

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 318**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2013 PCT/US2013/064423**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14059203**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2013 E 13780287 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2906551**

54 Título: **Formas cristalinas de inhibidor del factor Xla**

30 Prioridad:

12.10.2012 US 201261712850 P

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

17.05.2018

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**DABROS, MARTA y
WEI, CHENKOU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 668 318 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 inhibidor del factor XIa

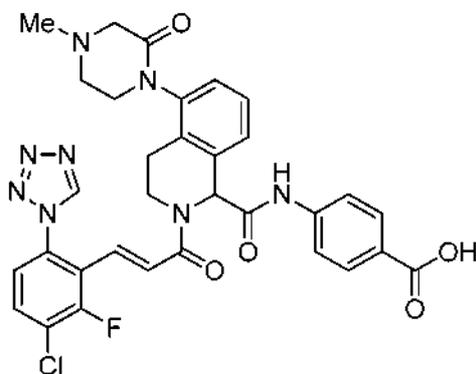
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formas cristalinas del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrililoil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico y sus solvatos, procesos para la producción de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos para tratar trastornos tromboembólicos junto con estos.

Antecedentes de la invención

El Factor XIa es una serina proteasa en plasma involucrada en la regulación de la coagulación sanguínea, la cual se inicia in vivo por la unión del factor del tejido (TF, por sus siglas en inglés) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa el factor IX (FIX) y factor X (FX) que conduce a la producción del factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de protrombina en cantidades pequeñas de trombina antes de que esta trayectoria se apague por el inhibidor de la trayectoria del factor tisular (TFPI, por sus siglas en inglés). El proceso de coagulación es entonces además propagado mediante la activación de retroalimentación de Factores V, VIII y XI por cantidades catalíticas de trombina. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 27:2507-2513 (2007)). El estallido resultante de trombina convierte el fibrinógeno a fibrina que polimeriza para formar el marco estructural de un coágulo de sangre, y activa las plaquetas, las cuales son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Por lo tanto, el factor XIa juega un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y es de este modo un objetivo atractivo para la terapia anti-trombótica.

El documento WO 2013/056060, desvela un inhibidor del factor XIa, ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrililoil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico, (en lo sucesivo en el presente documento denominado como "Compuesto (I)"):



(I)

el cual es útil en la prevención o tratamiento de trastornos tromboembólicos.

El tratamiento o prevención de los trastornos anteriores puede ser realizado administrando una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto (I) a un sujeto humano o animal en necesidad de tal tratamiento o prevención. El tratamiento con el Compuesto (I) puede ser realizado por su uso como un compuesto único, como un ingrediente de composición farmacéutica, o en combinación con otros agentes terapéuticos. El Compuesto (I) puede ser administrado por administración oral, infusión intravenosa continua, administración intravenosa del bolo o cualquier otra ruta adecuada de manera que logra preferentemente el efecto deseado de prevenir la formación inducida por el Factor XIa de trombina a partir de protrombina.

Las formas cristalinas del Compuesto (I) no se han conocido por existir previamente. Como tal, existe una necesidad de formas cristalinas las cuales pueden presentar propiedades químicas y físicas deseables y benéficas. También existe una necesidad de métodos confiables y reproducibles para la manufactura, purificación, y formulación del Compuesto (I) para permitir su comercialización factible. La presente invención se dirige a estas, así como también otros aspectos importantes.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona formas cristalinas del Compuesto (I), procesos para la producción de tales formas; composiciones farmacéuticas que comprenden tales formas; y métodos para tratar trastornos tromboembólicos con tales formas cristalinas, o tales composiciones farmacéuticas. Modalidades de estas formas cristalinas incluyen aquellas caracterizadas en el presente documento como Formas H.5-1, P13, y HCl:SA-1. Los nombres usados en el presente documento para caracterizar una forma específica, por ejemplo, "P13" etc., no deben ser considerados limitantes con respecto a cualquier otra sustancia que posee características físicas y químicas similares o idénticas, pero preferentemente se debe entender que estas designaciones son solo identificadores que deben ser interpretados de conformidad con la información de caracterización también presentada en el presente documento.

Estos y otros aspectos de la invención llegarán a ser más aparentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de las figuras

La invención se ilustra por referencia a las figuras acompañantes descritas abajo.

La Figura 1 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo (temperatura ambiente) observados y calculados ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) de Forma HCl:SA-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino.

La Figura 2 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo (temperatura ambiente) observados y calculados ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) de Forma H.5-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino.

La Figura 3 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo observados ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) de Forma P13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino.

La Figura 4 es un termograma de calorimetría de barrido diferencial de Forma HCl:SA-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino.

La Figura 5 es un termograma de calorimetría de barrido diferencial de la Forma P13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino.

La Figura 6 es un termograma de calorimetría de barrido diferencial de Forma H.5-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino.

La Figura 7 es un termograma de análisis termogravimétrico de Forma HCl:SA-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino.

La Figura 8 es un termograma de análisis termogravimétrico de Forma P13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino.

La Figura 9 es un termograma de análisis termogravimétrico de Forma H.5-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino.

La Figura 10 es un diagrama de espectro CPMASA C-13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino. Las bandas laterales de giro son etiquetadas con "ssb".

La Figura 11 es un diagrama de espectro CPMAS F-19 (sin desacoplamiento de protón) de la Forma P13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida)benzoico cristalino. Las bandas laterales de giro son etiquetadas y fueron confirmadas variando la velocidad de giro.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona, al menos en parte, las formas cristalinas del Compuesto (I) definido en las presentes reivindicaciones como un material novedoso, en particular en forma farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuadas para contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas de complicaciones conmensurados con una relación de riesgo/beneficio razonable. En ciertas modalidades preferidas, el Compuesto (I) está en forma sustancialmente pura. La expresión "sustancialmente puro", como se usa en el presente documento, significa un compuesto que tiene una pureza mayor de aproximadamente 90 % que incluye mayor de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, y 99 % en peso, y también que incluye igual a aproximadamente 100 % en peso del Compuesto (I), con base en el peso del compuesto. El material restante comprende otra(s) forma(s) del compuesto, y/o impurezas de reacción y/o

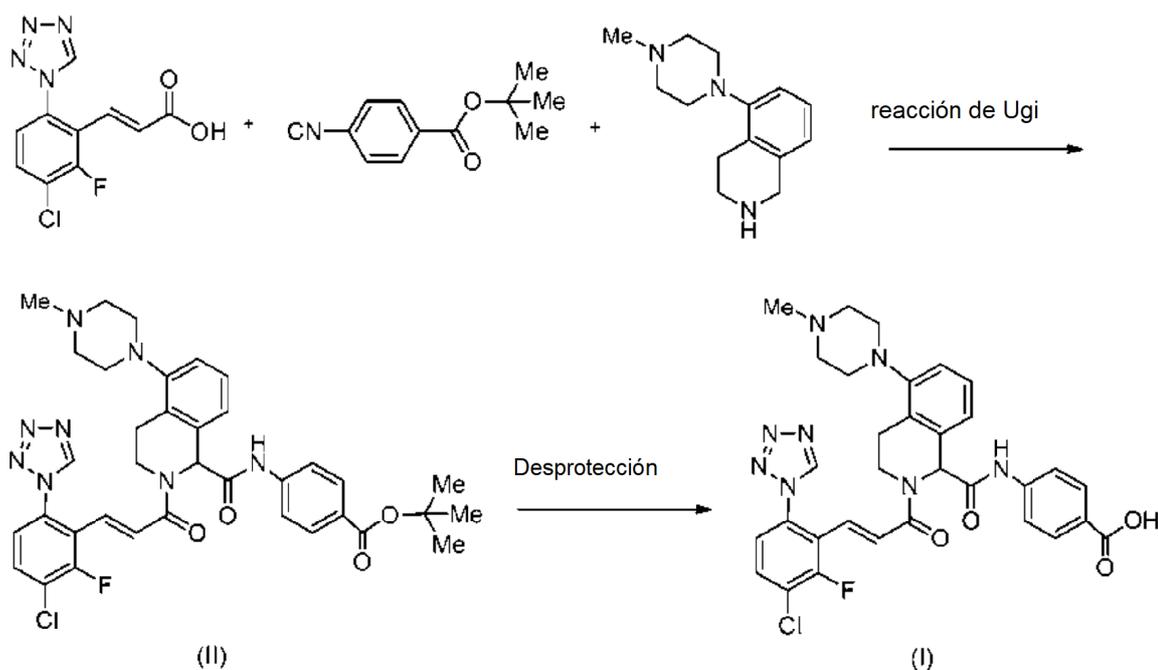
impurezas de procesamiento que se origina de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina del Compuesto (I) puede ser considerada sustancialmente pura en que tiene una pureza mayor de 90 % en peso, como se mide por medios que son en este tiempo conocidos y en general aceptados en la técnica, donde el restante menos del 10 % en peso del material comprende otra(s) forma(s) del Compuesto (I) y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento.

Como se usa en el presente documento, "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes arreglos espaciales de las moléculas, y/o iones que forman el cristal.

Como se usa en el presente documento, "solvato" se refiere a una forma cristalina de una molécula, y/o iones que además comprenden moléculas de un disolvente o disolventes incorporados en la estructura cristalina. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en un arreglo regular y/o un arreglo no ordenado. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de las moléculas de disolvente puede resultar de la pérdida parcial de disolvente a partir del solvato.

Como se usa en el presente documento, "amorfo" se refiere a una forma sólida de una molécula, y/o iones que no son cristalinos. Un sólido amorfo no presenta un patrón de difracción de rayos X con máxima forma.

El Compuesto (I) puede ser preparado usando los métodos mostrados en el documento WO2013/056060 comunemente asignado. En el esquema a continuación, el Compuesto (II) se obtiene a través de la reacción Ugi (Schuster, I. et al. (*Letters in Organic Chemistry*, 4(2): 102-108 (2007))). La desprotección del Compuesto (II) conduce al Compuesto (I).



Las muestras de las formas cristalinas pueden ser proporcionadas con homogeneidad de fase sustancialmente pura, indicando la presencia de una cantidad dominante de una forma cristalina única y opcionalmente cantidades menores de una o más de otras formas cristalinas. La presencia de más de una forma cristalina en una muestra puede ser determinada por técnicas tales como difracción de rayos X en polvo (PXRD, por sus siglas en inglés) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSRMN, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, la presencia de picos extra en la comparación de un patrón de PXRD experimentalmente medido con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de una forma cristalina en la muestra. El PXRD simulado puede ser calculado a partir de datos de rayos X de cristal único, véase Smith, D.K., A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns, Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril 1963). Preferentemente, la forma cristalina tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura como se indica por menos de 10 %, preferentemente menos de 5 %, y más preferentemente menos de 2 % del área de pico total en el patrón de PXRD experimentalmente medido que se origina a partir de los picos extra que están ausentes del patrón de XRPD simulado. Muy preferido es una forma cristalina que tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos de 1 % del área pico total en el patrón de PXRD experimentalmente medio que se origina a partir de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

Las formas cristalinas pueden ser preparadas por varios métodos, que incluyen por ejemplo, forma de cristalización o recristalización de un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento de una fusión, transformación de estado sólido de otra fase, cristalización de un fluido supercrítico, y atomización a chorro. Las técnicas para cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolvente incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, disminución de la temperatura de la mezcla de disolvente, sembrado de cristal de una mezcla de disolvente supersaturada de la molécula y/o sal, secado por congelamiento de la mezcla de disolvente, y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolvente. Técnicas de cristalización de alto rendimiento pueden ser empleadas para preparar las formas cristalinas que incluyen polimorfos.

Los cristales de fármacos, que incluyen polimorfos, métodos de preparación, y caracterización de los cristales de fármaco se discuten en Byrn, S.R. et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, Segunda Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Para las técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección del disolvente o disolventes es normalmente dependiente de uno o más factores, tales como solubilidad del compuesto, técnica de cristalización, y presión de vapor del disolvente. Las combinaciones de disolventes pueden ser empleadas, por ejemplo, el compuesto puede ser solubilizado en un primer disolvente para proporcionar una solución, seguido por la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y proporcionar la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el cual el compuesto tiene baja solubilidad. Los disolventes adecuados para preparar cristales incluyen disolventes polares y no polares.

En un método para preparar cristales, el Compuesto (I) es suspendido y/o agitado en un disolvente adecuado para proporcionar una suspensión, la cual puede ser calentada para promover la disolución. El término "suspensión", como se usa en el presente documento, significa una solución saturada del Compuesto (I) y un disolvente a una temperatura dada. Los disolventes adecuados en este sentido incluyen, por ejemplo, disolventes apróticos polares, y disolventes próticos polares, y mezclas de dos o más de estos.

