

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 563**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2012 PCT/EP2012/067027**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13030374**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2012 E 12756693 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 2751094**

54 Título: **Forma cristalina novedosa**

30 Prioridad:

**01.09.2011 US 201161530104 P**

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

**18.10.2018**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**LEE, MEI-YIN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 686 563 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

Forma cristalina novedosa

La presente invención se refiere a una forma cristalina novedosa del compuesto inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> *N*-[1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il]-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida (también denominado en el presente documento rilapladib), a formulaciones farmacéuticas que comprenden esta forma cristalina, a su uso en terapia y a procedimientos para prepararla.

## Antecedentes de la invención

El compuesto rilapladib se describe y se ejemplifica, por ejemplo, en la publicación PCT WO02/30904A1, publicada el 18 de abril de 2002 y sus homólogos mundiales. Los compuestos dados a conocer en esta solicitud, incluyendo rilapladib, son inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub> y como tales, se espera usarlos en terapia en trastornos mediados por actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> tal como los trastornos dados a conocer en la misma. Por ejemplo, tales enfermedades pueden asociarse con implicación aumentada de monocitos, macrófagos o linfocitos, con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados, con oxidación de lípidos junto con actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, o con disfunción endotelial. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, estados inflamatorios del cerebro tales como enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, septicemia, inflamación aguda, inflamación crónica y psoriasis. En la técnica se han descrito otros trastornos asociados con actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>. El rilapladib está actualmente en un estudio clínico de fase 2 en relación con el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Véase, por ejemplo, ClinicalTrials.gov, estudio NCT01428453.

Antes de la presente invención, se habían reconocido dos formas de rilapladib. Se había identificado una forma cristalina de rilapladib y en aras de identificación se había denominado "forma 1". Otra forma, denominada "forma 2" en aras de identificación, no está tan bien definida. Sin pretender limitarse, se piensa que la forma 2 es una entidad de canal que puede incorporar una variedad de disolventes. Aunque son similares en general y están claramente relacionadas, las caracterizaciones de estado sólido tales como XRPD y otras pueden variar para productos denominados "forma 2" según la composición de disolvente.

El ejemplo 5 del documento WO02/30904A1 en relación con una preparación de rilapladib no describe la forma cristalina resultante y en particular no describe la nueva forma cristalina según la presente invención. Se ha encontrado que la muestra preparada según el ejemplo 5 mediante XRPD y espectroscopía de Raman comprende la forma 1 y la forma de rilapladib, sin pruebas dentro de los límites de detección de la forma novedosa según la presente invención.

En el transcurso de varios experimentos, se ha descubierto ahora inesperadamente que el rilapladib puede prepararse como una forma cristalina nueva y ventajosa que en aras de identificación se denomina en el presente documento "forma 3".

## Breve resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un patrón de XRPD que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en las posiciones de 6,2, 7,6, 9,1, 11,2 y 14,3,  $\pm 0,1$  grados cada una.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un patrón de XRPD que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en las posiciones de 6,2, 7,6, 9,1, 11,2, 11,7, 12,4, 13,1, 14,0, 14,3, 14,9, 15,3, 16,5, 16,8, 17,5, 17,8, 18,5, 18,9, 19,3, 20,0, 20,6, 21,1 y 22,1,  $\pm 0,1$  grados cada una.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro de Raman que comprende picos al menos en las posiciones de 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623 y 3075, cada  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ .

Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro de Raman que comprende picos al menos en las posiciones de 3075, 2952, 1623, 1611, 1576, 1528, 1467, 1336, 1288, 1179, 1155, 808 y 103, cada  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ .

Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro de Raman que comprende picos al menos en las posiciones de 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952 y 3075, cada  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ .

