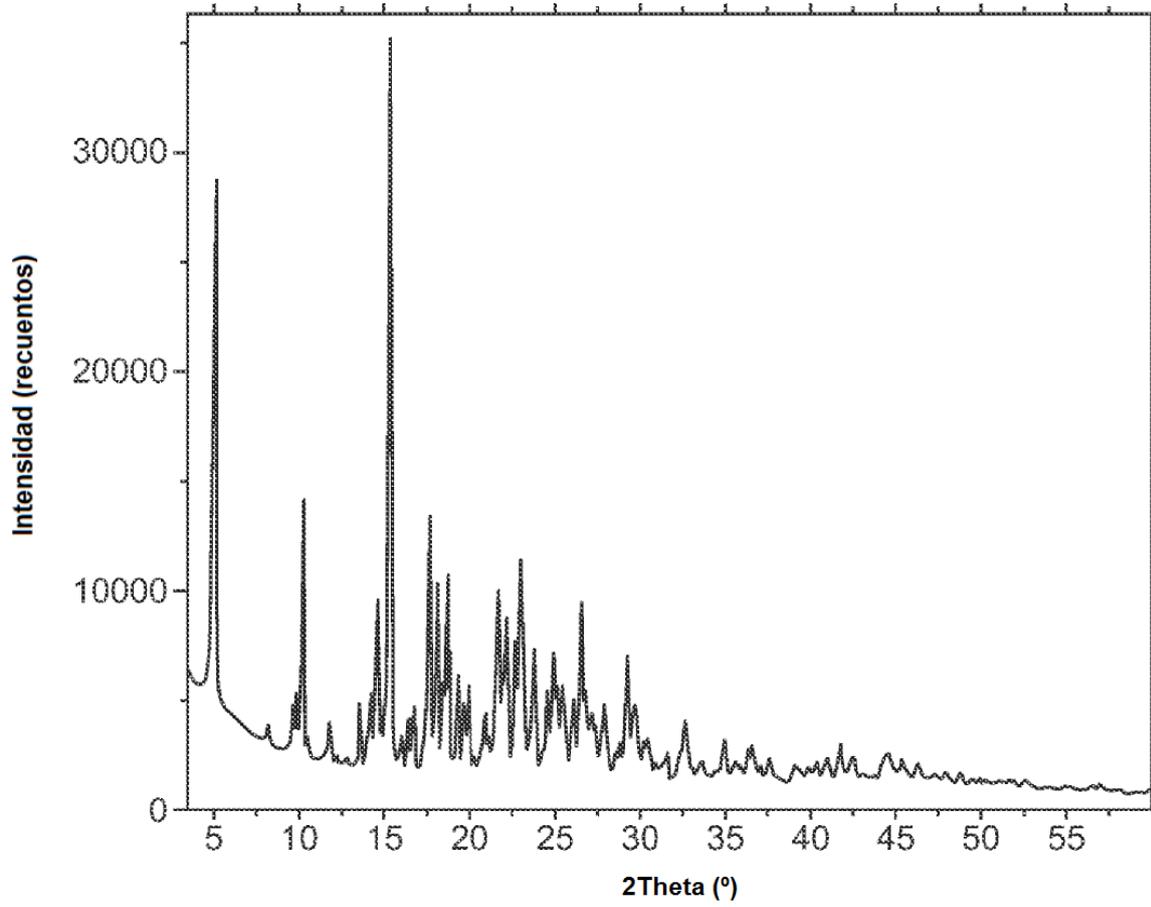


FIG. 2

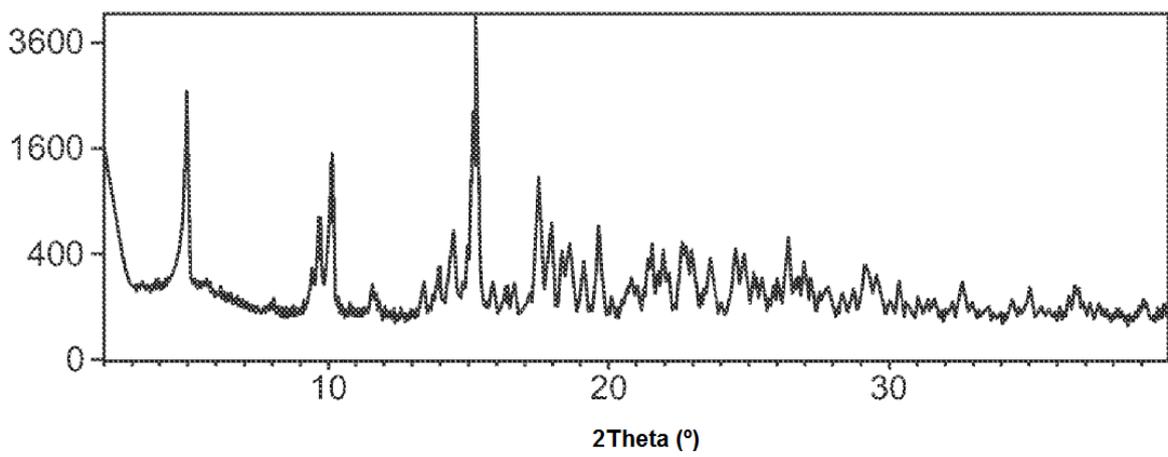


FIG. 3

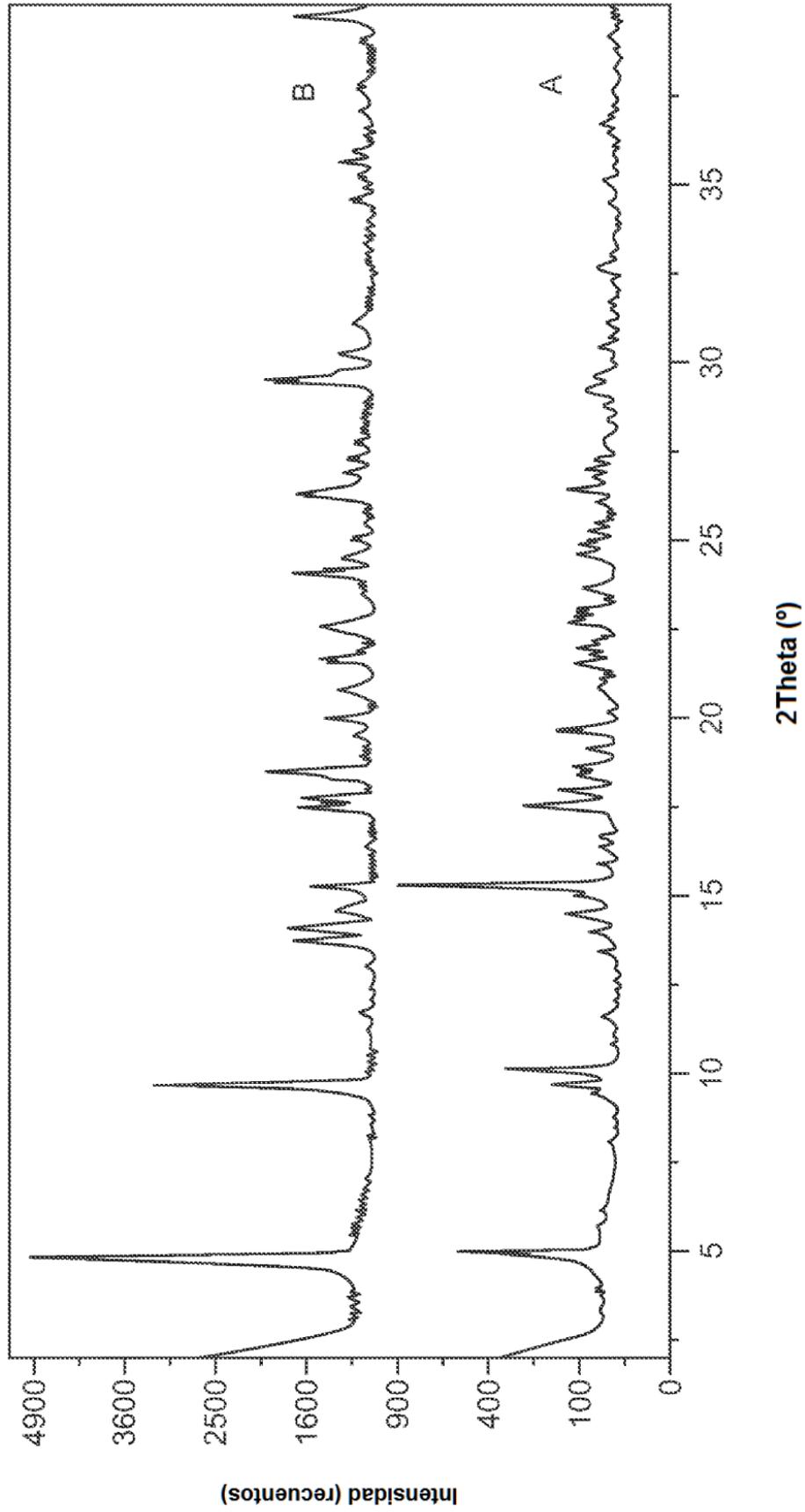