Los disolventes apróticos polares adecuados incluyen, por ejemplo, diclorometano (CH_2Cl_2 o DCM), tetrahydrofurano (THF), acetona, metiletilcetona (MEK), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, acetonitrilo (ACN o MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO), propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo (MeOAc), acetato de etilo (EtOAc), acetato de isopropilo (IpOAc), acetato de butilo (BuOAc), acetato de t-butilo, hexafluoroacetona, dioxano, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, nitrometano, nitrobenzeno y hexametildisfosforamida.

Los disolventes próticos polares adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes y glicoles, tales como H_2O , metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, isopropanol (IPA), 1-butanol (1-BuOH), 2-butanol (2-BuOH), alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2-, o 3-pentanol, alcohol neo-pentílico, alcohol t-pentílico, monometil éter de dietilenglicol, monoetiléter de dietilenglicol, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol, glicerol y metil t-butiléter (MTBE).

Los disolventes preferidos incluyen, por ejemplo, acetona, H_2O , CH_2Cl_2 , metanol, etanol, MEK, IPA, y EtOAc.

Otros disolventes adecuados para la preparación de suspensiones del Compuesto (I), además de aquellos ejemplificados anteriormente, podrían ser aparentes para un experto en la materia, con base en la presente divulgación.

Los cristales sembrados pueden ser agregados a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Como será claro para el experto en la materia, se usa sembrado como un medio para controlar el crecimiento de una forma cristalina particular o como un medio para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas necesarias depende del tamaño de la semilla disponible y el tamaño deseado de una partícula de producto promedio como se describe, por ejemplo, en "Programmed cooling of batch crystallizers", Mullin, J.W. et al., *Chemical Engineering Science*, 26:369-377 (1971). En general, las semillas de tamaño pequeño son necesarias para controlar de manera efectiva el crecimiento de cristales en el lote. Las semillas de tamaño pequeño pueden ser generadas por tamizado, molienda, o micronización de cristales grandes, o por micro-cristalización de soluciones. Se debe tomar cuidado que la molienda o micronización de cristales no resulta en cualquier cambio en la cristalinidad de la forma de cristal o forma de conversiones deseadas (es decir, cambio a amorfo o a otro polimorfo).

Una mezcla enfriada puede ser filtrada al vacío, y los sólidos aislados pueden ser lavados con un disolvente adecuado, tal como un disolvente de recristalización frío, y secados bajo una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden ser analizados por una técnica analítica o espectroscópica adecuada, tal como SSRMN, DSC, PXR, o similares, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante es normalmente producida en una cantidad mayor de aproximadamente 70 % en peso de rendimiento aislado, preferentemente mayor de 90 % en peso con base en el peso del Compuesto (I) originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. El producto puede ser comolido o pasado a través

de un tamiz de malla para desmoronar el producto, si es necesario.

Las formas cristalinas pueden ser preparadas directamente a partir del medio de reacción de la etapa de proceso final para preparar el Compuesto (I). Esto se puede lograr, por ejemplo, empleando en la etapa de proceso final un disolvente o mezcla de disolventes a partir de los cuales el Compuesto (I) puede ser cristalizado. Alternativamente, las formas cristalinas se pueden obtener por destilación o técnicas de adición de disolvente. Los disolventes adecuados para este propósito incluyen cualquiera de aquellos disolventes descritos en el presente documento, que incluyen disolventes polares próticos tales como alcoholes, y disolventes polares apróticos tales como cetonas.

A modo de guí general, la mezcla de reacción puede ser filtrada para remover cualquiera de las impurezas indeseadas, sales inorgánicas, y similares, seguido por lavado con disolvente de cristalización o reacción. La solución resultante puede ser concentrada para remover el exceso de disolvente o constituyentes gaseosos. Si se emplea destilación, la cantidad final del destilado recolectado puede variar, dependiendo de los factores de proceso que incluyen, por ejemplo, tamaño del recipiente, capacidad de agitación, y similares, por medio de guía general, la solución de reacción puede ser destilada a aproximadamente {fracción (1/10)} el volumen original antes de que el reemplazo de disolvente se lleve a cabo. La reacción puede ser muestreada y ensayada para determinar la extensión de la reacción y el % de producto en peso de conformidad con las técnicas de proceso estándar. Si se desea, el disolvente de reacción adicional puede ser agregado o removido para optimizar la concentración de la reacción. Preferentemente, la concentración final se ajusta a aproximadamente 50 % en peso en tal punto resulta normalmente una suspensión.

Puede ser preferible agregar disolventes directamente al recipiente de reacción sin destilar la mezcla de reacción. Los disolventes preferidos para este propósito son aquellos los cuales pueden finalmente particular en la redícula cristalina como se discute anteriormente en conjunto con el intercambio de disolvente. Aunque la concentración final puede variar dependiendo de la pureza deseada, recuperación y similares, la concentración final del Compuesto (I) en solución es preferentemente aproximadamente 4 % hasta aproximadamente 7 %. La mezcla de reacción puede ser agitada después de la adición del disolvente y calentada de manera simultánea. Por medio de ilustración, la mezcla de reacción puede ser agitada por aproximadamente 1 hora mientras se calienta a aproximadamente 70 °C. La reacción es preferentemente filtrada en caliente y lavada con ya sea el disolvente de reacción, el disolvente agregado o una combinación de los mismos. Los cristales sembrados pueden ser agregados a cualquier solución de cristalización para iniciar la cristalización

Las diversas formas descritas en el presente documento pueden ser distinguibles de otras a través del uso de varias técnicas analíticas conocidas por un experto en la materia. Tales técnicas incluyen, pero no se limitan, espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSRMN), difracción en rayos X en polvo (PXR), por sus siglas en inglés), calorimetría de barrido diferencial (DSC, por sus siglas en inglés), y/o análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés).

Un experto en la materia apreciará que un patrón de difracción de rayos X se puede obtener con un error de medición que es dependiente de las condiciones de medición empleadas. En particular, se conoce en general, que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Se debe entender además que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales, y por consiguiente, el orden exacto de intensidad no debe ser tomado en cuenta. Adicionalmente, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es normalmente aproximadamente 5 % o menos, y tal grado de error de medición debe ser tomado en cuenta ya que pertenece a los ángulos de difracción mencionados anteriormente. Consecuentemente, se entiende que las formas de cristal de la presente invención no están limitadas a las formas de cristal que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticas a los patrones de difracción de rayos X representados en las Figuras acompañantes descritas en el presente documento. Cualquiera de las formas de cristal que proporcionan los patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a aquellos descritos en las Figuras acompañantes, caen dentro del alcance de la presente invención. La capacidad para evaluar identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos X está dentro de la supervisión de un experto en la materia.

En un aspecto de la presente invención, la Forma H.5-1 (hemi-hidrato) del compuesto cristalino (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2θ (CuK α λ = 1,5418 Å): 5,9, 7,2, 12,0, 15,7, 17,2, 18,9, 20,3, 24,2, y 26,1, a temperatura ambiente.

En un aspecto de la presente invención, la Forma H.5-1 (hemi-hidrato) se caracteriza porque los parámetros de celda unitaria son sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de celdas:

$$\begin{aligned} a &= 13,6547(3) \text{ \AA} \\ b &= 18,7590(3) \text{ \AA} \\ c &= 24,7370(5) \text{ \AA} \\ \alpha &= 90^\circ \end{aligned}$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

5 Grupo de espacio: 12(1)2(1)2(1)
Moléculas/unidad asimétrica: 1
Densidad (calculada): 1,401 mg/m³

en donde la medición de la forma cristalina está a una temperatura de aproximadamente 23 °C.

10 En un aspecto diferente de la realización, la Forma H.5-1 puede ser caracterizada por coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se enlistan en la Tabla 1.

15 En un aspecto diferente, la Forma HCl:SA-1 (sal mono-HCl solvatada) del compuesto cristalino (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2 θ (CuK α λ = 1,5418 Å): 6,0, 8,3, 8,7, 12,3, 16,2, 16,7, 17,5, 19,9, y 20,4, a temperatura ambiente.

En otro aspecto, la Forma HCl:SA-1 (sal mono-HCl solvatada) del compuesto cristalino (I) se caracteriza porque los parámetros de celda unitaria son sustancialmente iguales a los siguientes:

20 Dimensiones de celdas:

25 $a = 8,3746(2)$ Å
 $b = 20,2236(5)$ Å
 $c = 21,3099(6)$ Å
 $\alpha = 90^\circ$
 $\beta = 90^\circ$
 $\gamma = 90^\circ$

30 Grupo de espacio: P2(1)2(1)2(1)
Moléculas/unidad asimétrica: 1
Densidad (calculada): 1,368 mg/m³

en donde la medición de la forma cristalina está a una temperatura de aproximadamente 23 °C.

35 En un aspecto diferente, la Forma HCl:SA-1 del compuesto cristalino (I)B se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se enlistan en la Tabla 2.

En otro aspecto de la presente invención, la Forma P13 del compuesto cristalino (I) se caracteriza porque un patrón de difracción de rayos X en polvo comprende los siguientes valores 2 θ (CuK α λ = 1,5418 Å): 8,4, 8,9, 12,7, y 17,9.

40 Las formas cristalinas del Compuesto (I) descritas en el presente documento pueden ser formuladas en composiciones farmacéuticas y/o empleadas en métodos profilácticos y/o terapéuticos. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, la administración del compuesto cristalino (I), solo o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos, que incluyen agentes que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente en el presente documento.

50 "Cantidad terapéuticamente efectiva" está propuesta para incluir la cantidad de las formas cristalinas del Compuesto (I) que es efectiva cuando se administra sola o en combinación para inhibir el factor XIa. Si el Compuesto (I) se usa en combinación con otra medicación, la combinación de los Compuestos descritos en el presente documento puede resultar en una combinación sinérgica. Sinergia, como se describe por ejemplo por Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), ocurre cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente único. En general, un efecto sinérgico es más claramente demostrado a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de citotoxicidad inferior, efecto antitrombótico incrementado, o algún otro efecto benéfico de la combinación, comparado con los componentes individuales.

60 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir el estado de enfermedad de ocurrir en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no ha sido diagnosticado por tenerla; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado de enfermedad.

65 Las formas cristalinas del Compuesto (I) y composiciones farmacéuticas de las mismas pueden ser útiles en la inhibición del Factor XIa. Por consiguiente, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos tromboembólicos en mamíferos (es decir, trastornos asociados con el factor XIa). En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria causada por coágulos de sangre (es decir,

enfermedades que involucran la formación de fibrina, activación de plaquetas y/o agregación de plaquetas). La expresión "trastornos tromboembólicos" como se usa en el presente documento incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón. La expresión "trastornos tromboembólicos" como se usa en el presente documento también incluye trastornos específicos seleccionados de, pero no limitados a, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación atrial, primero o recurrente infarto al miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico temporal, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis de vena profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, fibrilación arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar, y trombosis que resulta de (a) válvulas prostéticas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) endoprótesis vascular, (d) desvíos cardiopulmonares, (e) hemodiálisis, u (f) otros procedimientos en los cuales la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. Se observa que la trombosis incluye oclusión (por ejemplo, después de un desvío) y reoclusión (por ejemplo, durante o después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden resultar de condiciones que incluyen pero no se limitan a aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas, y complicaciones de embarazo. El efecto anticoagulante de los Compuestos de la presente invención se cree es debido a la inhibición del factor XIa o trombina.

Los usos comprenden preferentemente administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de los cristales novedosos de la presente invención, preferentemente en combinación con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las proporciones relativas del principio activo y vehículo y/o excipiente pueden ser determinadas, por ejemplo, por la solubilidad y naturaleza química de los materiales, la ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

Las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden ser administradas a un paciente en tales formas de dosificación oral como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación sincronizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. También pueden ser administradas en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, todas usando formas de dosificación bien conocidas por aquellos de habilidad ordinaria en las artes farmacéuticas. Pueden ser administradas solas, pero en general serán administradas con un vehículo farmacéutico seleccionado con base de la ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

El régimen de dosificación para las formas cristalinas del Compuesto (I), por supuesto, variarán dependiendo de los factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; las especies, edad, sexo, salud, condición médica y peso del recipiente; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un especialista o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno tromboembólico. Obviamente, varias formas de dosificación unitarias pueden ser administradas a aproximadamente el mismo tiempo. La dosificación de la forma cristalina del Compuesto (I) que será más adecuado para profilaxis o tratamiento puede variar con la forma de administración, la forma cristalina particular del compuesto elegido y las características fisiológicas del paciente particular bajo el tratamiento. Ampliamente, las dosificaciones pequeñas pueden ser usadas inicialmente y, si es necesario, incrementadas por incrementos menores hasta que se alcanza el efecto deseado bajo las circunstancias.