En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por un punto de fusión de desde 165°C hasta 185°C, por ejemplo, desde 170°C hasta 180°C.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por un

espectro de absorción de IR (por ejemplo, ATR-IR), que comprende picos al menos en aproximadamente los números de ondas 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708 y 693, cada  $\pm 1$  números de ondas.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por uno o más de (es decir, al menos uno de) los patrones de XRPD mencionados anteriormente y uno o más de los espectros de Raman mencionados anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por uno o más de los patrones de XRPD mencionados anteriormente, uno o más de los espectros de Raman mencionados anteriormente, y uno o más de los puntos de fusión mencionados anteriormente.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por uno o más de los patrones de XRPD mencionados anteriormente, uno o más de los espectros de Raman mencionados anteriormente, uno o más de los puntos de fusión mencionados anteriormente, y uno o más de los espectros de IR mencionados anteriormente.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por al menos dos propiedades, seleccionadas de un patrón de XRPD, un espectro de Raman, un punto de fusión y un espectro de IR, en el que esas propiedades son tal como se definen según una cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente.

20 Como otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una o más de las formas cristalinas de rilapladib mencionadas anteriormente, denominada en el presente documento forma 3, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además otra forma de rilapladib.

En otros aspectos, la presente invención proporciona: la forma 3 de rilapladib para su uso en terapia; y el uso de la forma 3 de rilapladib en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por Lp-PLA<sub>2</sub>.

25 Como otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma 3 de rilapladib.

Otros aspectos de la invención serán evidentes a la luz de la presente divulgación.

### Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Un ejemplo de un patrón de XRPD de la forma 3 de rilapladib según la presente invención.

Figura 2. Un ejemplo de un espectro de Raman de la forma 3 de rilapladib según la presente invención.

30 Figura 3. Un ejemplo comparativo de un patrón de XRPD de la forma 1 de rilapladib.

Figura 4. Un ejemplo comparativo de un espectro de Raman de la forma 1 de rilapladib.

Figura 5. Un ejemplo comparativo de un patrón de XRPD de la forma 2 de rilapladib.

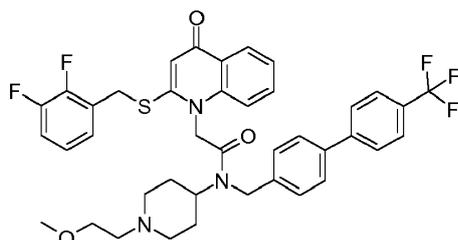
Figura 6. Un ejemplo comparativo de un espectro de Raman de la forma 2 de rilapladib.

35 Figura 7. Un ejemplo de un espectro de absorción de ATR-IR de la forma 3 de rilapladib según la presente invención.

Figura 8. Un ejemplo comparativo de un espectro de absorción de ATR-IR de la forma 1 de rilapladib.

### Descripción detallada de la invención

Se dan a conocer el compuesto *N*-[1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il]-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



40 y métodos de prepararlo y usarlo, por ejemplo, en la publicación PCT WO02/30904. El compuesto se conoce

alternativamente como 2-[2-[(2,3-difluorofenil)metilsulfanil]-4-oxoquinolin-1-il]-N-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]acetamida (denominación IUPAC) y como rilapladib (denominación USAN).