FIG. 4

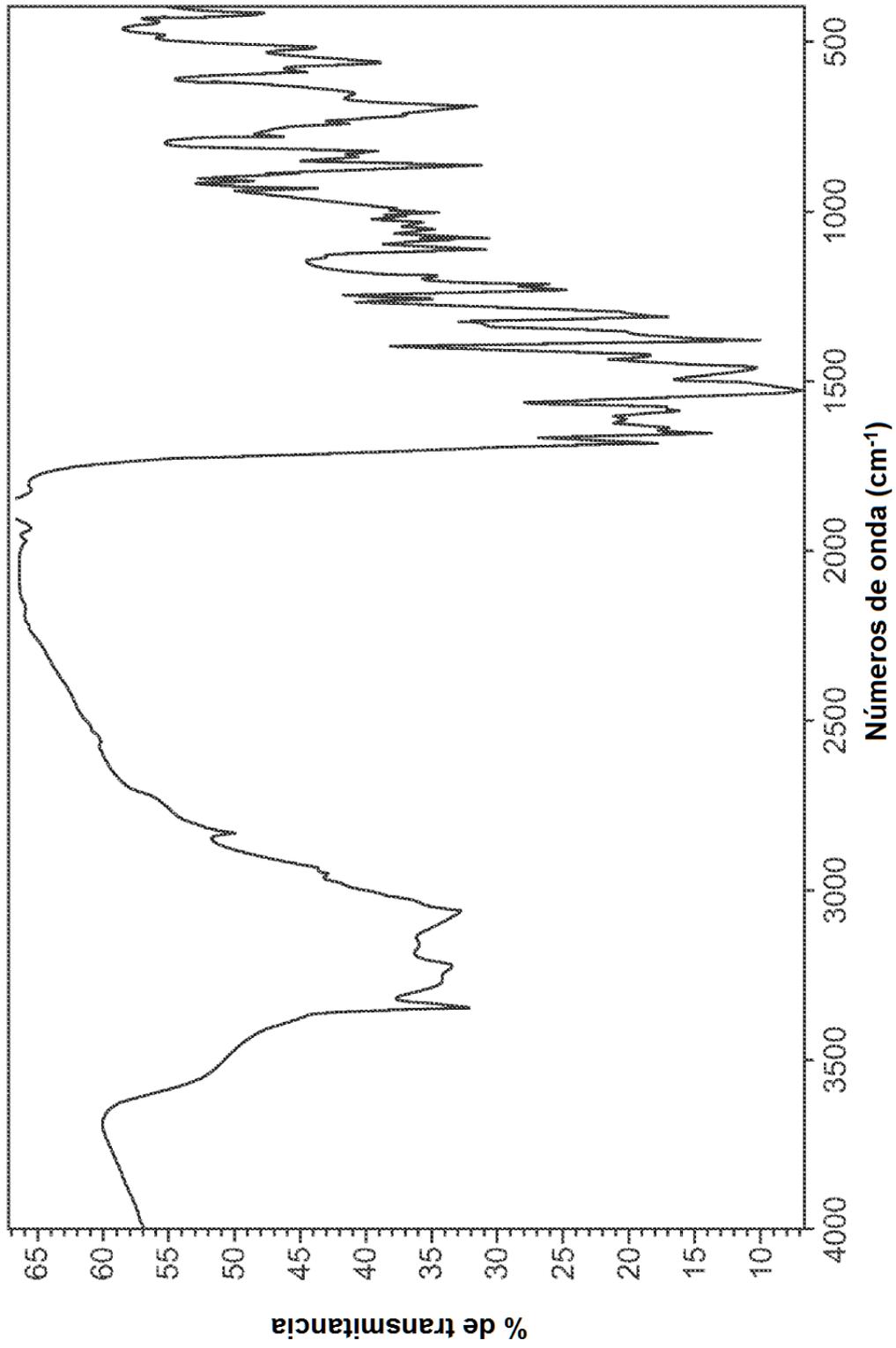


FIG. 5A

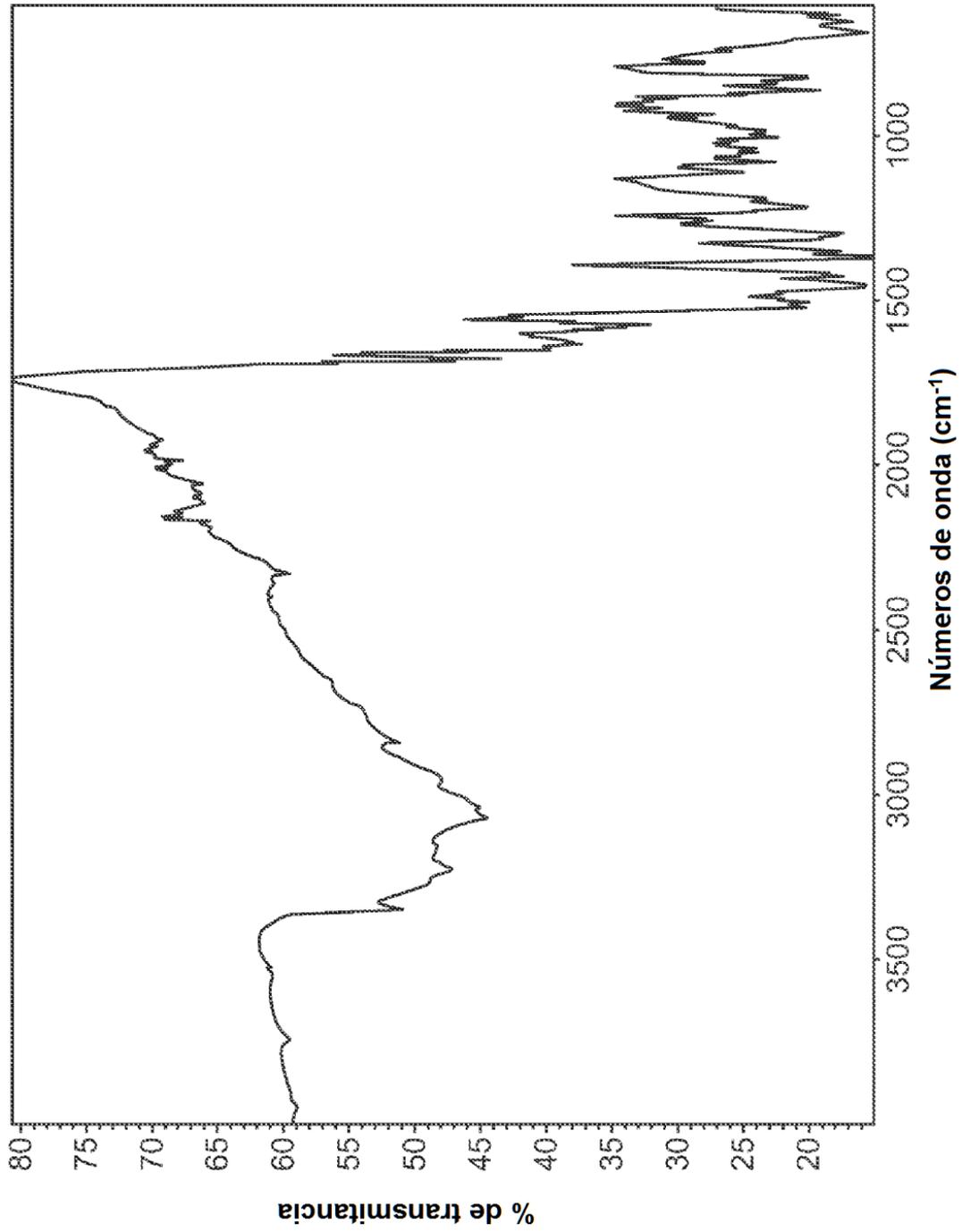


FIG. 5B