A modo de guía general, en el adulto, las dosis adecuadas pueden variar desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 1000 mg/Kg de peso corporal, y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y dosis específicas en estas. Las dosis preferidas pueden ser desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal por día por inhalación, preferentemente 0,1 hasta 70, más preferentemente 0,5 hasta 20 mg/Kg de peso corporal por día por administración oral, y desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50, preferentemente 0,01 hasta 10 mg/Kg de peso corporal por día por administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis pueden ser determinadas de conformidad con los factores distintivos al sujeto a ser tratado, tal como la edad, peso, estado general de salud y otras características las cuales pueden tener influencia en la eficacia del producto medicinal. Las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden ser administradas en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede ser administrada en dosis divididas por dos, tres, o cuatro veces al día.

Para administración oral en forma sólida tal como una comprimido o cápsula, las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden ser combinadas con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares.

Preferentemente, además del principio activo, las formas de dosificación sólidas pueden contener un número de ingredientes adicionales referidos en el presente documento como "excipientes". Estos excipientes incluyen entre otros diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes y desintegrantes. Los agentes colorantes también pueden ser incorporados. "Diluyentes", como se usa en el presente documento, son agentes los cuales imparten volumen a la formulación para hacer un comprimido de un tamaño práctico para compresión. Ejemplos de diluyentes son lactosa y

celulosa. "Aglutinantes", como se usa en el presente documento, son agentes usados para impartir calidades cohesivas al material en polvo para ayudar a asegurar que la comprimido permanecerá intacta después de la compresión, así como también mejorar las calidades de flujo libre del polvo. Ejemplos de aglutinantes típicos son lactosa, almidón y varios azúcares. "Lubricantes", como se usa en el presente documento, tienen varias funciones que incluyen prevenir la adhesión de las comprimidos al equipo de compresión y mejorar el flujo de la granulación previo a la compresión o encapsulación. Los lubricantes son en la mayoría de los casos materiales hidrofóbicos. El uso excesivo de lubricantes es indeseado, sin embargo, ya que puede resultar en una formulación con desintegración reducida y/o disolución retardada de la sustancia de fármaco. "Deslizantes", como se usa en el presente documento, se refiere a sustancias las cuales pueden mejorar las características de flujo del material de granulación. Ejemplos de deslizantes incluyen talco y dióxido de silicio coloidal. "Desintegrantes", como se usa en el presente documento, son sustancias o una mezcla de sustancias agregadas a una formulación para facilitar el rompimiento o desintegración de la forma de dosificación sólida después de la administración. Los materiales que pueden servir como desintegrantes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Un grupo de desintegrantes referidos como "super-desintegrantes" en general son usados a un bajo nivel en la forma de dosificación sólida, normalmente 1 % hasta 10 % en peso con relación al peso total de la unidad de dosificación. Croscarmelosa, crospovidona y glicolato almidón de sodio representan ejemplos de una celulosa reticulada, un polímero reticulado, y un almidón reticulado, respectivamente. El glicolato almidón de sodio se hincha siete a doce veces en menos de 30 segundos, desintegrando de manera efectiva las granulaciones que lo contienen.

El desintegrante preferentemente usado en el presente documento invención se selecciona a partir del grupo que comprende almidones modificados, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa de sodio y crospovidona. Un desintegrante más preferido en el presente documento invención es un almidón modificado tal como glicolato almidón sódico.

Los vehículos preferidos incluyen cápsulas o comprimidos comprimidas las cuales contienen las formas de dosificación farmacéutica sólidas descritas en el presente documento. Las formas de cápsulas o comprimidos comprimidas preferidas en general comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de las formas cristalinas del Compuesto (I) y uno o más desintegrantes en una cantidad mayor de aproximadamente 10 % en peso con relación al peso total de los contenidos de la cápsula o el peso total del comprimido.

Las formulaciones de cápsula preferidas pueden contener las formas cristalinas del Compuesto (I) en una cantidad desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 1000 mg por cápsula. Las formulaciones de comprimido comprimidas preferidas contienen las formas cristalinas del Compuesto (I) en una cantidad desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 800 mg por comprimido. Las formulaciones más preferidas contienen aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200 mg por cápsula o comprimido comprimida. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de comprimido comprimida o cápsula comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de las Formas H.5-1, P13 y HCL:SA-1 del Compuesto (I); un tensioactivo; un desintegrante; un aglutinante; un lubricante; y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como diluyentes, deslizantes y similares; en donde el desintegrante se selecciona a partir de almidones modificados; croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio y crospovidona.

Para administración oral en forma líquida, las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden ser combinadas con cualquier vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. La composición líquida puede contener un agente edulcorante el cual hace a las composiciones más agradables. El agente edulcorante puede ser seleccionado a partir de un azúcar tal como sacarosa, manitol, sorbitol, xilitol, lactosa, etc., o un sustituto de azúcar tal como ciclamato, sacarina, aspartame, etc. Si los sustitutos de azúcar son seleccionados como el agente edulcorante, la cantidad empleada en las composiciones de la invención será sustancialmente menor que si se emplean los azúcares. Tomando esto en cuenta, la cantidad de agente edulcorante puede variar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 % en peso, y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y cantidades específicas en estos. Las cantidades preferidas varían desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 30 % en peso.

Los agentes edulcorantes más preferidos son los azúcares y particularmente sacarosa. El tamaño de partícula de la sacarosa en polvo usada se ha encontrado por tener una influencia significativa en la apariencia física de la composición terminada y su aceptación final para sabor. El tamaño de partícula preferido del componente de sacarosa cuando se usa está en el intervalo desde 200 hasta menos de 325 malla de Tamiz Estándar Estadounidense, y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y tamaños de partículas específicos en estos.

Las soluciones inyectables estériles pueden ser preparadas incorporando las formas cristalinas del Compuesto (I) en las cantidades requeridas, en el disolvente apropiado, con varios de los otros ingredientes enumerados en el presente documento, como se requiere, seguido por esterilización filtrada. En general, las dispersiones pueden ser preparadas incorporando el principio activo esterilizado en un vehículo estéril el cual contiene el medio de dispersión y cualquiera de los otros ingredientes requeridos. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos pueden incluir secado al vacío y la técnica de secado

por congelamiento la cual puede proporcionar un polvo del principio activo, más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de la solución filtrada previamente estéril de la misma.

5 Como podría ser aparente para una persona de habilidad ordinaria en la técnica, una vez armada con las enseñanzas de la presente descripción, cuando se disuelve, el Compuesto (I) pierde su estructura cristalina, y es por lo tanto considerado por ser una solución del Compuesto (I). Todas las formas de la presente invención, sin embargo, pueden ser usadas para la preparación de formulaciones líquidas en las cuales el Compuesto (I) puede ser, por ejemplo, disuelto o suspendido. Además, las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden ser incorporadas en formulaciones sólidas.

10 Las composiciones líquidas también pueden contener otros componentes rutinariamente utilizados en la formulación de las composiciones farmacéuticas. Un ejemplo de tales componentes es lecitina. Su uso en las composiciones de la invención como un agente emulsificante en el intervalo desde 0,05 hasta 1 % en peso, y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y cantidades específicas en estos. Más preferentemente, los agentes emulsificantes pueden ser empleados en una cantidad desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,5 % en peso. Otros ejemplos de componentes que pueden ser usados son conservadores antimicrobianos, tales como ácido benzoico o parabenos; agentes de suspensión, tales como dióxido de silicio coloidal; antioxidantes; anestésicos orales tópicos; agentes saborizantes; y colorantes.

20 La selección de tales componentes opcionales y su nivel de uso en las composiciones de la invención está dentro del nivel del experto en la materia y será aún mejor apreciado a partir de los ejemplos de trabajo proporcionados en el presente documento posteriormente.

25 Las formas cristalinas del Compuesto (I) también pueden ser acopladas con polímeros sólidos como vehículos de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir copolímero de polivinilpirrolidina-pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitolilo. Además, el Compuesto cristalino (I) puede ser acoplado a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros del ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloqueo anfipático o reticulado de hidrogeles.

35 Las cápsulas de gelatina de las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden contener el Compuesto cristalino (I) y las composiciones líquidas o sólidas descritas en el presente documento. Las cápsulas de gelatina también pueden contener vehículos en polvo tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Los diluyentes similares pueden ser usados para hacer las comprimidos comprimidos. Tanto las comprimidos como las cápsulas pueden ser manufacturadas como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Las comprimidos pueden ser recubiertas de azúcar o recubiertas de película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger la comprimido de la atmósfera o recubierta entérica para desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

45 En general, agua, un aceite vegetal, salina, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles, son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para soluciones parenterales son preparadas disolviendo el Compuesto cristalino (I) en el vehículo y, si es necesario, agregar sustancias amortiguadoras. Los agentes anti-oxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico ya sea solo o combinado, son agentes estabilizantes adecuados. El ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico también pueden ser empleados. Las soluciones parenterales también pueden contener conservadores, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol.

50 Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en *Remington 's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.* Las formas de dosificación farmacéutica útiles para administración de los compuestos de esta invención pueden ser ilustradas como sigue a continuación:

55 Cápsulas

Un gran número de cápsulas unitarias pueden ser preparadas llenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándares cada una con 100 mg de principio activo en polvo (es decir, el inhibidor del Factor XIa), 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

60 Cápsulas de gelatina blanda

65 Una mezcla del principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, puede ser preparada e inyectada por medio de una bomba de desplazamiento positivo en la gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas deben entonces ser lavadas y secadas.

Comprimidos

Un gran número de comprimidos pueden ser preparados por procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Los recubrimientos apropiados pueden ser aplicados para incrementar la palatabilidad o retardar la absorción.

Suspensión

Una suspensión acuosa puede ser preparada para administración oral de manera que cada 5 ml contienen 25 mg de principio activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 mg de vanilina.

Inyectable

Una composición parenteral adecuada para administración por inyección puede ser preparada agitando 1,5 % en peso del principio activo en 10 % por volumen de propilenglicol y agua. La solución es esterilizada por técnicas comúnmente usadas.

Atomizador nasal

Se prepara una solución acuosa de manera que cada 1 ml contienen 10 mg de principio activo, 1,8 mg de metilparabeno, 0,2 mg de propilparabeno y 10 mg de metilcelulosa. La solución es dispensada en viales de 1 ml.

Inhalador pulmonar

Se prepara una mezcla homogénea del principio activo en polisorbato 80 de manera que la concentración final del principio activo será 10 mg por contenedor y la concentración final del polisorbato 80 en el contenedor será 1 % en peso. La mezcla es dispensada en cada lata, las válvulas son engarzadas sobre la lata y la cantidad requerida de diclorotetrafluoroetano se agrega bajo presión.

La forma cristalina preferida del Compuesto (I) puede servir como componente (a) de esta invención y puede estar independientemente en cualquier forma de dosificación, tal como aquella descrita anteriormente, y también puede ser administrada en varias combinaciones, como se describe anteriormente. En la siguiente descripción, se entiende que el componente (b) representa uno o más agentes como se describe en el presente documento, adecuados para la terapia de combinación.

De este modo, las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden ser usadas solas o en combinación con otros agentes de diagnóstico, anticoagulantes, antiplaquetarios, fibrinolíticos, antitrombóticos, y/o profibrinolíticos. Por ejemplo, la administración adjunta de los inhibidores del Factor XIa con heparina estándar, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de trombina directos (es decir, hirudina), aspirina, antagonistas del receptor de fibrinógeno, estreptocinasa, urocinasa y/o activador del plasminógeno tisular, pueden resultar en eficacia o eficiencia antitrombótica o trombolítica mejorada. Los cristales descritos en el presente documento pueden ser administrados para tratar complicaciones tromboticas en varios animales, tales como primates, incluyendo humanos, ovejas, caballos, vacas, cerdos, perros, ratas y ratones. La inhibición del Factor XIa puede ser útil no solamente en la terapia anticoagulante de individuos que tienen condiciones tromboticas, sino también cuando la inhibición de la coagulación de la sangre puede ser requerida, tal como para prevenir la coagulación de la sangre completa almacenada y prevenir la coagulación en otras muestra biológicas para pruebas o almacenamiento. De este modo, cualquier inhibidor del Factor XIa, que incluye las formas cristalinas del Compuesto (I) como se describen en el presente documento, puede ser agregado a o puesto en contacto con cualquier medio que contiene o se sospecha de contener el Factor XIa y en el cual puede ser deseado inhibir la coagulación de la sangre.