- 5 La presente invención proporciona una forma cristalina novedosa de rilapladib, "forma 3", que presenta una o más propiedades farmacéuticas ventajosas u otras ventajas con respecto a otras formas de rilapladib (por ejemplo, forma 1). Por ejemplo, la forma 3 de rilapladib es más termodinámicamente estable que la forma 1 y la forma 2. Por tanto, la forma 3 de rilapladib es más adecuada para la fabricación a escala aumentada y a gran escala asociada con productos farmacéuticos y reduce el riesgo de conversión en otra forma durante la fabricación, almacenamiento o uso. Además de tener buena estabilidad, la forma 3 de rilapladib puede obtenerse con buen rendimiento y con uso de energía reducido. La forma 3 de rilapladib también presenta muy buena estabilidad química.
- 10 Las formas de rilapladib, incluyendo forma 3 de la presente invención, pueden caracterizarse y diferenciarse usando varias técnicas analíticas convencionales, incluyendo pero sin limitarse a patrones de difracción en polvo de rayos X (XRPD), espectros de Raman, espectros de absorción de infrarrojos (IR) y punto de fusión.
- 15 En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un patrón de XRPD que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en las posiciones de 6,2, 7,6, 9,1, 11,2 y 14,3 grados ( $\pm 0,1$  grados con respecto a cada uno de los picos particulares anteriores).
- En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un patrón de XRPD que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en las posiciones de 6,2, 7,6, 9,1, 11,2, 11,7, 12,4, 13,1, 14,0, 14,3, 14,9, 15,3, 16,5, 16,8, 17,5, 17,8, 18,5, 18,9, 19,3, 20,0, 20,6, 21,1 y 22,1 grados ( $\pm 0,1$  grados con respecto a cada uno de los picos particulares anteriores).
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro de Raman que comprende picos al menos en las posiciones de 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623 y  $3075\text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1\text{ cm}^{-1}$  con respecto a cada uno de los picos particulares anteriores).
- En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro de Raman que comprende picos significativos al menos en las posiciones de 3075, 2952, 1623, 1611, 1576, 1528, 1467, 1336, 1288, 1179, 1155, 808 y  $103\text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1\text{ cm}^{-1}$  con respecto a cada uno de los picos particulares anteriores).
- 25 En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro de Raman que comprende picos al menos en las posiciones de 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952 y  $3075\text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1\text{ cm}^{-1}$  con respecto a cada uno de los picos particulares anteriores).
- 30 En otra realización, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por uno o más de (es decir, al menos uno de) los patrones de XRPD mencionados anteriormente y uno o más de los espectros de Raman mencionados anteriormente.
- 35 En otra realización, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por un punto de fusión de desde  $165^{\circ}\text{C}$  hasta  $185^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo, de  $168$  a  $182^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo, desde  $170^{\circ}\text{C}$  hasta  $180^{\circ}\text{C}$ .
- En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por uno o más de los patrones de XRPD mencionados anteriormente, uno o más de los espectros de Raman mencionados anteriormente, y uno o más de los puntos de fusión mencionados anteriormente.
- 40 En otra realización, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por espectro de absorción de infrarrojos (IR) (por ejemplo, ATR-IR) sustancialmente según la figura 7.
- Como otra realización, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por un espectro de absorción de IR (por ejemplo, ATR-IR), que comprende picos significativos al menos en los números de ondas 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708 y 693 ( $\pm 1$  números de ondas con respecto a cada uno de los números de ondas particulares anteriores).
- 45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizada por uno o más de los patrones de XRPD mencionados anteriormente, uno o más de los espectros de Raman mencionados anteriormente, uno o más de los puntos de fusión mencionados anteriormente, y uno o más de los espectros de absorción de IR mencionados anteriormente.
- 50 Tal como se usa en el presente documento, la "forma 3 de rilapladib" o "rilapladib en forma 3" se refiere a rilapladib cristalino caracterizado por al menos uno de los patrones de XRPD mencionados anteriormente y/o al menos uno de los espectros de Raman mencionados anteriormente y/o al menos uno de los puntos de fusión mencionados anteriormente y/o al menos uno de los espectros de infrarrojos mencionados anteriormente.
- En algunas realizaciones, la forma 3 de rilapladib se caracteriza por al menos dos propiedades seleccionadas de un

patrón de XRPD, un espectro de Raman, un punto de fusión y un espectro de absorción de IR, en el que esas propiedades son tal como se definen según una cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente.

5 El patrón de difracción en polvo de rayos X de formas de rilapladib, incluyendo la forma 3, puede determinarse usando técnicas convencionales y equipos conocidos para los expertos en la técnica de química analítica y caracterización física. En algunas realizaciones, tales como las usadas para generar las figuras 1, 3 y 5, el patrón de XRPD se obtiene con un difractómetro equipado con un monocromador de grafito de haz difractado usando radiación  $K\alpha$  X de cobre.