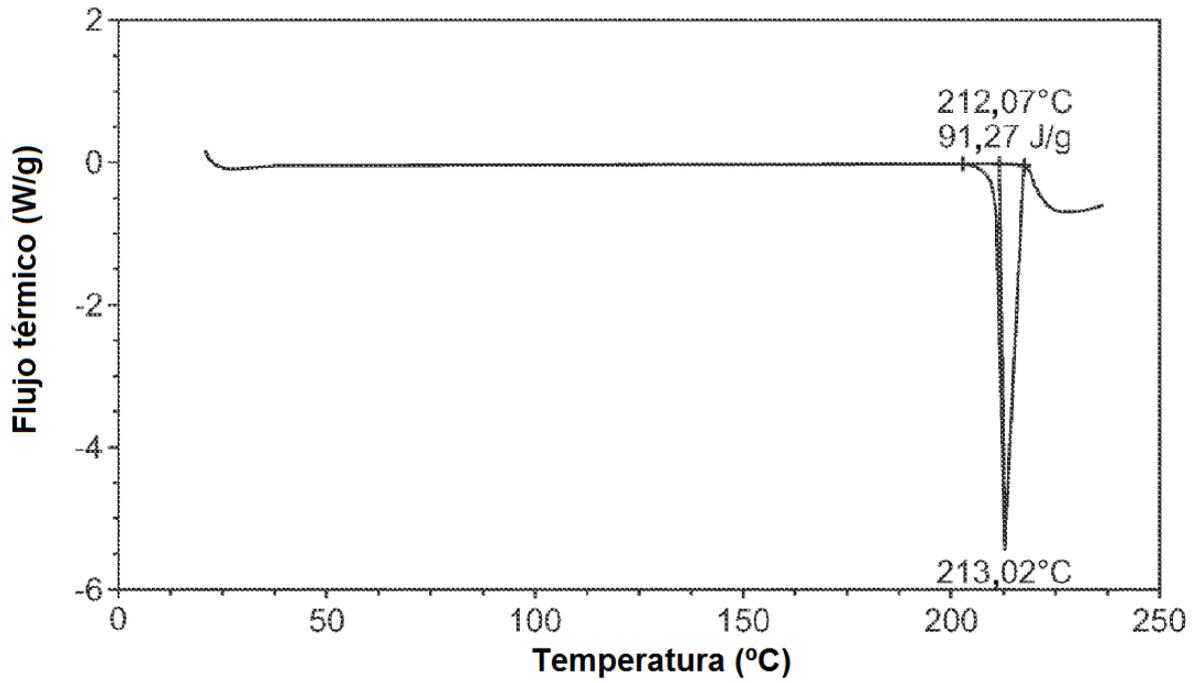


FIG. 6

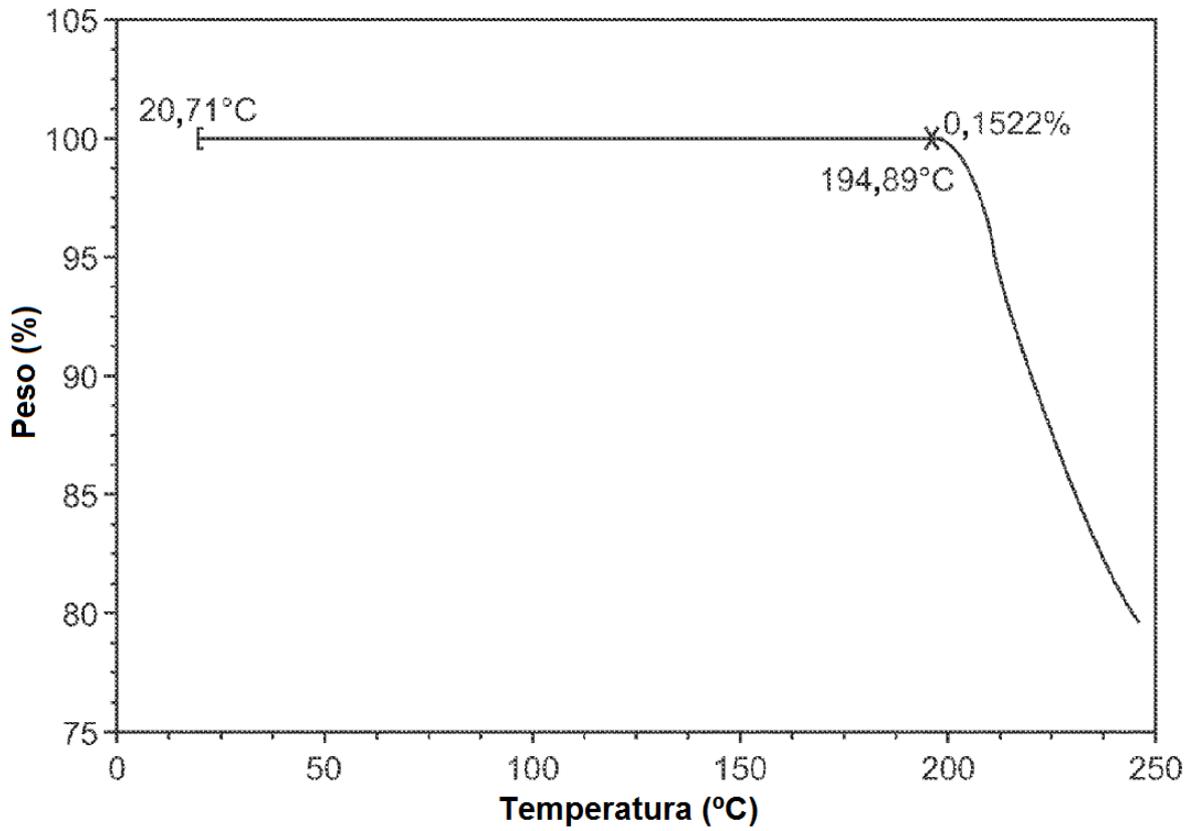


FIG. 7

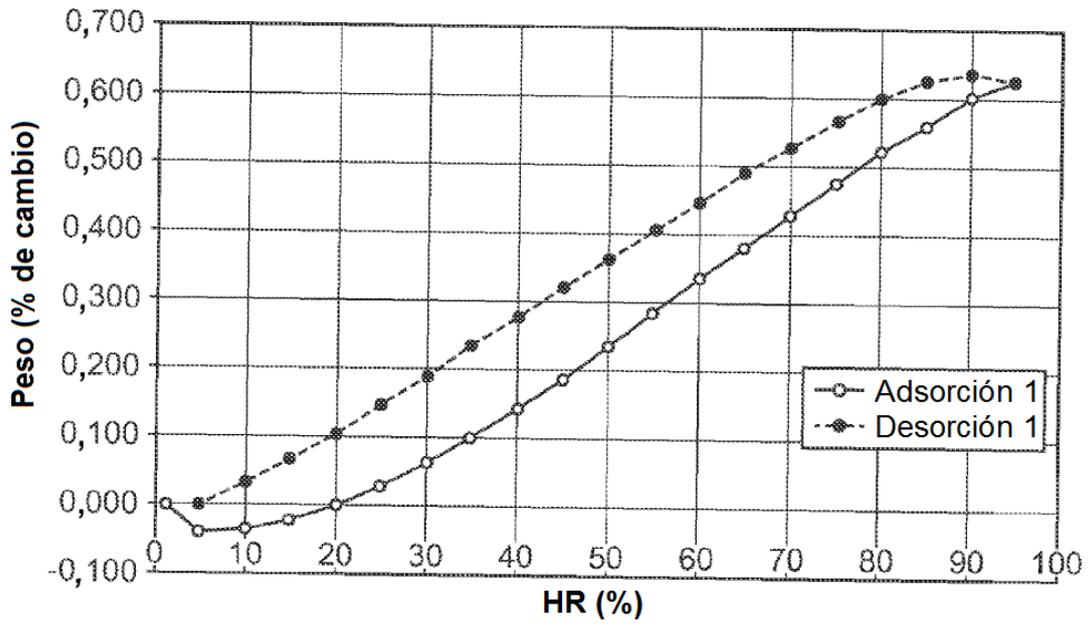


FIG. 8