Las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden ser usadas en combinación con cualquier agente antihipertensivo o agente regulador de lípido o colesterol, o concurrentemente en el tratamiento de restenosis, aterosclerosis o presión sanguínea alta. Algunos ejemplos de agentes que pueden ser útiles en combinación con una forma novedosa del Compuesto (I) de conformidad con la presente invención en el tratamiento de la presión sanguínea alta incluyen, por ejemplo, compuestos de las siguientes clases: beta-bloqueadores, inhibidores de ACE, antagonistas del canal de calcio y antagonistas del receptor alfa. Algunos ejemplos de agentes que pueden ser útiles en combinación con un compuesto de conformidad con la invención en el tratamiento de niveles de colesterol elevados o niveles lípidos disregulados incluyen compuestos conocidos por ser inhibidores de reductasa HMGCoA, o compuestos de la clase de fibratos.

Por consiguiente, los componentes (a) y (b) de la presente invención pueden ser formulados en conjunto, en una dosificación unitaria única (es decir, combinados en conjunto en una cápsula, comprimido, polvo, o líquido, etc.) como un producto de combinación. Cuando el componente (a) y (b) no son formulados en conjunto en una dosificación unitaria única, el componente (a) puede ser administrado al mismo tiempo como el componente (b) o en

cualquier orden; por ejemplo componente (a) de esta invención puede ser administrado primero, seguido por administración del componente (b), o puede ser administrado en el orden inverso. Si el componente (b) contiene más de un agente, estos agentes pueden ser administrados en conjunto o en cualquier orden. Cuando no se administran al mismo tiempo, preferentemente la administración del componente (a) y (b) ocurre a menos de aproximadamente una hora de separación. Preferentemente, la ruta de administración del componente (a) y (b) es oral. Aunque puede ser preferible que el componente (a) y el componente (b) ambos sean administrados por la misma ruta (es decir, por ejemplo, ambos oralmente) o la forma de dosificación, si se desea, puede cada una ser administrada por diferentes rutas (es decir, por ejemplo, un componente del producto de combinación puede ser administrado oralmente, y otro componente puede ser administrado intravenosamente) o formas de dosificación.

Los kits farmacéuticos los cuales pueden ser usados para el tratamiento de varios trastornos, y los cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende una forma novedosa del Compuesto (I) en uno o más contenedores estériles, también están dentro del ámbito de la presente invención. Los kits pueden comprender además, componentes de kit farmacéuticos convencionales los cuales serán fácilmente aparentes para aquellos expertos en la materia, una vez armados con la presente descripción. La esterilización del contenedor se puede llevar a cabo usando metodología de esterilización convencional bien conocida para aquellos expertos en la materia.

La presente invención es además descrita en los siguientes ejemplos. Todos los ejemplos son ejemplos actuales. Estos ejemplos no están siendo construidos como limitantes del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de Formas Cristalinas Únicas H.5-1 y HCl:SA-1

Medición de Rayos X en Cristales Únicos de Formas H.5-1 y HCl:SA-1

Se recolectaron datos de rayos X de cristales únicos en un difractor AXS APEX II Bruker con generador MicroStarH usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Se llevaron a cabo indexación y procesamiento de los datos de intensidad de rayos X medida con el programa informático APEX2 adecuado (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, Estados Unidos). La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en las bases de reflexiones observadas usando el paquete cristalográfico SHELXTL (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, Estados Unidos). Los parámetros atómicos derivados (factores coordinados y de temperatura) se redefinieron a través de la matriz de mínimos cuadrados. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum_w (|F_o|)^2$. R es definido como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$, mientras $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, en donde w es una función de ponderación apropiada basándose en los errores en las intensidades observadas. Se examinaron mapas de diferencia Fourier en todas las etapas de refinamiento. Se refinaron todos los átomos sin hidrógeno con parámetros de desplazamiento térmico anisotrópico. Los átomos de hidrógeno se calcularon de una geometría idealizada con longitudes y ángulos de unión estándares y refinados usando un modelo de montaje.

Preparación de Forma Cristalina Única H.5-1

Se preparó la forma cristalina H.5-1 (hemi-hidrato) agregando 3 mg del Compuesto (I) a 0,7 ml de acetato de etilo y solución de metanol (1:1). Se obtuvieron cristales en forma de prima amarillos después de un día de evaporación lenta de solución a temperatura ambiente.

Datos de la estructura cristalina:

Dimensiones de celda de unidad:

$$a = 13,6547(3) \text{ \AA}$$

$$b = 18,7590(3) \text{ \AA}$$

$$c = 24,7370(5) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

$$\text{Volumen} = 6336,3(2) \text{ \AA}^3$$

Sistema cristalino: Ortorómbico

Grupo espacial: 12(1)2(1)2(1)

Moléculas/unidad asimétrica: 1

Densidad (calculado) = 1,401 mg/m³

en donde la medición de la forma cristalina es a una temperatura de aproximadamente 23 °C.

Tabla 1

Coordenados atómicos ($\times 10^4$) y Parámetros de Desplazamiento Isotrópico Equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para Compuesto (I) H.5-1				
	x	y	z	U (equiv.)*
Cl(1)	1142(1)	8638(1)	1383(1)	89(1)
F(1)	1133(2)	7271(1)	862(1)	67(1)
O(1)	1102(2)	5533(1)	-724(1)	52(1)
O(2)	-779(1)	4373(1)	15(1)	48(1)
O(3)	-4534(2)	4606(1)	-1807(1)	62(1)
O(4)	-3952(2)	3964(2)	-2477(1)	109(1)
O(5)	3532(2)	3748(1)	1408(1)	63(1)
N(1)	1127(2)	8164(1)	-968(1)	56(1)
N(2)	1654(2)	7703(2)	-1270(1)	73(1)
N(3)	1416(3)	7825(2)	-1768(2)	91(1)
N(4)	759(3)	8363(2)	-1810(1)	97(1)
N(5)	1100(2)	5019(1)	102(1)	35(1)
N(6)	-311(2)	4095(1)	-837(1)	46(1)
N(7)	2057(2)	3304(1)	1616(1)	43(1)
N(8)	2218(2)	3810(1)	2664(1)	57(1)
C(1)	1203(2)	8493(2)	699(1)	57(1)
C(2)	1257(2)	9049(2)	342(2)	59(1)
C(3)	1267(2)	8920(2)	-203(2)	54(1)
C(4)	1218(2)	8232(2)	-398(1)	46(1)
C(5)	1210(2)	7639(1)	-54(1)	41(1)
C(6)	1193(2)	7804(2)	496(1)	49(1)
C(7)	593(3)	8565(2)	-1310(2)	81(1)
C(8)	1150(2)	6900(1)	-250(1)	42(1)
C(9)	1279(2)	6305(1)	22(1)	45(1)
C(10)	1151(2)	5598(1)	-230(1)	38(1)
C(11)	947(2)	4321(1)	-154(1)	33(1)
C(12)	1229(2)	3707(1)	214(1)	36(1)
C(13)	1543(2)	3812(1)	746(1)	35(1)
C(14)	1604(2)	4554(1)	977(1)	38(1)
C(15)	912(2)	5043(1)	686(1)	39(1)
C(16)	1171(2)	3021(1)	5(1)	50(1)
C(17)	1412(2)	2438(2)	321(1)	59(1)
C(18)	1711(2)	2537(2)	845(1)	55(1)
C(19)	1785(2)	3214(1)	1053(1)	41(1)
C(20)	-134(2)	4263(1)	-318(1)	35(1)
C(21)	-1221(2)	4098(2)	-1108(1)	42(1)
C(22)	-1223(3)	3919(2)	-1650(1)	76(1)
C(23)	-2072(3)	3948(2)	-1947(1)	78(1)
C(24)	-2943(2)	4163(2)	-1711(1)	47(1)
C(25)	-2940(2)	4313(1)	-1170(1)	40(1)
C(26)	-2096(2)	4271(1)	-864(1)	42(1)
C(27)	-3846(3)	4228(2)	-2041(1)	57(1)
C(28)	2912(2)	3605(2)	1747(1)	45(1)
C(29)	3099(2)	3770(2)	2335(1)	56(1)
C(30)	1304(2)	3112(2)	2016(1)	59(1)
C(31)	1666(3)	3151(2)	2584(1)	67(1)
C(32)	2477(4)	3923(2)	3236(1)	90(1)
O(1S)	1006(2)	5000	2500	50(1)

*U (equiv.) es definido como un tercio del rastro del tensor U^{ij} ortogonalizado.

Preparación de Forma Cristalina Única HCl:SA-1

- 5 Se preparó una forma cristalina HCl:SA-1 (sal de mono-HCl solvatada) agregando 2 mg del Compuesto (I) a 0,7 ml de metanol, 2-butanona y solución de acetato de butilo (2:1:1). Se obtuvieron cristales en forma de prisma amarillos después de un día de evaporación lenta de la solución a temperatura ambiente.

Datos de la estructura cristalina:

Dimensiones de celda de unidad:

5 a = 8,3746(2) Å
 b = 20,223(5) Å
 c = 21,3099(6) Å
 α = 90°
 β = 90°
 γ = 90°
 10

Volumen= 3609,14(16) Å³
 Sistema cristalino: Ortorómbico
 Grupo espacial: P2(1)2(1)2(1)
 15 Moléculas/unidad asimétrica: 1
 Densidad (calculado)= 1,368 mg/m³

en donde la medición de la forma cristalina es a una temperatura de aproximadamente 23 °C.

20

Tabla 2

Coordenados atómicos (x 10 ⁴) y Parámetros de Desplazamiento Isotrópico Equivalente (Å ² x10 ³) para el Compuesto (I) HCl:SA-1				
	x	y	z	U (equiv.)*
Cl(2)	4183(3)	7590(1)	7388(1)	73(1)
C(1)	5350(8)	5357(3)	-5(3)	58(2)
C(2)	5189(9)	5113(3)	606(3)	62(2)
C(3)	6122(9)	4563(3)	743(3)	62(2)
C(4)	7131(8)	4259(3)	322(4)	63(2)
C(5)	7186(9)	4508(4)	-278(4)	71(2)
C(6)	6312(9)	5055(4)	-435(3)	72(2)
C(7)	3624(12)	6026(4)	-680(4)	87(2)
C(8)	4120(11)	5408(4)	1083(3)	76(2)
C(9)	3311(10)	5137(4)	1500(4)	78(2)
C(10)	2308(8)	5511(3)	1938(3)	57(2)
C(11)	481(11)	4538(3)	1991(4)	79(2)
C(12)	-331(9)	4186(3)	2541(4)	71(2)
C(13)	-1725(8)	4599(3)	2754(3)	56(2)
C(14)	-1568(8)	5294(3)	2755(3)	51(2)
C(15)	41(8)	5604(3)	2612(3)	50(2)
C(16)	-3161(9)	4326(3)	2946(3)	59(2)
C(17)	-4444(9)	4719(4)	3106(3)	69(2)
C(18)	-4286(9)	5400(4)	3088(4)	70(2)
C(19)	-2842(8)	5689(3)	2911(3)	60(2)
C(20)	938(8)	5679(3)	3244(3)	54(2)
C(21)	971(8)	6440(3)	4151(3)	53(2)
C(22)	2064(8)	6122(3)	4526(3)	61(2)
C(23)	2282(8)	6336(4)	5147(3)	62(2)
C(24)	1416(8)	6856(3)	5378(3)	54(2)
C(25)	315(9)	7169(3)	4999(3)	64(2)
C(26)	103(9)	6969(3)	4387(3)	62(2)
C(27)	1629(9)	7122(4)	6032(3)	67(2)
C(28)	-4232(14)	3275(4)	2493(4)	101(3)
C(29)	-3869(13)	2532(4)	2464(4)	96(3)
C(30)	-2699(9)	2550(3)	3483(3)	66(2)
C(31)	-2625(9)	3285(3)	3458(3)	60(2)
C(32)	-5588(10)	2286(4)	3384(5)	102(3)
Cl(1)	8255(3)	3595(1)	563(1)	95(1)
F(1)	6062(6)	4310(2)	1340(2)	93(1)
N(1)	4510(8)	5920(3)	-180(3)	71(2)
N(2)	4579(11)	6492(3)	148(3)	96(2)
N(3)	3701(14)	6911(4)	-149(5)	123(3)
N(4)	3089(12)	6638(4)	-679(4)	116(3)
N(5)	1037(7)	5207(2)	2179(2)	58(1)
N(6)	645(7)	6263(2)	3524(2)	58(1)

N(7)	-3312(7)	3606(2)	2977(3)	60(1)
N(8)	-3972(7)	2250(3)	3097(3)	68(2)
O(1)	2620(6)	6081(2)	2096(2)	70(1)
O(2)	1744(6)	5235(2)	3465(2)	63(1)
O(3)	971(7)	7602(3)	6233(2)	91(2)
O(4)	2705(7)	6777(2)	6357(2)	81(2)
O(5)	-1867(7)	3575(2)	3864(3)	80(2)
O(1S)	8222(7)	5981(2)	1227(2)	70(1)
O(2S)	489(6)	5435(3)	69(3)	103(2)
O(3SB)	9450(30)	6486(13)	631(17)	126(8)
O(3SA)	9170(30)	6463(11)	1022(13)	136(7)
O(3SC)	9560(30)	6237(13)	140(14)	137(8)

*U (equiv.) se define como un tercio del rastro del tensor U^{ij} ortogonalizado.