10 Los patrones de difracción de las figuras 1, 3 y 5 se obtuvieron con un difractómetro en polvo de rayos X D8 Advance de Bruker configurado con un ánodo de Cu (40 kV, 40 mA), ranura de divergencia variable, ranuras Soller primarias y secundarias y un detector sensible a la posición. Se adquirieron los datos a lo largo del intervalo de 2-35 grados 2-theta usando un tamaño de etapa de 0,0145 grados 2-theta (tiempo por etapa: 1 s). Se cargaron muestras (ligeramente trituradas) en copas con la parte superior rellena que se rotaron durante la adquisición de datos. En las figuras 1, 3 y 5, se representan los ángulos 2-theta en grados (eje x) frente a la intensidad de pico en cuanto a la velocidad de recuento por segundos (eje y).

15 Los expertos en la técnica conocen bien y entienden que el aparato empleado, la humedad, la temperatura, la orientación de los cristales de polvo y otros parámetros implicados en la obtención de un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD), pueden provocar algo de variabilidad en el aspecto, las intensidades y las posiciones de las líneas en el patrón de difracción. Un patrón de XRPD que es "sustancialmente según" el de una figura proporcionada en el presente documento (por ejemplo, la figura 1) es un patrón de XRPD que un experto en la  
 20 técnica consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma de cristal que el compuesto que proporcionó el patrón de XRPD de esa figura (por ejemplo, la figura 1). Es decir, el patrón de XRPD puede ser idéntico al de la figura (por ejemplo, la figura 1), o más probablemente puede ser algo diferente. Un patrón de XRPD de este tipo puede no necesariamente mostrar cada una de las líneas de los patrones de difracción presentados en el presente documento, y/o pueden mostrar un ligero cambio en el aspecto, la intensidad o un desplazamiento en la  
 25 posición de dichas líneas que resultan de diferencias en las condiciones implicadas en la obtención de los datos. Un experto en la técnica puede determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma dada a conocer en el presente documento mediante comparación de sus patrones de XRPD. Por ejemplo, un experto en la técnica puede superponer un patrón de XRPD de una muestra de rilapladib con la figura 1 y, usando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el patrón de XRPD  
 30 de la muestra es sustancialmente según el patrón de XRPD de la figura 1 y la forma 3 de rilapladib. Si el patrón de XRPD es sustancialmente según la figura 1, la forma de muestra puede identificarse fácil y precisamente como que tiene la misma forma que la forma 3 de rilapladib. De manera similar, un experto en la técnica puede determinar si un ángulo de difracción dado (expresado en  $^{\circ}2\theta$ ) obtenido a partir de un patrón de XRPD está en aproximadamente la misma posición que un valor presentado en el presente documento. La misma técnica puede emplearse usando  
 35 las figuras 3 y 5 para determinar si una muestra particular es la forma 1 de rilapladib o la forma 2 de rilapladib respectivamente.

Un experto en la técnica puede determinar fácilmente los espaciamentos de la red cristalina para un patrón de XRPD a partir de los ángulos de difracción y la fuente de radiación mediante métodos de derivación conocidos en la técnica.

40 El espectro de Raman de las formas de rilapladib, incluyendo la forma 3 de rilapladib, puede determinarse usando equipos convencionales y técnicas conocidas para los expertos en la técnica de química analítica y caracterización física. En algunas realizaciones, tales como las usadas para generar las figuras 2, 4 y 6, el espectro se obtiene usando un espectrómetro de FT-Raman a una resolución de  $4\text{ cm}^{-1}$ .

45 Los espectros de Raman de las figuras 2, 4 y 6 se obtuvieron usando un espectrómetro de FT-Raman Nicolet 960 E.S.P.. Se adquirieron los datos a una resolución de  $4\text{ cm}^{-1}$ . La excitación con láser fue a  $1064\text{ nm}$  (tal como es inherente mediante el uso de un espectrómetro de FT-Raman) con una potencia de  $400\text{ mW}$ . El número de exploraciones de muestra fue de 600, usando un detector InGaAs y un divisor de haz de  $\text{CaF}_2$ . Se preparó la muestra colocando la muestra sólida tal como se recibe en un tubo de RMN de vidrio. Se rotó la muestra durante la medición. Se representa el desplazamiento de Raman en  $\text{cm}^{-1}$  (eje x) frente a la intensidad de Raman (eje y).