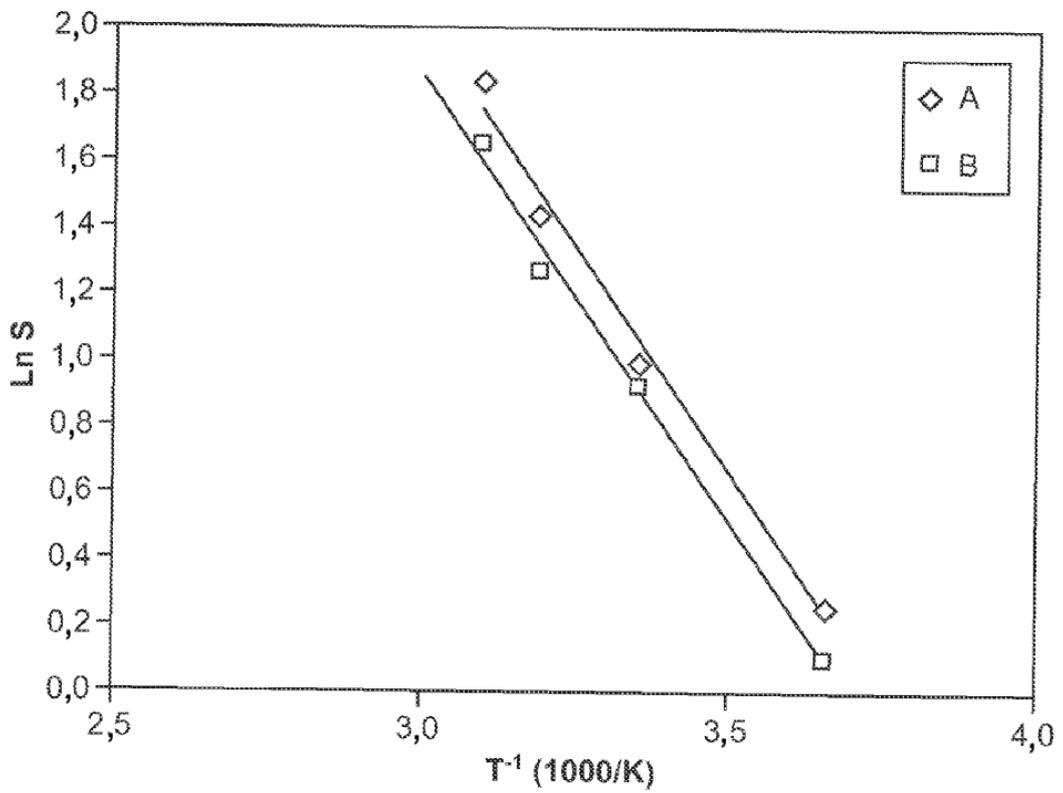


FIG. 9

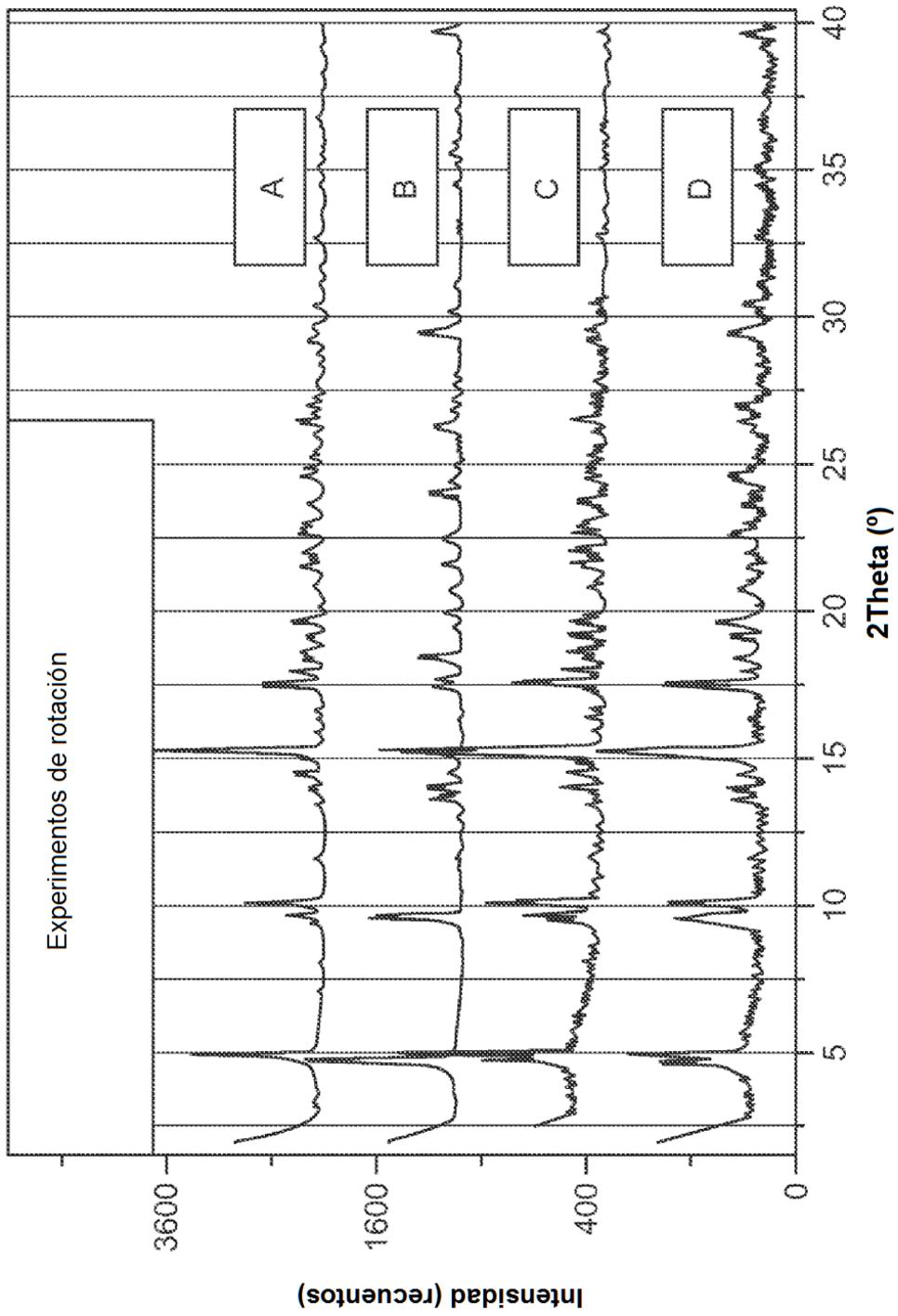


FIG. 10

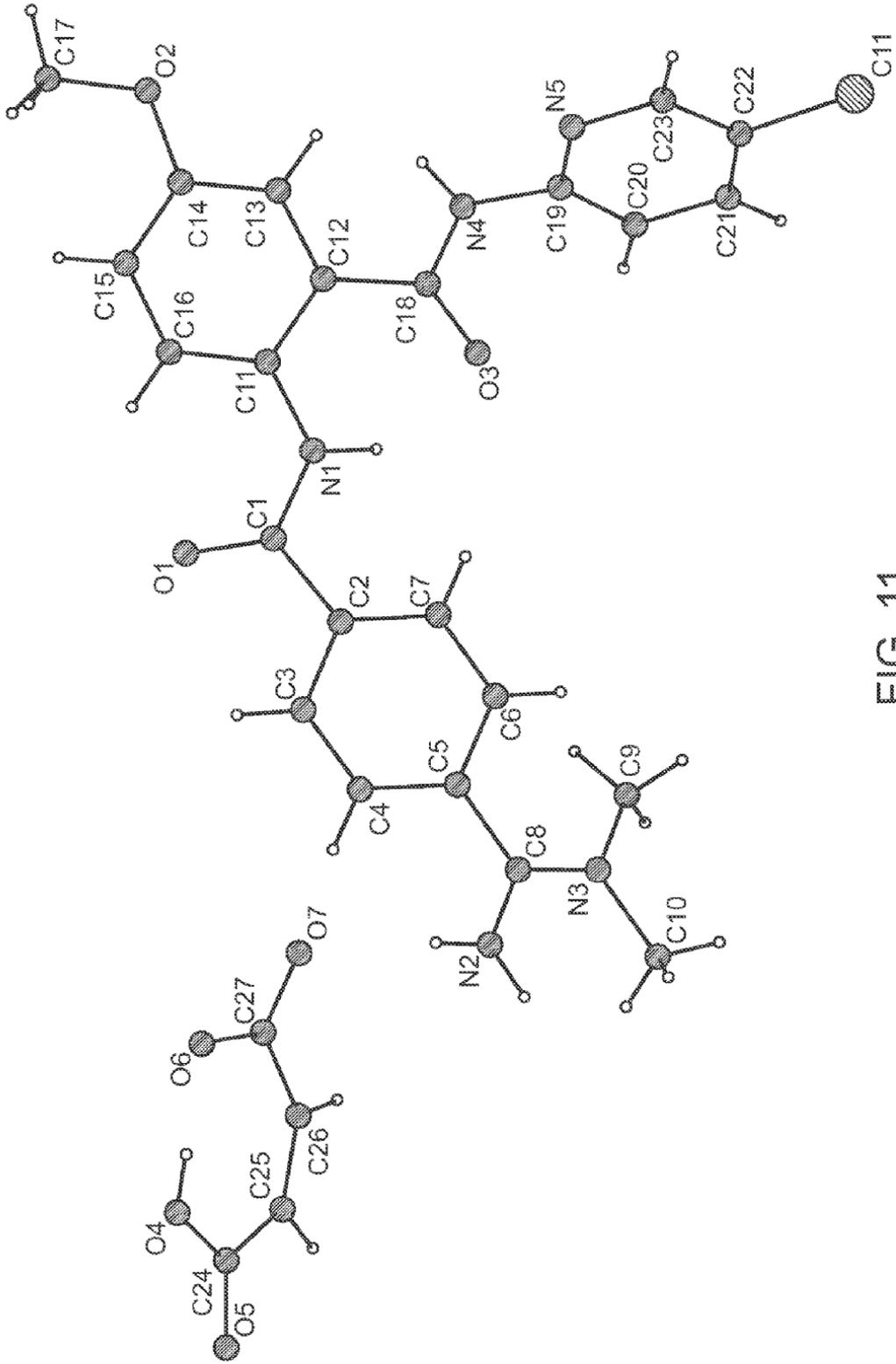