Ejemplo 2

Preparación de la Forma HCl:SA-1

5 En un reactor, se disolvieron 415 g del Compuesto (I) en bruto seco en 9,0 kg de una solución de etanol 200 Proof y agua purificada (70:30). El lote se calentó a 66 °C y se filtró por pulido en otro reactor. Se usó 708 g de solución etanol/agua para enjuagar el primer reactor y se transfirió a través del filtro en el reactor que contiene la mezcla de solución. La temperatura del lote se disminuyó a 50 °C y se agregó 2,24 g del Compuesto (I) en una porción.

10 Después de 30 minutos, el lote se enfrió a 0 °C durante 4 h y se dejó envejecer a esta temperatura por 60 minutos. La temperatura del lote entonces se incrementó a 50 °C durante un periodo de 2 h y mantenida por 30 minutos adicionales. Nuevamente, la temperatura del lote entonces se redujo a 0 °C durante 4 h y se agregó 2,9 l de etanol 200 Proof al lote. La suspensión se filtró a 0 °C y la torta húmeda se lavó dos veces con 0,9 l de etanol 200 Proof. La torta húmeda se secó en un horno al vacío a 40 °C por un mínimo de 12 h y hasta que el contenido de etanol es <6,6 por ciento en peso. El material de volumen obtenido se caracterizó por análisis PXRD (GADDS-NB), DSC y TGA y los resultados se muestran en las Figuras 1, 4 y 7.

Los datos PXRD se obtienen usando un GADDS Bruker C2. La radiación fue Cu K α (40 KV, 40mA). La distancia del detector de muestra fue 15 cm. Las muestras de polvo se colocaron en capilaridades de vidrio sellado de 1mm o menor diámetro; la capilaridad se giró durante la recolección de datos. Los datos se recolectaron aproximadamente por $2 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ con un tiempo de exposición de muestra de al menos 1000 segundos. Los arcos de difracción de dos dimensiones resultantes son integrados para crear un patrón PXRD de una dimensión tradicional con un tamaño de etapa de 0,05 grados 2θ en el intervalo aproximado de 2 a 35 grados 2θ .

25 Se generaron patrones de rayos X en polvo simulado "híbrido" como se describe en la literatura (Yin. S. et al., *American Pharmaceutical Review*, 6(2):80 (2003)). Se obtuvieron parámetros de la celda a temperatura ambiente realizando un refinamiento de celda usando el programa CellRefine.xls. De entrada el programa incluye la posición 2-teta de 10 reflexiones aprox., obtenidas del patrón en polvo a temperatura ambiente experimental; los índices Miller correspondientes, *hkl*, se asignaron basándose en los datos de cristal único recolectados por un análogo isoestructural. Una estructura cristalina para la molécula de interés se generó en un proceso de dos etapas: (1) reemplazando la molécula análoga en la estructura cristalina análoga experimental con la molécula de interés. Esta etapa fija la orientación y posición de la molécula de interés en la celda de unidad del compuesto análogo; (2) insertar la molécula de interés en la celda a temperatura ambiente obtenida del PXRD experimental de la molécula de interés, como se describe anteriormente. En esta etapa, las moléculas son insertadas en una manera que retiene el tamaño y forma de la molécula y la posición de las moléculas con respecto al origen de la celda, pero, permite a las distancias intermoleculares expandirse/contraerse con la celda. Se calculó un PXRD (híbrido) nuevo (ya sea de los programas del programa informático, Alex o LatticeView) basándose en la estructura cristalina generada como se describe anteriormente.

40 DCS (Bandeja abierta)

Se realizaron experimentos DCS en un TA INSTRUMENTS® modelo Q2000, Q1000 o 2920. La muestra (aproximadamente 2-10 mg) se pesó en una charola de aluminio y se registraron exactamente a un centésimo de un miligramo, y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50ml/min. Los datos se recolectaron entre temperatura ambiente y 300 °C a velocidad de calentamiento 10 °C/min. La gráfica se realizó con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

TGA (Bandeja abierta)

50 Se realizaron experimentos TGA en un TA INSTRUMENTS® modelo Q5000, Q500 o 2950. La muestra (aproximadamente 4-30 mg) se colocó en una charola de platino previamente tarado. El peso de la muestra se midió exactamente y se registró a un centésimo de un miligramo por el instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a

100 ml/min. Los datos se recolectaron entre temperatura ambiente y 300 °C a velocidad de calentamiento 10 °C/min.

Ejemplo 3

5 Preparación de Forma H.5-1

Se disolvieron 60 g del Compuesto (I) crudo seco en 240 ml de etanol 200 Proof (4 ml/g) a temperatura ambiente. En una porción, se agregaron 13,25 ml de trietilaina (.1. equiv) y la mezcla de reacción se maduró durante un mínimo de 3 h. La solución se enfrió a 0 °C y permaneció a esta temperatura por un mínimo de 30 min. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 30 ml de etanol 200 Proof (0,5 ml/g). La torta húmeda se disolvió en 600 ml de agua purificada (10 ml/g) y se agitó por un mínimo de 30 min a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 120 ml de agua purificada (2 ml/g) y entonces 180 ml de agua purificada (3 ml/g). La torta húmeda se secó a 45 °C al vacío por un mínimo de 12 h. El cristal obtenido se inyectó para análisis adicional y los resultados se muestran en las Figuras 2, 6 y 9.

Ejemplo 4

Preparación de Forma P13

20 Una suspensión 6,8 g del Ejemplo 1 en 33 ml de metanol (4,9 mg/g) y 102 ml de diclorometano (15 ml/g) se calentó a 40 °C y llegó a ser una solución homogénea. La destilación atmosférica con adición de volumen constante de diclorometano (136 ml) se realizó durante la siguiente hora con temperatura de lote mantenida a 40 °C. Los lotes se enfriaron a 15 °C, y se inició un intercambio de disolvente de solución de diclorometano/metanol a acetato de etilo a volumen constante bajo presión reducida (150 mmHg). La temperatura de lote se elevó a 37 °C, se usaron 400 ml de acetato de etilo para completar el intercambio de disolvente con un resto de 136 ml de acetato de etilo en el reactor. El lote se enfrió a 20 °C para dejarse envejecer por 12 h. La suspensión se filtró y la torta húmeda resultante se secó a 50 °C bajo presión reducida por 6 h. El material seco se sometió a Resonancia Magnética Nuclear en Estado Sólido, PXRD (SSRMN) y los resultados se muestran en las Figuras 3, 5, 8, 10 y 11.

30 Se realizaron experimentos RMN en estado sólido del giro de ángulo mágico de polarización cruzada de carbono (CPMAS) en un instrumento Bruker AV III que opera a una frecuencia de protón de 400,1 MHz. Las muestras sólidas se hacen girar a 13 KHz en un rotor de ZrO₂ de 4 mm. El tiempo de contacto fue 3 milisegundos y se elevó en el canal de protón de 50 a 100 % (Bennett, A.E. et al., *J. Chem. Phys.*, 103:6951 (1995); Metz, G. et al., *J. Magn. Reson. A*, 110:219-227 (1994)). El retraso de relajación se mantuvo a 20 segundos, se aplicó el desacoplamiento de protón usando una secuencia TPPM con un pulso de 4 microsegundos (banda amplia nominal 62,5 KHz). La anchura de barrido espectral fue 300 ppm centrado a 100 ppm. Los puntos de datos 4096 se adquirieron y relleno cero a 8192 antes de apodización con ampliación de línea a 20 Hz. Normalmente se coagregaron retrasos de inducción libre 2096. Los espectros se referenciaron indirectamente a TMS usando ácido 3-metilglutámico (Barich, D. et al., *Solid State Nuc. Mag. Res.*, 30:125-129 (2006)). Aproximadamente 70 mg de muestra se usaron para cada experimento.

40 Se condujeron experimentos de RMN en estado sólido de giro de ángulo mágico de flúor (MAS, por sus siglas en inglés) y en estado sólido de giro de ángulo mágico de polarización cruzada (CPMAS, por sus siglas en inglés) en un instrumento Bruker AV III que opera a una frecuencia de protón de 400,1 MHz. Las muestras sólidas se hacen girar a 11, 12 y 13 KHz en un rotor ZrO₂ de 4 mm. Se reportaron datos recolectados a 13KHz. El retraso de relajación se mantuvo a 30 segundos por los experimentos MAS y 5 segundos para el CPMAS. Se aplicó el desacoplamiento de protón a los experimentos CPMAS usando una secuencia TPPM con un pulso de 4 microsegundos (amplitud de banda nominal 62,5 KHz). La amplitud de barrido nominal fue 500 ppm centrado a -100 ppm. Los puntos de datos 4096 se adquirieron y relleno cero a 8192 antes de apodización con amplitud de línea a 20 Hz. Normalmente, se recubrieron 256 retrasos de inducción libre. Los espectros son referenciados indirectamente a CCl₃F usando PTFE (a -122 ppm).

55 Se prepararon varias formas cristalinas del Compuesto (I) y sus solvatos, y sus posiciones de picos característicos se tabularon en la Tabla 3. Los datos de celda de unidad y otras propiedades para estos ejemplos se tabularon en las Tablas 4-6. Los parámetros de celda de unidad se obtuvieron de análisis cristalográfico de rayos X de cristal único. Una cuenta detallada de celdas de unidad se puede encontrar en el Capítulo 3 de Stout et al., *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillian (1968).

Tabla 3

Caracterización de las Posiciones de Picos de Difracción (grados 2θ ± 0,1) @ RT, basándose en Patrón de Calidad Alta Recolectado con un Difractómetro (CuKα) con una Capilaridad de Giro con 2θ Calibrado con un NIST diferente al Estándar Adecuado		
HCl:SA-1	Base libre H.5-1	Base libre P13
6,0	5,9	8,4
8,3	7,2	8,9
8,7	12,0	12,7

ES 2 668 318 T3

12,3	15,7	17,9
16,2	17,2	
16,7	18,9	
17,5	20,3	
19,9	24,2	
20,4	26,1	

Tabla 4

Parámetros de Celda para Cristal Único (Entrada) e Híbrido (Refinado) para la Forma HCl:SA-1		
Párametro de celda	Entrada	Refinado
a (Å)	8,3746	8,2562
b(Å)	20,2236	20,2918
c(Å)	21,3099	21,2423
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
Volume (Å ³)	3609,14	3558,77

Tabla 5

Desvíos químicos de carbono (referencia a TMS externo) para P13	
n.º	(ppm)
1	23,8
2	24,8
3	41,1
4	43,0
5	45,1
6	45,9
7	48,5
8	49,0
9	51,0
10	52,4
11	56,8
12	57,6
13	58,6
14	61,7
15	118,1
16	121,7
17	122,0
18	122,5
19	123,0
20	124,2
21	126,1
22	127,1
23	127,9
24	129,0
25	129,9
26	130,5
27	130,6
28	131,8
29	132,6
30	133,3
31	135,0
32	139,9
33	140,4
34	143,6
35	146,1
36	147,3
37	156,6
38	157,9
39	159,2
40	160,4

ES 2 668 318 T3

41	165,7
42	166,3
43	168,7
44	169,7
45	171,4

Tabla 6

Desvío químicos de F-19 (referenciado a CCl ₃ F externo) para P13	
n.º	(ppm)
1	-109,8
2	-106,3

REIVINDICACIONES

1. Forma HCl:SA-1 (sal mono-HCl solvatada) del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más de los valores 2θ (CuK α λ = 1,5418 Å): 6,0, 8,3, 8,7, 12,3, 16,2, 16,7, 17,5, 19,9 y 20,4.

2. Forma HCl:SA-1 (sal mono-HCl solvatada) del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, que se **caracteriza por** parámetros de celda unitarios iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

a = 8,3746(2) Å
 b = 20,2236(5) Å
 c = 21,3099(6) Å
 α = 90°
 β = 90°
 γ = 90°

Grupo de espacio: P2(1)2(1)2(1)
 Moléculas/unidad asimétrica: 1

en donde la medición de la forma cristalina está a una temperatura de 23 °C.