50 La potencia (mW) y el número mínimo de acumulación de exploraciones pueden ajustarse dentro del conocimiento convencional para proporcionar un espectro de calidad similar al proporcionado en las figuras 2, 4 ó 6. Por ejemplo, si se emplea una potencia superior, puede requerirse un número menor de acumulación de exploraciones mínimo para lograr un espectro de calidad similar al notificado en las figuras. De manera similar, si se emplea una potencia menor, puede requerirse un número mayor de acumulación de exploraciones mínimo para obtener un espectro de  
 55 calidad similar. En algunas realizaciones, el espectro se obtendrá usando una potencia de  $400\text{ mW}$  y un mínimo de 600 acumulaciones de exploraciones (por ejemplo, 1200 exploraciones).

La elección de detector no se cree que sea crítica para obtener un espectro adecuado para comparación con el proporcionado en la figura 2, 4 ó 6. Tal como conocen los expertos en la técnica, un detector diferente afectará probablemente a la intensidad de los picos. Sin embargo, las posiciones de los picos deben permanecer

relativamente iguales. En algunas realizaciones, el espectro se obtendrá usando un detector InGaAs.

Se esperan ligeras variaciones en picos observados basándose en el espectrómetro específico empleado y los parámetros de adquisición usados. Sin embargo, esta variación no debe ser superior a  $\pm 1$  números de ondas.

5 Un espectro de Raman que es “sustancialmente según” el de una figura proporcionada en el presente documento (por ejemplo, la figura 2) es un espectro de Raman que un experto en la técnica consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma de cristal que el compuesto que proporcionó el espectro de Raman de esa figura (por ejemplo, la figura 2). Es decir, el espectro de Raman puede ser idéntico al de la figura (por ejemplo, la figura 2), o más probablemente puede ser algo diferente. Un espectro de Raman de este tipo puede no necesariamente mostrar cada una de las líneas de los patrones de difracción presentados en el presente documento, y/o puede mostrar un ligero cambio en el aspecto, la intensidad, o un desplazamiento en la posición de dichas líneas que resultan de diferencias en las condiciones implicadas en la obtención de los datos. Un experto en la técnica puede determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma dada a conocer en el presente documento mediante comparación de sus espectros de Raman. Por ejemplo, un experto en la técnica puede solapar un espectro de Raman de una muestra de rilapladib con la figura 2 y, usando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el espectro de Raman de la muestra es sustancialmente según el espectro de Raman de la figura 2 y la forma 3 de rilapladib. Si el espectro de Raman es sustancialmente según la figura 2, la forma de muestra puede identificarse fácil y precisamente como que tiene la misma forma que la forma 3 de rilapladib. De manera similar, un experto en la técnica puede determinar si un pico dado obtenido a partir de un espectro de Raman está en aproximadamente la misma posición que un valor presentado en el presente documento.

Puesto que es posible algún margen de error en el marcaje de las posiciones de los picos, el método preferido de determinar si una forma de rilapladib desconocida es la forma 3 de rilapladib es superponer el espectro de Raman de la muestra con el espectro de Raman de la figura 2. Un experto en la técnica puede superponer un espectro de Raman de una muestra de rilapladib desconocida, obtenida usando los métodos descritos en el presente documento, con respecto a la figura 2 y, usando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el espectro de Raman de la muestra desconocida es sustancialmente según la figura 2 y, por tanto, de la misma forma que la forma 3 de rilapladib. La misma técnica puede emplearse usando las figuras 4 y 6 para determinar si una muestra particular es la forma 1 de rilapladib o la forma 2 de rilapladib respectivamente.

Los puntos de fusión se determinan mediante métodos convencionales tales como tubo capilar y pueden presentar un intervalo a lo largo del cual se produce fusión completa, o en el caso de un único número, un punto de fusión de esa temperatura,  $\pm 1$  grado.