FIG. 11

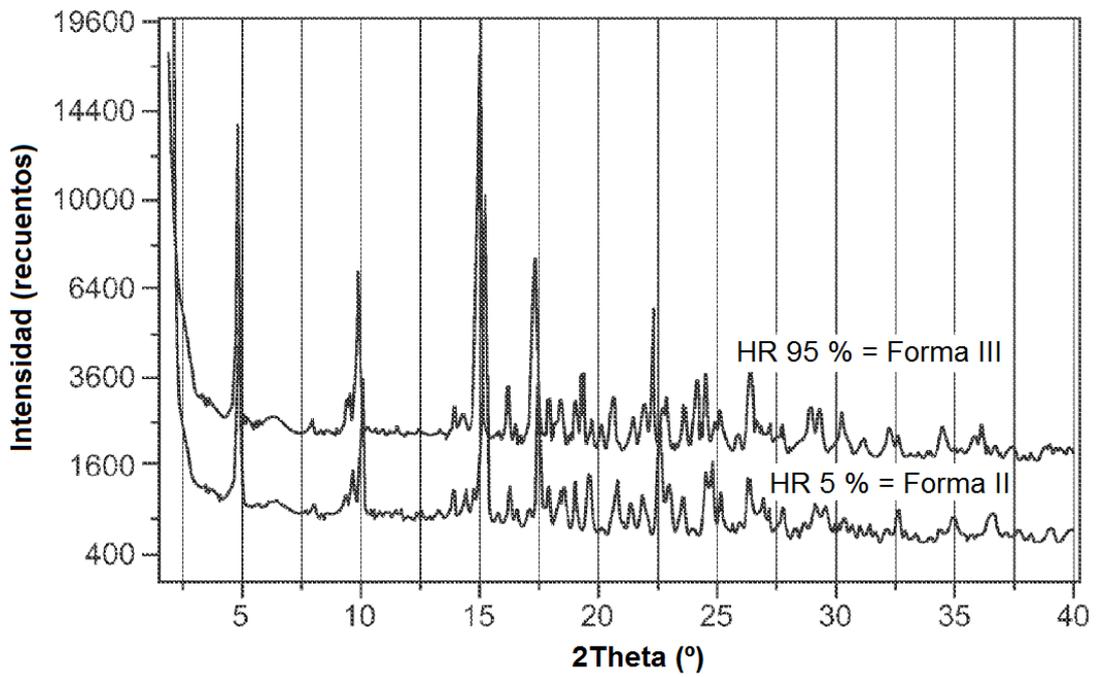


FIG. 12

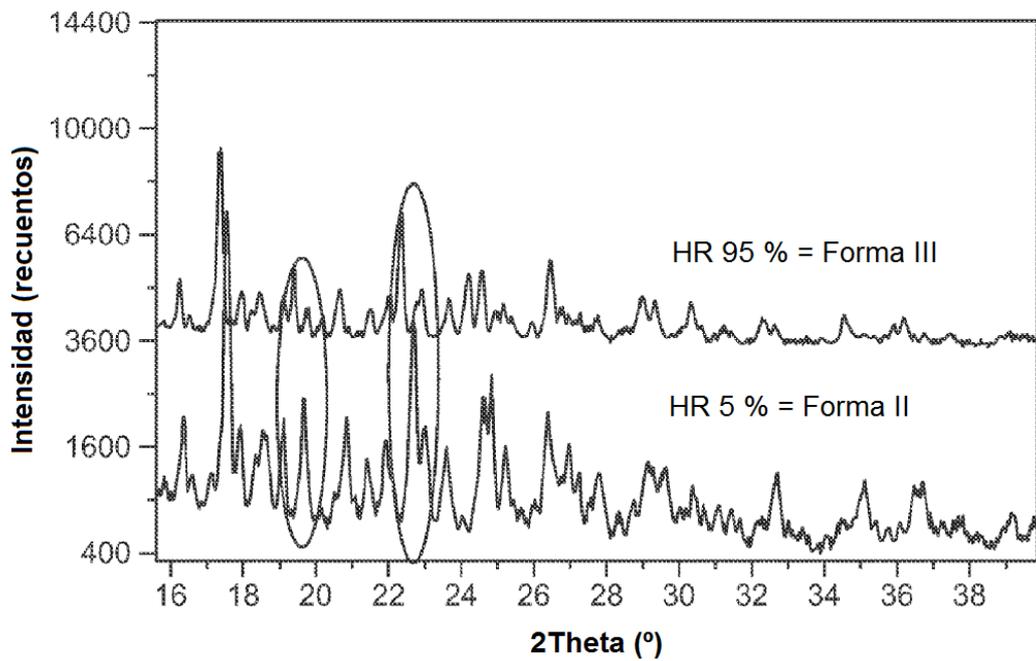


FIG. 13