3. Forma HCl:SA-1 de acuerdo con la reivindicación 2, que se **caracteriza por** las coordenadas atómicas fraccionarias que se enumeran a continuación, en donde U (equiv.) se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado:

	x (x 10 ⁴)	y (x 10 ⁴)	z (x 10 ⁴)	U(equiv.) 10 ³	(Å ² x 10 ³)
Cl(2)	4183(3)	7590(1)	7388(1)	73(1)	
C(1)	5350(8)	5357(3)	-5(3)	58(2)	
C(2)	5189(9)	5113(3)	606(3)	62(2)	
C(3)	6122(9)	4563(3)	743(3)	62(2)	
C(4)	7131(8)	4259(3)	322(4)	63(2)	
C(5)	7186(9)	4508(4)	-278(4)	71(2)	
C(6)	6312(9)	5055(4)	-435(3)	72(2)	
C(7)	3624(12)	6026(4)	-680(4)	87(2)	
C(8)	4120(11)	5408(4)	1083(3)	76(2)	
C(9)	3311(10)	5137(4)	1500(4)	78(2)	
C(10)	2308(8)	5511(3)	1938(3)	57(2)	
C(11)	481(11)	4538(3)	1991(4)	79(2)	
C(12)	-331(9)	4186(3)	2541(4)	71(2)	
C(13)	-1725(8)	4599(3)	2754(3)	56(2)	
C(14)	-1568(8)	5294(3)	2755(3)	51(2)	
C(15)	41(8)	5604(3)	2612(3)	50(2)	
C(16)	-3161(9)	4326(3)	2946(3)	59(2)	
C(17)	-4444(9)	4719(4)	3106(3)	69(2)	
C(18)	-4286(9)	5400(4)	3088(4)	70(2)	
C(19)	-2842(8)	5689(3)	2911(3)	60(2)	
C(20)	938(8)	5679(3)	3244(3)	54(2)	
C(21)	971(8)	6440(3)	4151(3)	53(2)	
C(22)	2064(8)	6122(3)	4526(3)	61(2)	
C(23)	2282(8)	6336(4)	5147(3)	62(2)	
C(24)	1416(8)	6856(3)	5378(3)	54(2)	
C(25)	315(9)	7169(3)	4999(3)	64(2)	
C(26)	103(9)	6969(3)	4387(3)	62(2)	
C(27)	1629(9)	7122(4)	6032(3)	67(2)	
C(28)	-4232(14)	3275(4)	2493(4)	101(3)	
C(29)	-3869(13)	2532(4)	2464(4)	96(3)	
C(30)	-2699(9)	2550(3)	3483(3)	66(2)	
C(31)	-2625(9)	3285(3)	3458(3)	60(2)	
C(32)	-5588(10)	2286(4)	3384(5)	102(3)	

Cl(1)	8255(3)	3595(1)	563(1)	95(1)
F(1)	6062(6)	4310(2)	1340(2)	93(1)
N(1)	4510(8)	5920(3)	-180(3)	71(2)
N(2)	4579(11)	6492(3)	148(3)	96(2)
N(3)	3701(14)	6911(4)	-149(5)	123(3)
N(4)	3089(12)	6638(4)	-679(4)	116(3)
N(5)	1037(7)	5207(2)	2179(2)	58(1)
N(6)	645(7)	6263(2)	3524(2)	58(1)
N(7)	-3312(7)	3606(2)	2977(3)	60(1)
N(8)	-3972(7)	2250(3)	3097(3)	68(2)
O(1)	2620(6)	6081(2)	2096(2)	70(1)
O(2)	1744(6)	5235(2)	3465(2)	63(1)
O(3)	971(7)	7602(3)	6233(2)	91(2)
O(4)	2705(7)	6777(2)	6357(2)	81(2)
O(5)	-1867(7)	3575(2)	3864(3)	80(2)
O(1S)	8222(7)	5981(2)	1227(2)	70(1)
O(2S)	489(6)	5435(3)	69(3)	103(2)
O(3SB)	9450(30)	6486(13)	631(17)	126(8)
O(3SA)	9170(30)	6463(11)	1022(13)	136(7)
O(3SC)	9560(30)	6237(13)	140(14)	137(8)

4. Forma HCl:SA-1 (sal mono-HCl solvatada) del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, que se **caracteriza por** los parámetros de celda unitaria como se detalla a continuación:

5

Parámetro de celda	Entrada	Refinado
a (Å)	8,3746	8,2562
b(Å)	20,2236	20,2918
c(Å)	21,3099	21,2423
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
Volume (Å ³)	3609,14	3558,77

5. Forma H.5-1 (hemi-hidrato) del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro a más valores 2θ (CuK α λ = 1,5418 Å): 5,9, 7,2, 12,0, 15,7, 17,2, 18,9, 20,3, 24,2 y 26,1.

10

6. Forma H.5-1 (hemi-hidrato) del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino de acuerdo con la reivindicación 5, que se **caracteriza por** parámetros de celda unitarios iguales a los siguientes:

15

Dimensiones de la celda:

$$a = 13,6547(3) \text{ \AA}$$

$$b = 18,7590(3) \text{ \AA}$$

$$c = 24,7370(5) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

20

Grupo de espacio: I2(1)2(1)2(1)

Moléculas/unidad asimétrica: 1

Densidad (calculada): 1,401 mg/m³

25

en donde la medición de la forma cristalina es a una temperatura de 23 °C.

30

7. Forma H.5-1 de acuerdo con la reivindicación 6, que se caracteriza por las coordenadas atómicas fraccionarias que se enumeran a continuación, en donde U (equiv.) se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x (x 10 ⁴)	y (x 10 ⁴)	z (x 10 ⁴)	U(equiv.) 10 ³	(Å ² x
Cl(1)	1142(1)	8638(1)	1383(1)	89(1)	
F(1)	1133(2)	7271(1)	862(1)	67(1)	
O(1)	1102(2)	5533(1)	-724(1)	52(1)	
O(2)	-779(1)	4373(1)	15(1)	48(1)	
O(3)	-4534(2)	4606(1)	-1807(1)	62(1)	
O(4)	-3952(2)	3964(2)	-2477(1)	109(1)	
O(5)	3532(2)	3748(1)	1408(1)	63(1)	
N(1)	1127(2)	8164(1)	-968(1)	56(1)	
N(2)	1654(2)	7703(2)	-1270(1)	73(1)	
N(3)	1416(3)	7825(2)	-1768(2)	91(1)	
N(4)	759(3)	8363(2)	-1810(1)	97(1)	
N(5)	1100(2)	5019(1)	102(1)	35(1)	
N(6)	-311(2)	4095(1)	-837(1)	46(1)	
N(7)	2057(2)	3304(1)	1616(1)	43(1)	
N(8)	2218(2)	3810(1)	2664(1)	57(1)	
C(1)	1203(2)	8493(2)	699(1)	57(1)	
C(2)	1257(2)	9049(2)	342(2)	59(1)	
C(3)	1267(2)	8920(2)	-203(2)	54(1)	
C(4)	1218(2)	8232(2)	-398(1)	46(1)	
C(5)	1210(2)	7639(1)	-54(1)	41(1)	
C(6)	1193(2)	7804(2)	496(1)	49(1)	
C(7)	593(3)	8565(2)	-1310(2)	81(1)	
C(8)	1150(2)	6900(1)	-250(1)	42(1)	
C(9)	1279(2)	6305(1)	22(1)	45(1)	
C(10)	1151(2)	5598(1)	-230(1)	38(1)	
C(11)	947(2)	4321(1)	-154(1)	33(1)	
C(12)	1229(2)	3707(1)	214(1)	36(1)	
C(13)	1543(2)	3812(1)	746(1)	35(1)	
C(14)	1604(2)	4554(1)	977(1)	38(1)	
C(15)	912(2)	5043(1)	686(1)	39(1)	
C(16)	1171(2)	3021(1)	5(1)	50(1)	
C(17)	1412(2)	2438(2)	321(1)	59(1)	
C(18)	1711(2)	2537(2)	845(1)	55(1)	
C(19)	1785(2)	3214(1)	1053(1)	41(1)	
C(20)	-134(2)	4263(1)	-318(1)	35(1)	
C(21)	-1221(2)	4098(2)	-1108(1)	42(1)	
C(22)	-1223(3)	3919(2)	-1650(1)	76(1)	
C(23)	-2072(3)	3948(2)	-1947(1)	78(1)	
C(24)	-2943(2)	4163(2)	-1711(1)	47(1)	
C(25)	-2940(2)	4313(1)	-1170(1)	40(1)	
C(26)	-2096(2)	4271(1)	-864(1)	42(1)	
C(27)	-3846(3)	4228(2)	-2041(1)	57(1)	
C(28)	2912(2)	3605(2)	1747(1)	45(1)	
C(29)	3099(2)	3770(2)	2335(1)	56(1)	
C(30)	1304(2)	3112(2)	2016(1)	59(1)	
C(31)	1666(3)	3151(2)	2584(1)	67(1)	
C(32)	2477(4)	3923(2)	3236(1)	90(1)	
O(1S)	1006(2)	5000	2500	50(1)	

8. Forma P13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloi)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino, que se caracteriza por un patrón de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2θ (CuKα λ= 1,5418 Å): 8,4, 8,9, 12,7 y 17,9.
9. La forma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 8, que una pureza superior al 90 por ciento.
10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma H.5-1 (hemihidrato) cristalina del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloi)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico y un vehículo farmacéuticamente aceptable; o que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma P13 cristalina del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloi)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico y

un vehículo farmacéuticamente aceptable; o que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma HCl:SA-1 cristalina (sal mono-HCl solvatada) del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloi)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 11. Forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una composición de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

10 12. Forma cristalina o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.

15 13. Forma cristalina o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas protésicas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) stents, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis o (f) otros procedimientos en los que la
20 sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

25 14. Un proceso para preparar formas cristalinas del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloi)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico (Compuesto (I)), que comprende una etapa de la suspensión del Compuesto (I) en un disolvente seleccionado de: acetona, metanol, etanol, CH₂Cl₂, DMF, NMP, MEK, 2-BuOH, IPA, IpoAc, MTBE, EtOAc y BuOAc.