Se ha encontrado que el punto de fusión de la forma 3 de rilapladib es significativamente mayor que el de la forma 1 de rilapladib. En algunas realizaciones, la forma 3 de rilapladib se caracteriza por un punto de fusión capilar en el intervalo de desde 165°C hasta 185°C, por ejemplo, de 168°C a 182°C, por ejemplo, desde 170°C hasta 180°C, por ejemplo 175°C. Un punto de fusión en este intervalo es indicativo de la presencia de la forma 3. En cambio, la forma 1 proporciona un punto de fusión de tubo capilar en el intervalo de aproximadamente 110°C a aproximadamente 125°C según la pureza de la muestra (particularmente en el intervalo de aproximadamente 110°C a aproximadamente 120°C, por ejemplo de aproximadamente 116°C a aproximadamente 118°C). La forma 2 tiende a proporcionar un intervalo de punto de fusión (tubo capilar) similar de aproximadamente 110°C a aproximadamente 125°C.

También pueden usarse métodos de DSC (calorimetría diferencial de barrido) tales como los conocidos en la técnica para determinar una fase o cambio de forma (por ejemplo, fusión) tras calentamiento controlado. Algunos ejemplos en el presente documento notifican la(s) temperatura(s) del inicio de actividad endotérmica mediante DSC. Por ejemplo, según por ejemplo, la pureza de la muestra, la forma 3 puede tener una fusión de inicio de DSC en el intervalo de 170°C a 175°C. En cambio, las formas 1 y 2 tienden a tener al menos un inicio endotérmico de DSC que es significativamente menor que la forma 3 (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 120°C).

Los expertos en la técnica apreciarán que según la composición de una muestra particular, un material puede presentar un punto de fusión diferente o inicio endotérmico, por ejemplo un inicio/punto de fusión superior o inicios/puntos de fusión múltiples incluyendo un inicio/punto de fusión superior. Pueden usarse uno o más de otros métodos de caracterización de estado sólido, tales como los dados a conocer en el presente documento, para determinar la(s) forma(s) presente(s).

El espectro de IR de formas de rilapladib, por ejemplo, la forma 3 de rilapladib, puede determinarse usando equipos convencionales y técnicas conocidas para los expertos en la técnica de química analítica y caracterización física. Los espectros de IR de las figuras 7 y 8 se obtuvieron mediante espectroscopía de infrarrojos de reflectancia total atenuada (ATR) según la USP, capítulo general <197>, Farm. Eur. 2.2.23, y JP General Test 2.25 que registran el espectro desde aproximadamente 4000  $\text{cm}^{-1}$  hasta 650  $\text{cm}^{-1}$ . Los números de ondas en  $\text{cm}^{-1}$  (eje x) se representan frente a transmitancia en porcentaje (eje y).

Más específicamente, los espectros de IR de las figuras 7 y 8 se obtuvieron usando un espectrómetro Spectrum One de Perkin Elmer equipado con la unidad de reflectancia total atenuada (ATR) universal de Perkin Elmer ajustado con el cristal de ATR de primera reflexión de material compuesto de diamante/seleniuro de zinc (DATR). Se adquirieron los datos a una resolución de  $2\text{ cm}^{-1}$  y se adquirieron 16 exploraciones. Se preparó la muestra machacándola tal como se recibió usando el accesorio de ATR.

Se esperan ligeras variaciones en los picos de IR observados basándose en el espectrómetro específico empleado y los parámetros de adquisición usados. Sin embargo, esta variación no debe ser superior a  $\pm 1$  números de ondas.

Un espectro de IR que es “sustancialmente según” el de una figura proporcionada en el presente documento (por ejemplo, la figura 7) es un espectro de IR que un experto en la técnica consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma de cristal que el compuesto que proporcionó el espectro de IR de esa figura (por ejemplo, la figura 7). Es decir, el espectro de IR puede ser idéntico al de la figura (por ejemplo, la figura 7), o más probablemente puede ser algo diferente. Un experto en la técnica puede determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma dada a conocer en el presente documento mediante comparación de sus espectros de IR. Por ejemplo, un experto en la técnica puede superponer un espectro de IR de una muestra de rilapladib con la figura 7 y, usando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el espectro de IR de la muestra es sustancialmente según el espectro de IR de la figura 7 y la forma 3 de rilapladib. Si el espectro de IR es sustancialmente según la figura 7, la forma de muestra puede identificarse fácil y precisamente como que tiene la misma forma que la forma 3 de rilapladib. De manera similar, un experto en la técnica puede determinar si un pico dado obtenido a partir de un espectro de IR está en aproximadamente la misma posición que un valor presentado en el presente documento. La misma técnica puede emplearse usando la figura 8 para determinar si una muestra particular es la forma 1 de rilapladib.