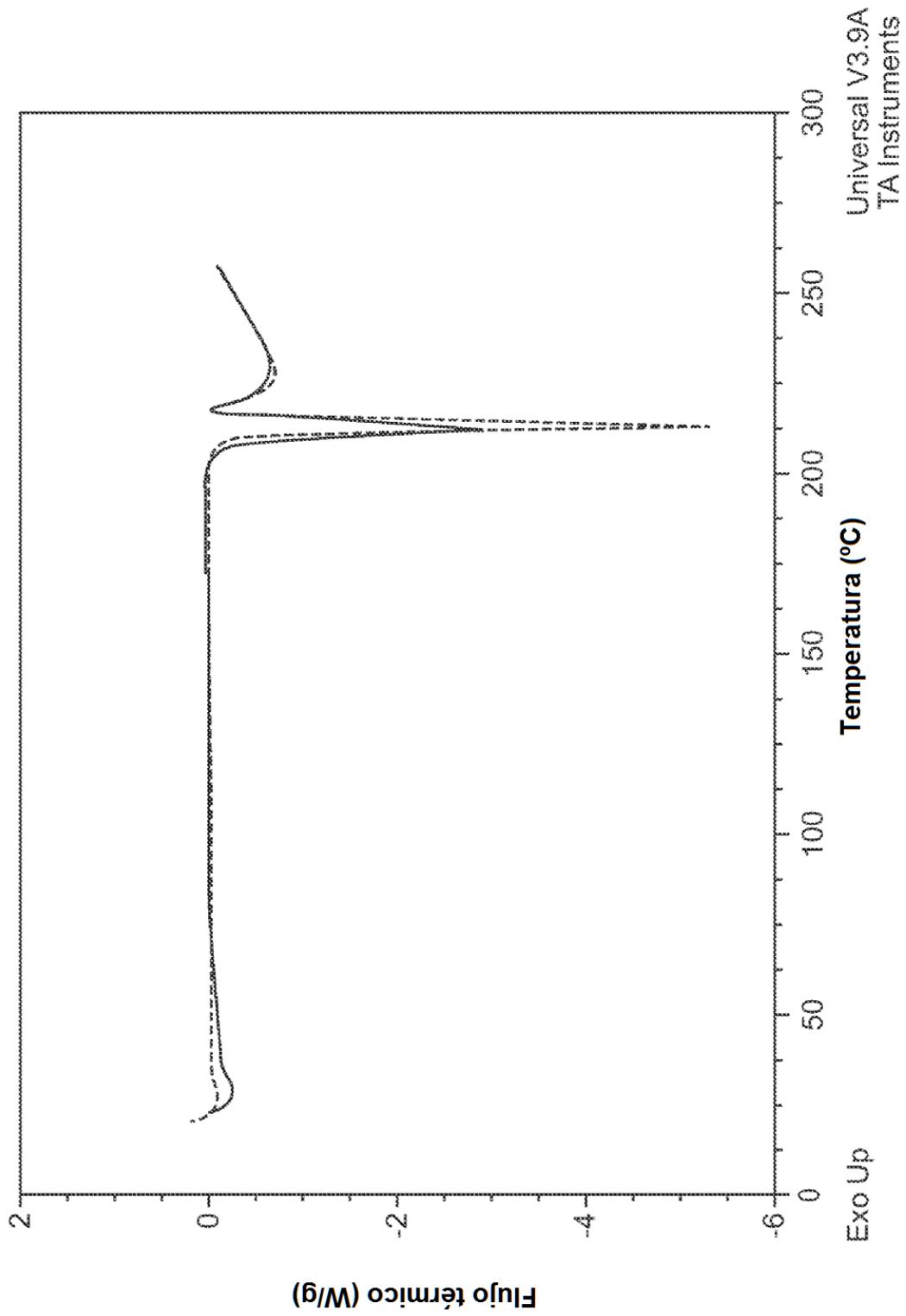


FIG. 14

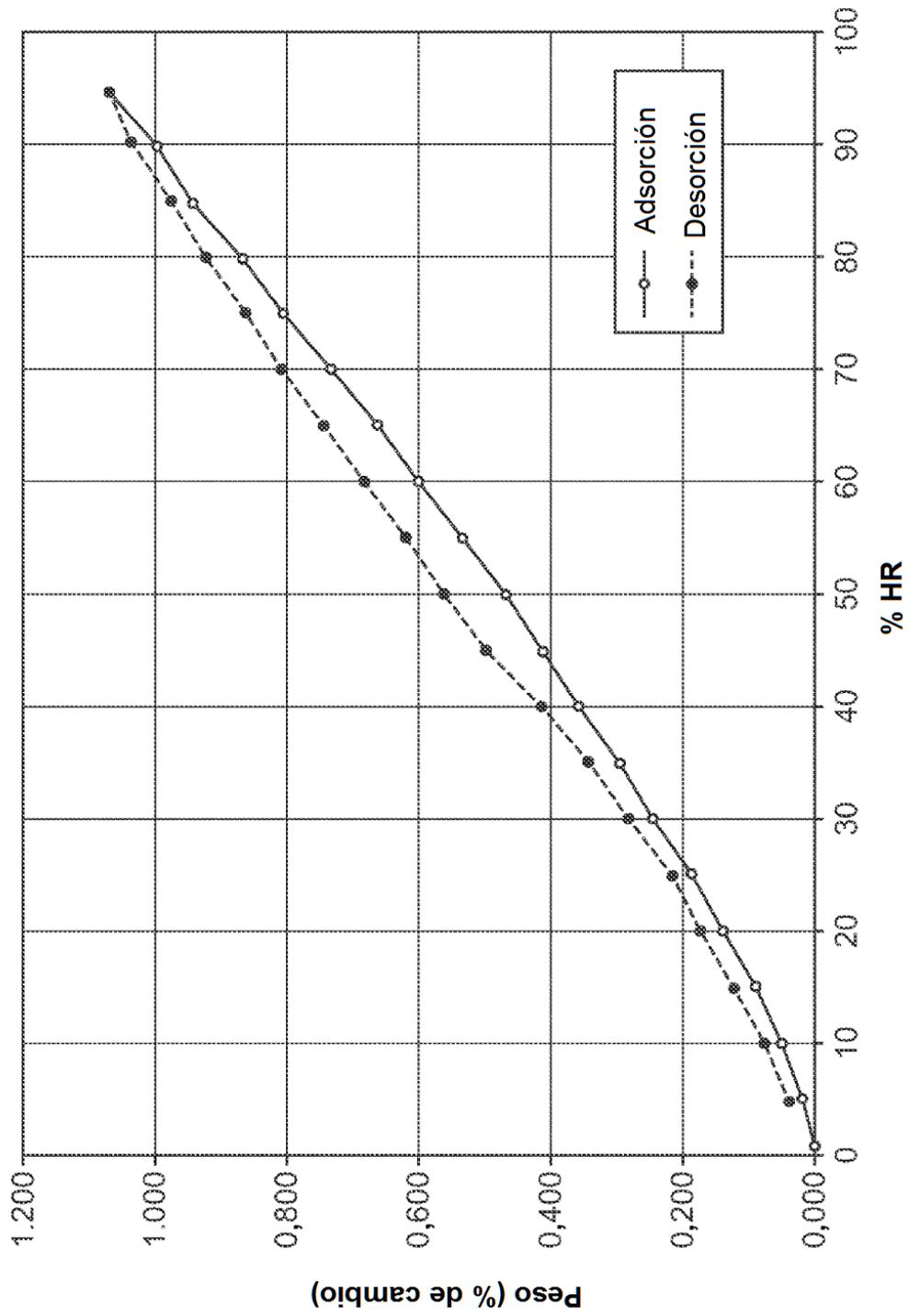


FIG. 15

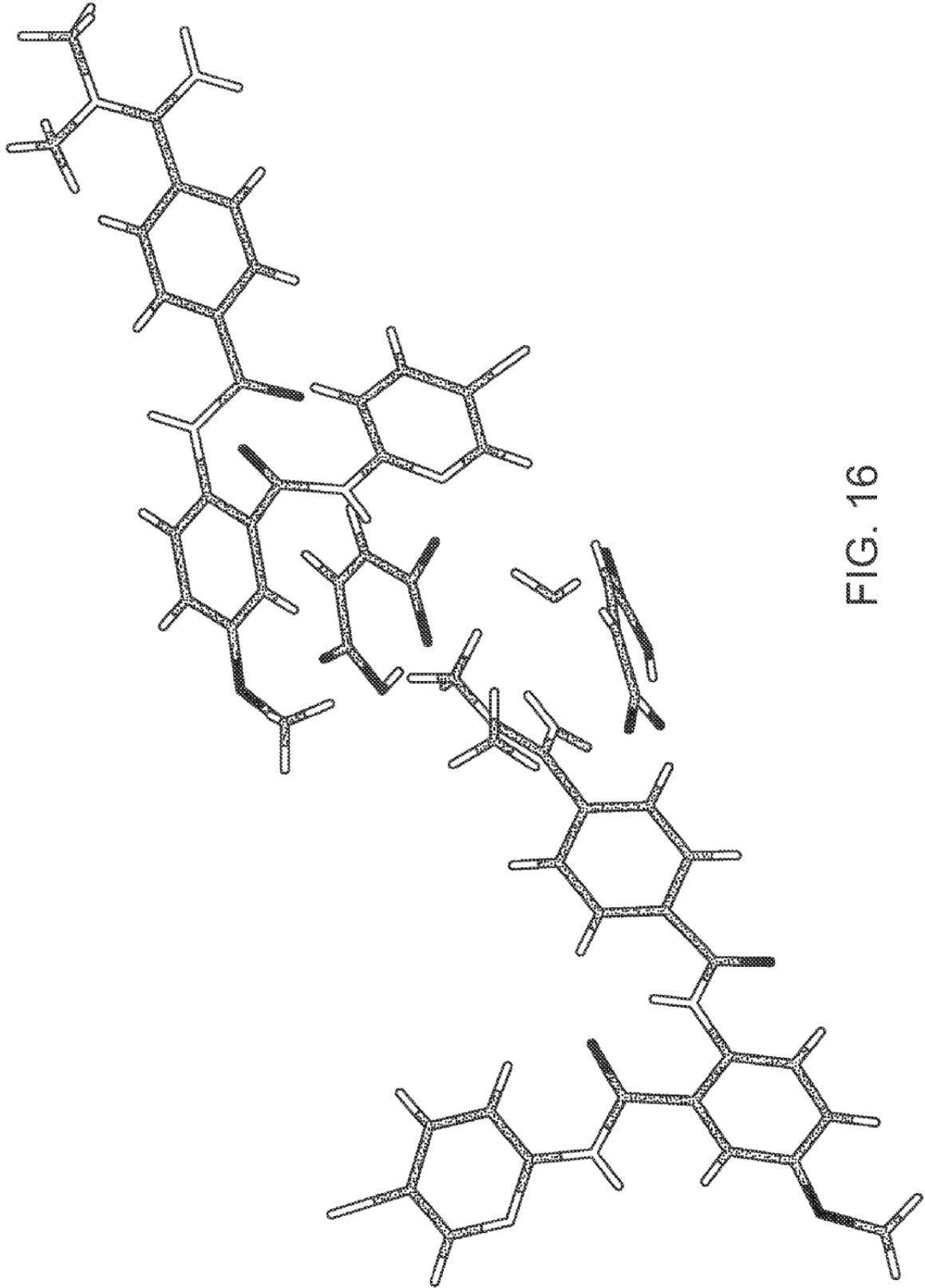