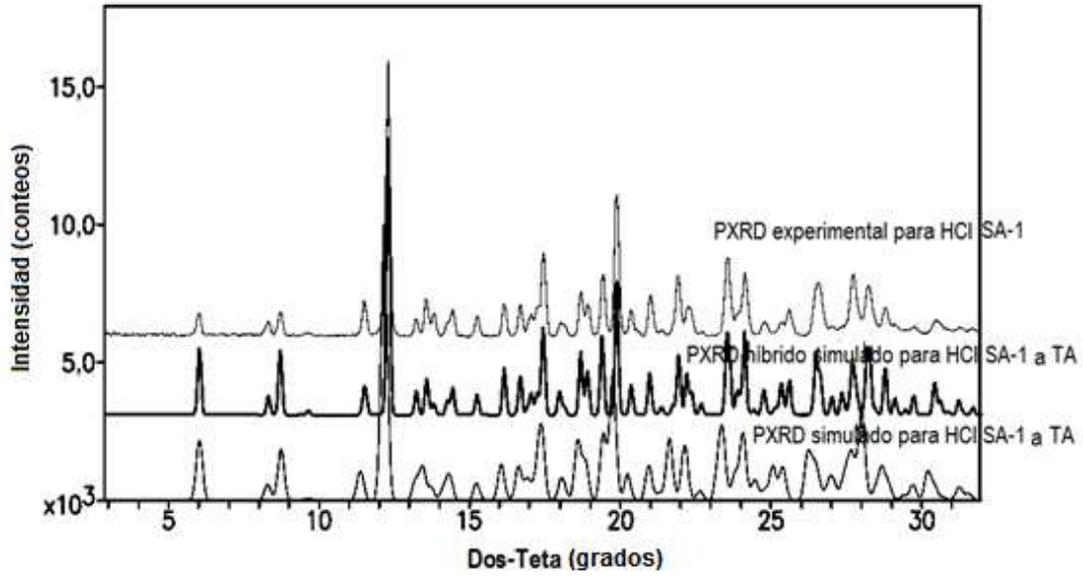


FIG. 1

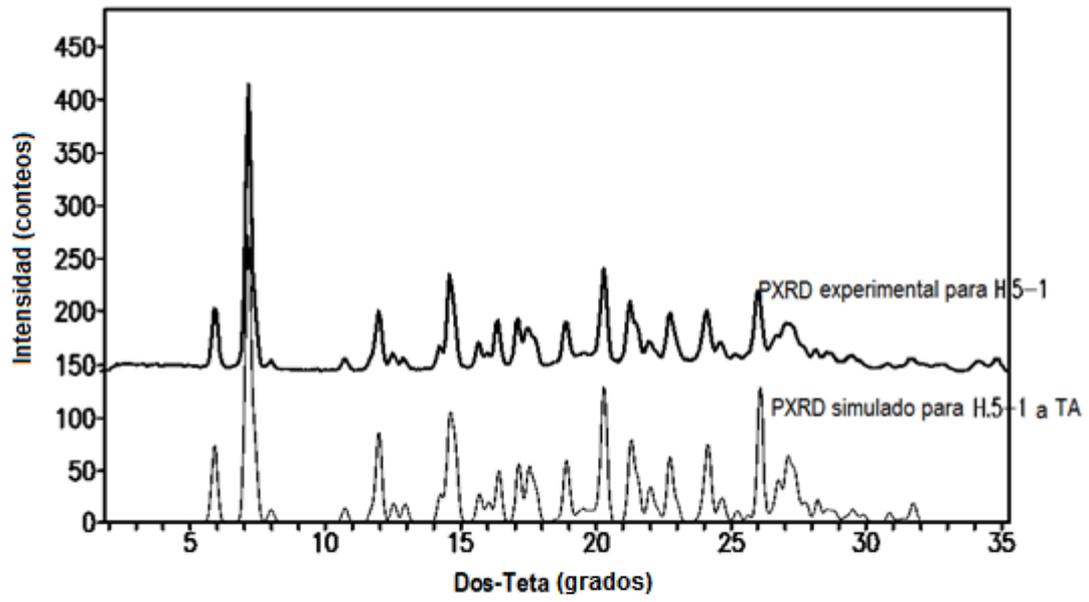


FIG. 2

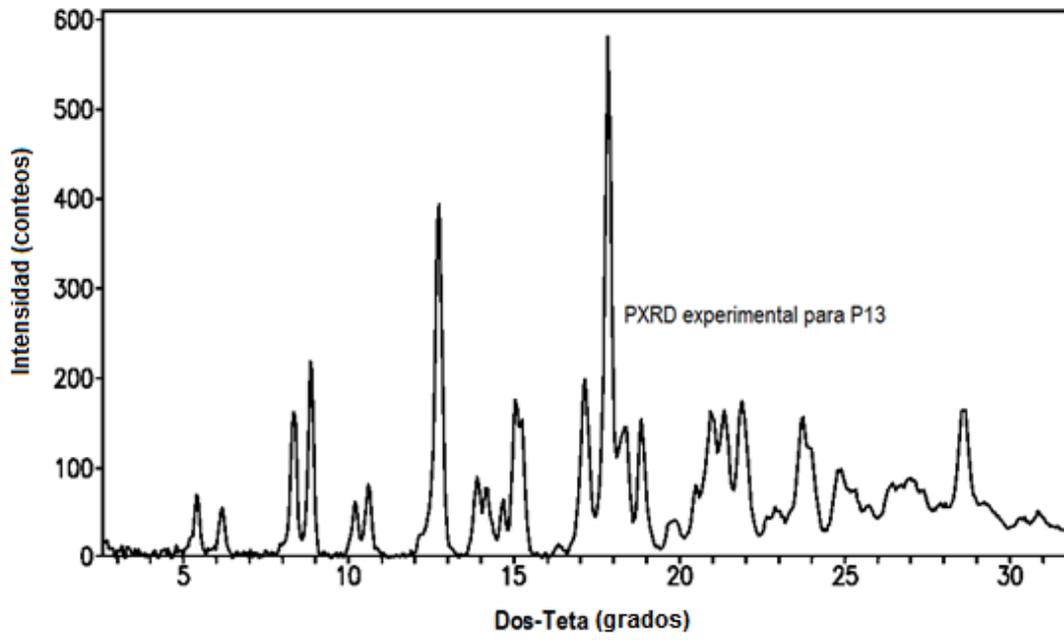


FIG. 3

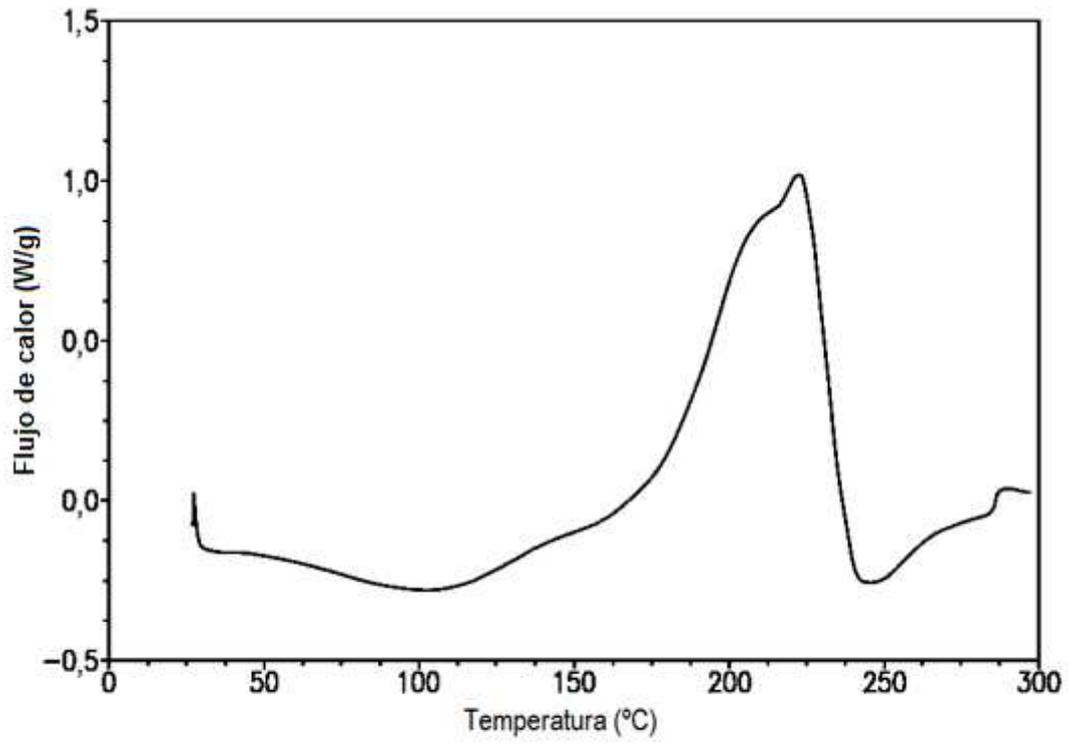


FIG. 4

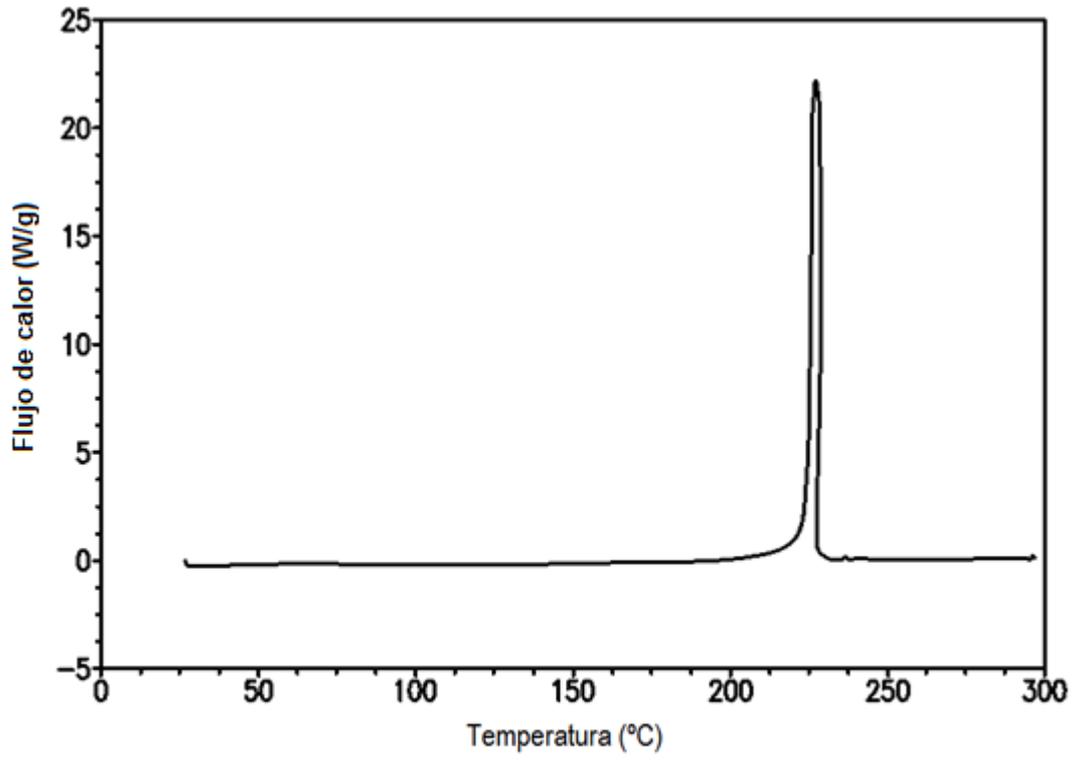


FIG. 5

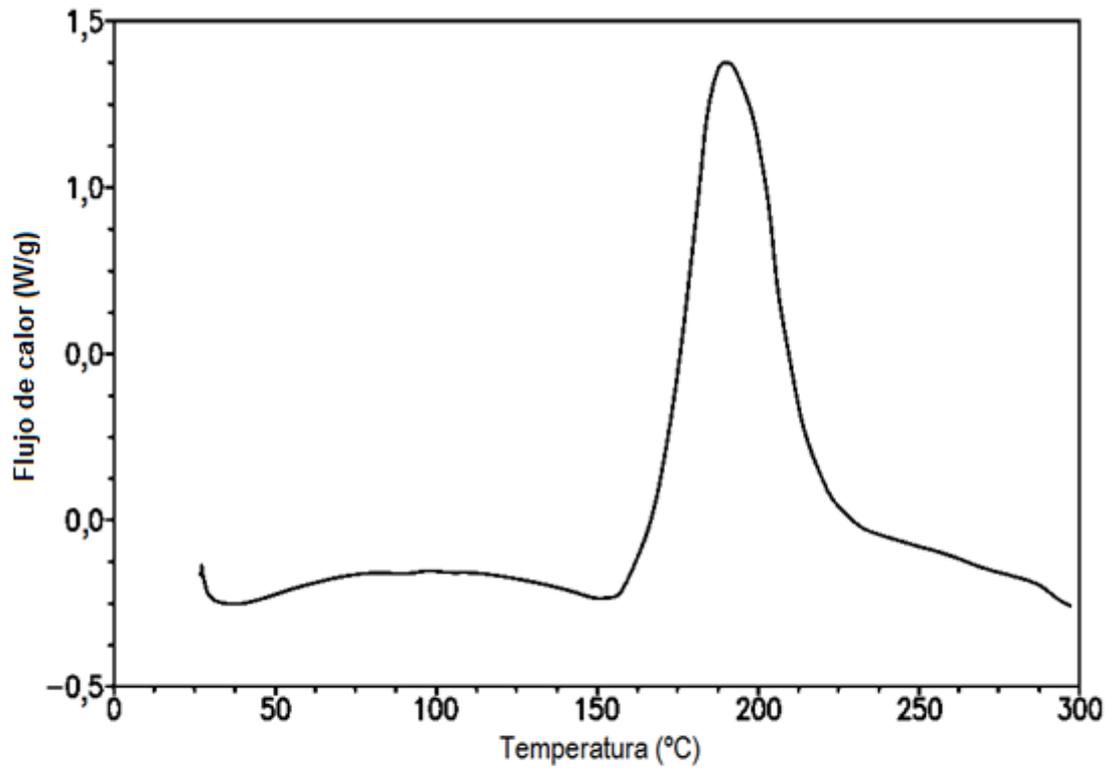