Puesto que es posible algún margen de error en el marcaje de las posiciones de los picos, el método preferido de determinar si una forma de rilapladib desconocida es la forma 3 de rilapladib es superponer el espectro de IR de la muestra con el espectro de IR de la figura 7. Un experto en la técnica puede superponer un espectro de IR de una muestra de rilapladib desconocida, obtenida usando los métodos descritos en el presente documento, con respecto a la figura 7 y, usando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el espectro de IR de la muestra desconocida es sustancialmente según la figura 7 y por tanto de la misma forma que la forma 3 de rilapladib. La misma técnica puede emplearse usando la figura 8 para determinar si una muestra particular es la forma 1 de rilapladib.

En algunas realizaciones, la forma 3 de rilapladib tiene un contenido en agua de hidratación de no más del 3% en peso (p/p), en realizaciones más particulares no más del 2% p/p, el 1,5% p/p, el 1% p/p, el 0,7% p/p, o no más del 0,5% p/p. Tal como se usa en el presente documento, “anhidro” se refiere a un contenido en agua de hidratación del  $\leq 0,5\%$  p/p. El contenido en agua de hidratación puede medirse mediante el método de Karl Fischer que se conoce bien en la técnica y se describe, por ejemplo, en la Farmacopea Estadounidense de 1990 en las páginas 1619-1621, y la Farmacopea Europea, segunda edición (1992) parte 2, decimosexto fascículo en v. 3.5-6.1.

En algunas realizaciones, la forma 3 no es higroscópica.

En algunas realizaciones, la forma 3 de rilapladib es al menos el 90% en peso pura. Esto significa que la forma 3 de rilapladib contiene menos del 10% en peso de cualquier otro compuesto y, en particular, contiene menos del 10% en peso de cualquier otra forma de rilapladib. En realizaciones particulares, la forma 3 de rilapladib es al menos el 95% pura, al menos el 97% pura, o al menos el 99% pura en peso. Esto significa que la forma 3 de rilapladib contiene menos del 5%, el 3% o el 1% en peso respectivamente de cualquier otro compuesto y, en particular, contiene menos del 5%, el 3% o el 1% en peso respectivamente de cualquier otra forma de rilapladib. Puede determinarse la pureza sustancial usando métodos convencionales tales como los conocidos en la técnica, por ejemplo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y métodos tales como los dados a conocer en el presente documento para identificar formas en una mezcla de formas de cristal.

En algunas realizaciones, la forma 3 de rilapladib comprende  $\leq 1\%$  en peso de disolvente(s). El porcentaje de disolvente puede determinarse fácilmente usando métodos convencionales tales como los conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía de gases. También pueden usarse análisis termogravimétricos mediante métodos tales como los conocidos en la técnica para determinar el contenido en disolvente o en agua de un material, proporcionando el porcentaje de pérdida de peso por calentamiento.

En algunas realizaciones, la forma 3 de rilapladib se caracteriza por las siguientes propiedades: un espectro de IR tal como se define en la reivindicación 1; una pureza sustancial de  $\geq 97\%$  en peso (mediante HPLC en una base libre de disolvente y agua); un contenido en disolvente total de  $\leq 1\%$  en peso; y un contenido en agua de hidratación de  $\leq 0,5\%$  en peso. En realizaciones particulares, tal forma 3 de rilapladib se caracteriza además por tener un patrón de XRPD tal como se define en la reivindicación 1 y/o un punto de fusión de aproximadamente  $175^{\circ}\text{C}$  (por ejemplo mediante calorimetría diferencial de barrido o “DSC”).