FIG. 16

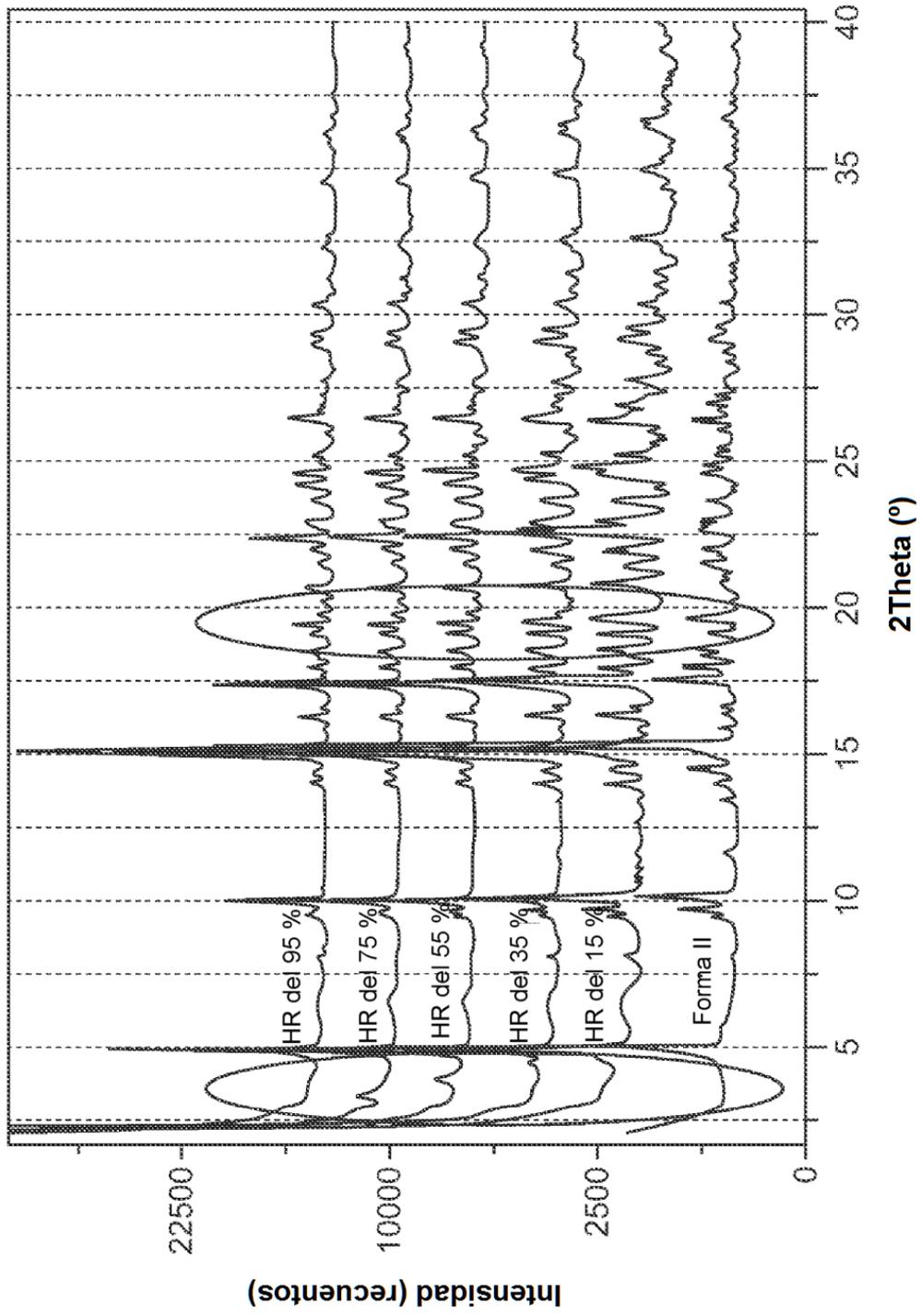


FIG. 17

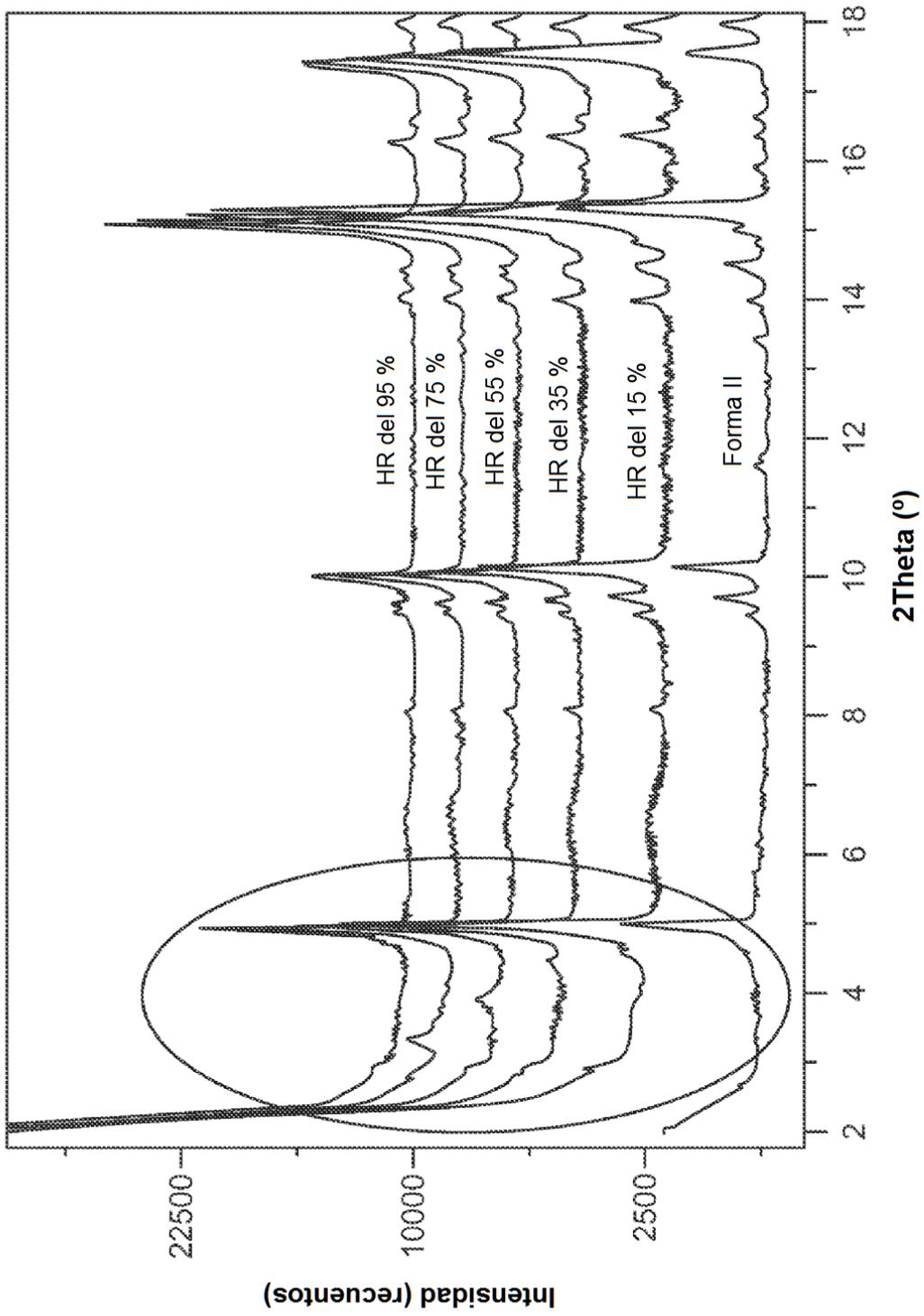


FIG. 18