FIG. 6

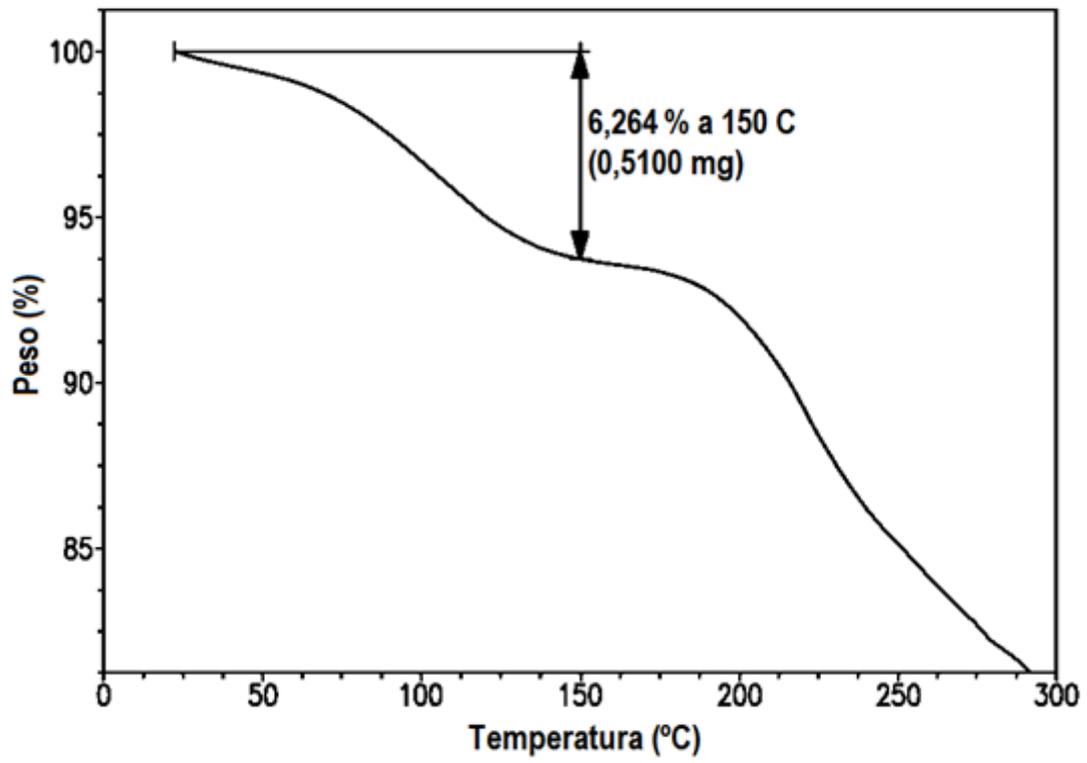


FIG. 7

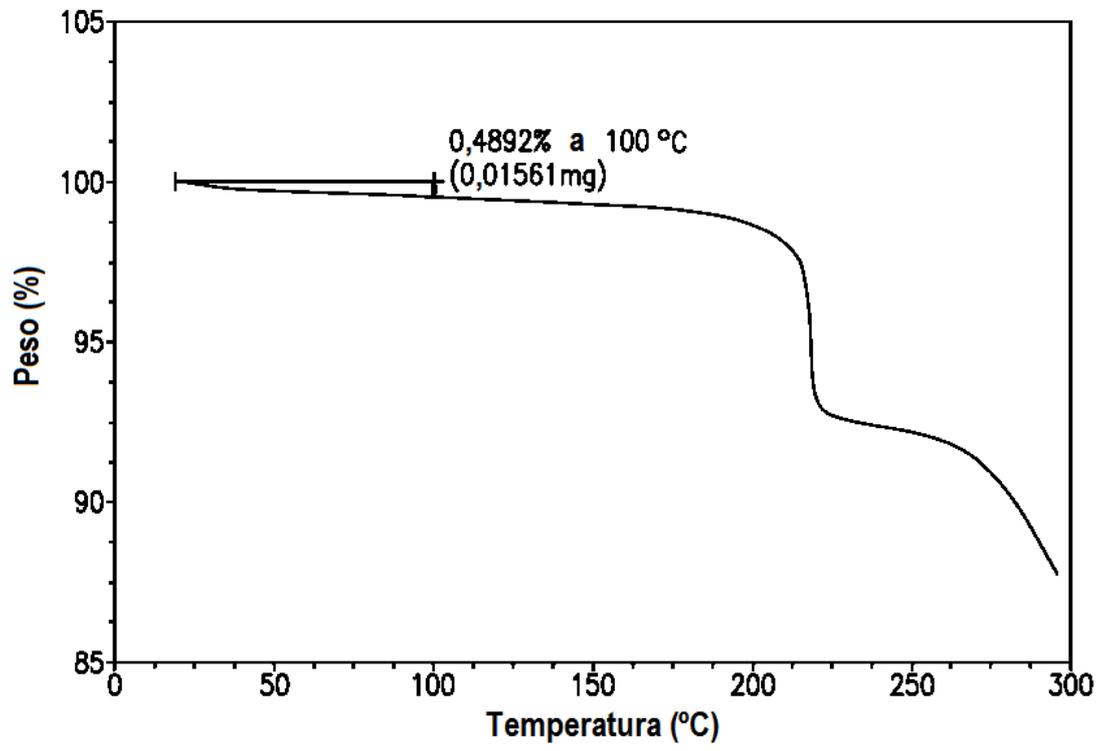


FIG. 8

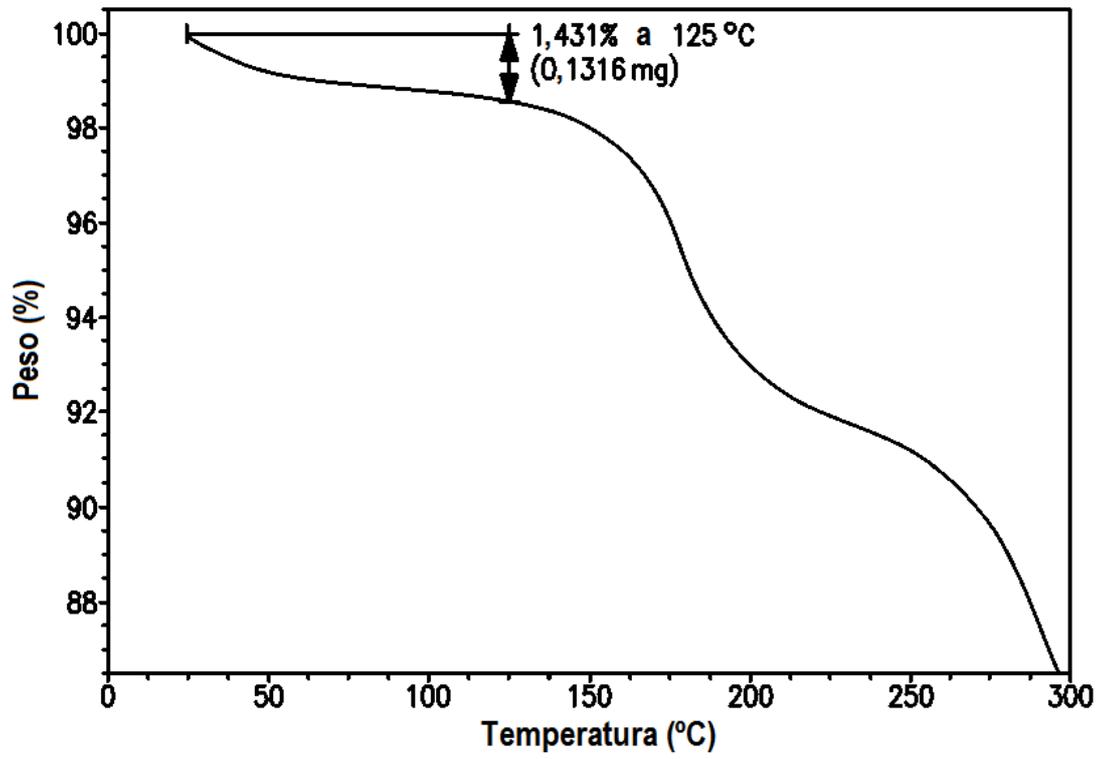


FIG. 9

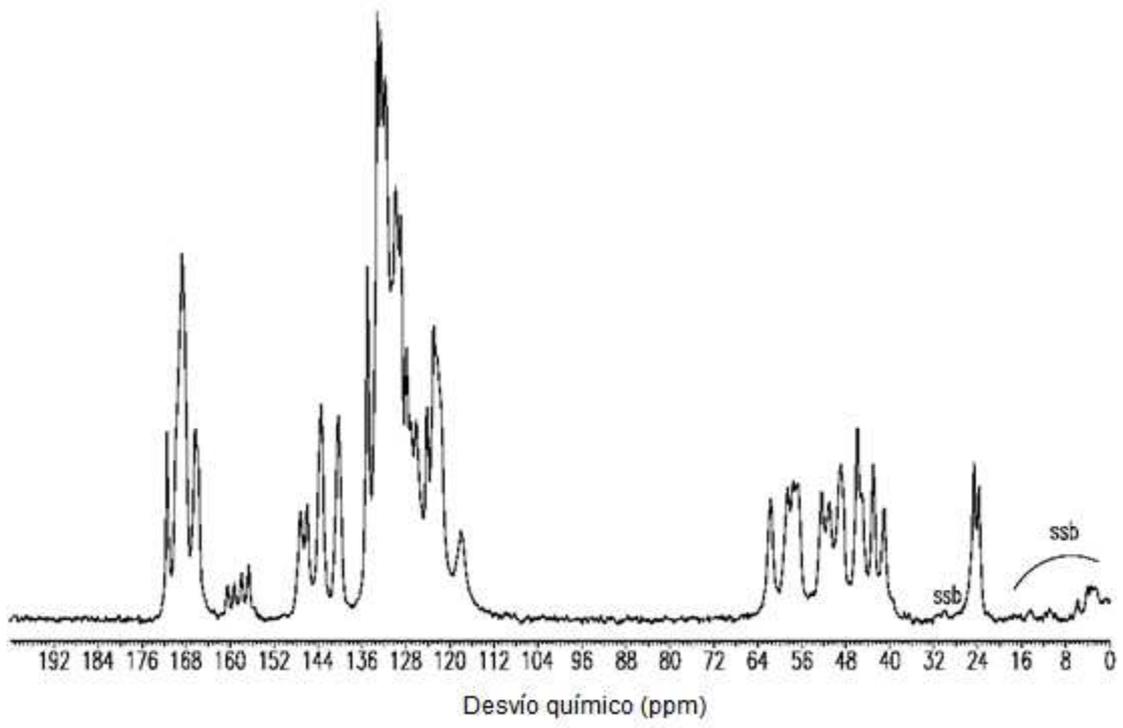


FIG. 10

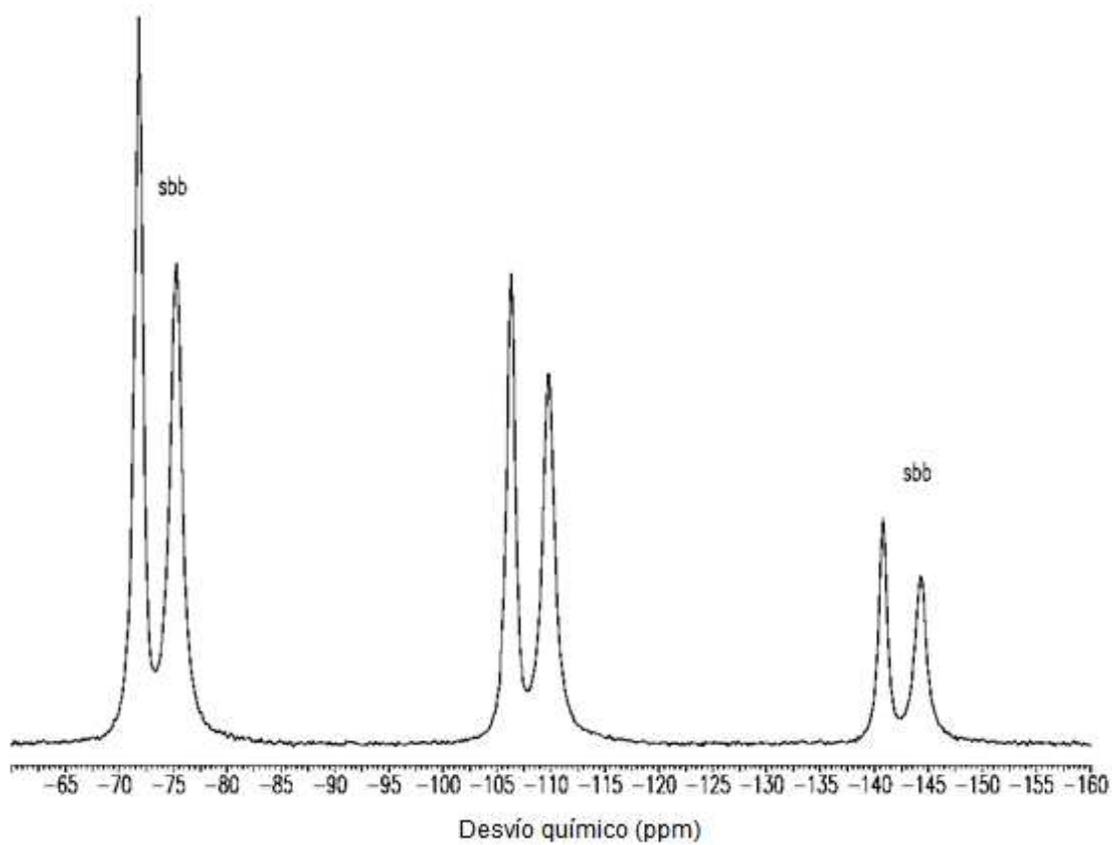


FIG. 11