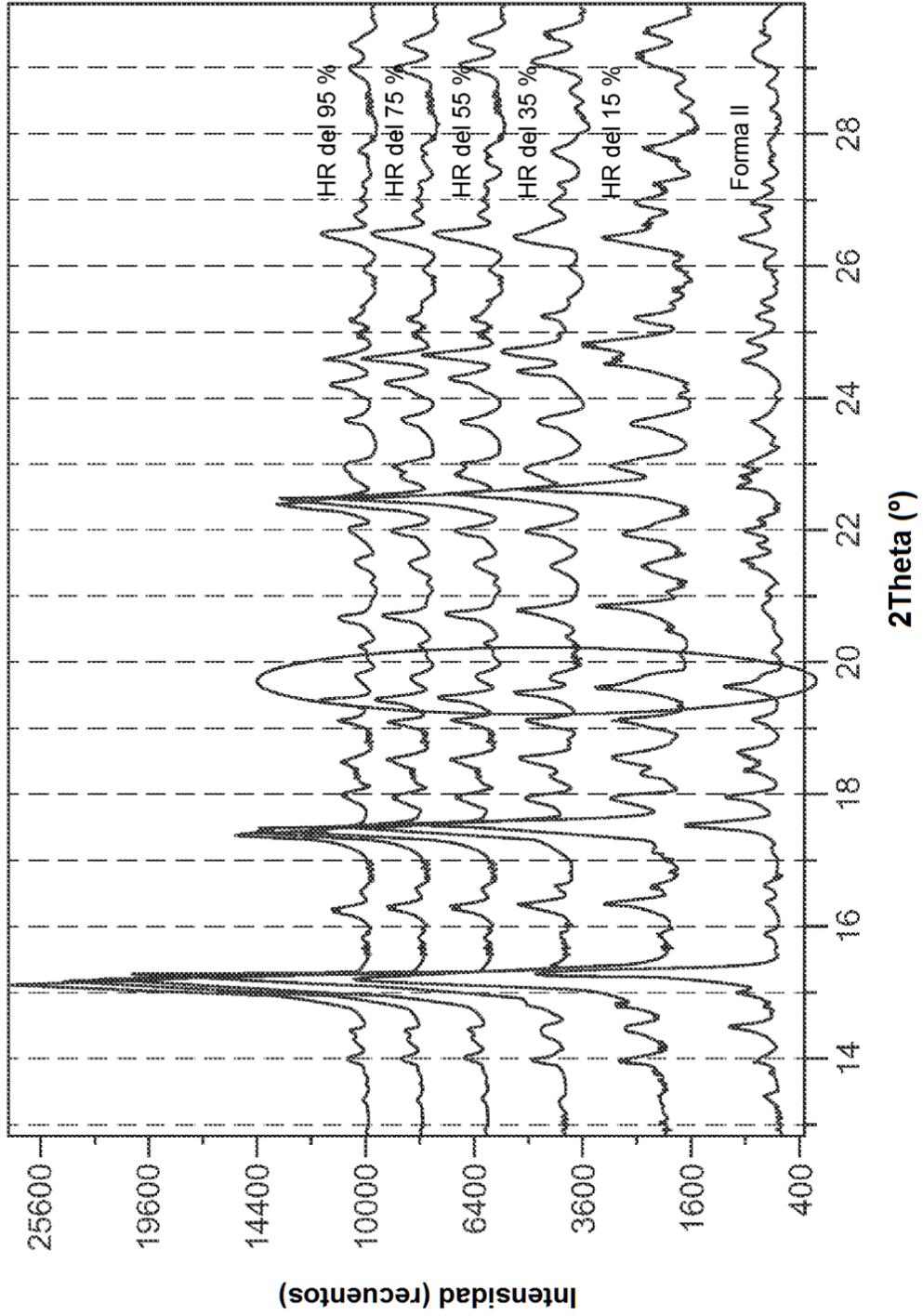


FIG. 19

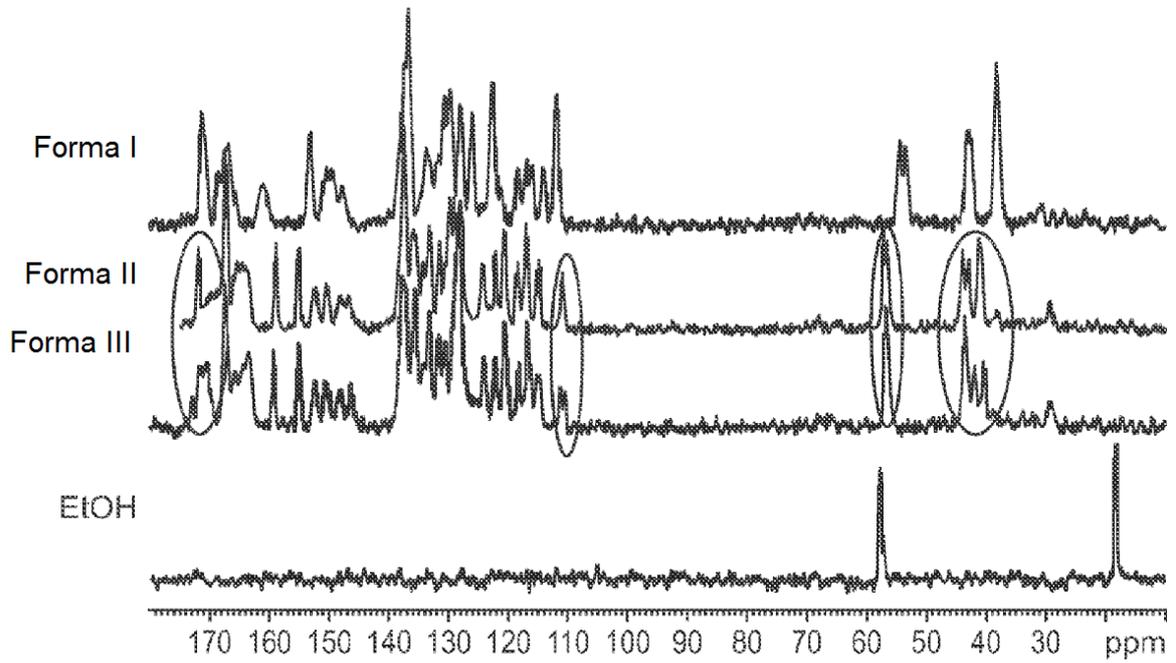


FIG. 20

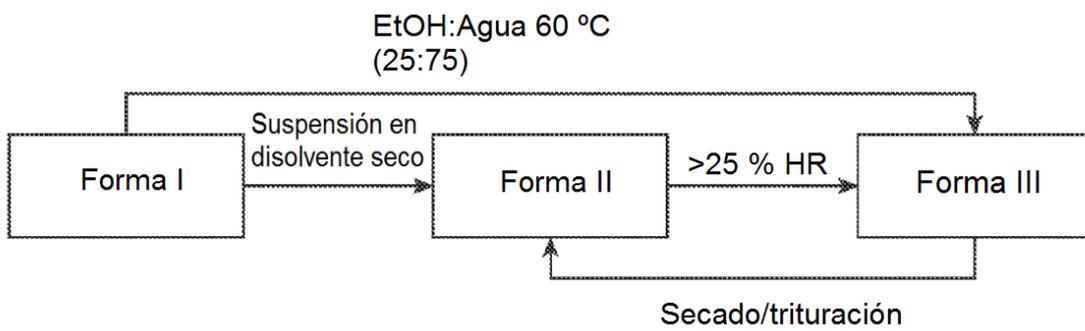


FIG. 21