La presente invención incluye la forma 3 de rilapladib tanto en forma sustancialmente pura como en mezcla con una o más de otras formas de rilapladib (incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende más del 10% en peso total

de una o más de otras formas). Otras formas de rilapladib incluyen uno o más de otros polimorfos, incluyendo pero sin limitarse a la forma 1, y/o uno o más solvatos incluyendo pero sin limitarse a hidratos. Tal como reconocerán los expertos en la técnica, los polimorfos pueden ser esencialmente anhidros o estar solvatados (por ejemplo, hidratados).

- 5 Las mezclas de la forma 3 de rilapladib con otra(s) forma(s) de rilapladib pueden dar como resultado enmascaramiento o ausencia de uno o más de los picos de difracción en polvo de rayos X anteriores, picos de espectro de Raman y picos de IR dados a conocer en el presente documento por la forma 3 de rilapladib. Se conocen métodos en la técnica para analizar tales mezclas de formas con el fin de proporcionar la identificación precisa de la presencia o ausencia de una forma particular en la mezcla. En la técnica se conocen bien métodos  
10 adecuados para la identificación y/o cuantificación de las formas particulares en una mezcla, por ejemplo, IR, Raman, SSNMR, IR cercano (NIR), XRPD y ATR-IR. Las mezclas también pueden dar como resultado múltiples puntos de fusión; la presencia de un punto de fusión  $\geq 165^\circ\text{C}$  es indicativa de la presencia de la forma 3.

Los procedimientos para preparar la forma 3 de rilapladib de la invención también están dentro del ámbito de esta invención.

- 15 En algunas realizaciones, un procedimiento para preparar la forma 3 de rilapladib comprende:

- (a) formar una mezcla de rilapladib en un disolvente,
- (b) cristalizar rilapladib a partir de la mezcla, donde el material cristalizado comprende la forma 3 de rilapladib, y
- (c) aislar el rilapladib cristalizado que comprende la forma 3 de rilapladib.

- 20 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además sembrar la mezcla de rilapladib y disolvente con la forma 3 de rilapladib.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de secar el rilapladib aislado que comprende la forma 3 de rilapladib.

- 25 En la etapa (a), formar una mezcla de rilapladib y disolvente, en algunas realizaciones el rilapladib es una forma distinta de la forma 3, por ejemplo, la forma 1 de rilapladib. En algunas realizaciones, el rilapladib es la forma 3 (por ejemplo, en una recristalización de la forma 3 previamente preparada, incluyendo a partir de otra forma tal como forma 1).

Los disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, THF (tetrahidrofurano), acetato de etilo, tolueno, heptano, acetona, etanol acuoso, MIBK, DiMAC, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones particulares, el disolvente es o comprende MIBK o una mezcla de MIBK y DiMAC.

- 30 En algunas realizaciones, el disolvente es 1,4-dioxano, 1-butanol, 1-propanol, acetona, acetona:agua (1%), acetona:agua (50%), ciclohexano, ciclohexanona, DEGDME (dietilenglicol), dimetil éter, carbonato de dimetilo, dioxano:agua (1%), DMA (dimetilacetamida), DMSO, EtOAc (acetato de etilo), EtOAc:ciclohexano (1:2), EtOAc:tolueno (1:2), heptano, IPA (alcohol isopropílico), IPA:iPrOAc (1:2), IPA:agua (1%), isopropil éter (IPE), acetato de isopropilo (iPrOAc), MeCN (acetonitrilo), MeCN:agua (1%), MEK (metil etil cetona), MeOAc (acetato de metilo), MeOH (metanol), MeOH:agua (1%), MeOH:agua (20%), MeOH:agua (50%), MIBK, MIBK saturado con agua,  
35 MIBK:DMA (8:1), NMP (metilpirrolidona), PEG (polietilenglicol) 400, TBME (t-butil metil éter), THF:agua (1%), tolueno, agua o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el rilapladib se disuelve en el disolvente. En otras realizaciones, la mezcla de rilapladib/disolvente es una suspensión.

- 40 El disolvente y/o la mezcla pueden calentarse, por ejemplo, para facilitar la disolución. En algunas realizaciones, el disolvente y/o la mezcla están a temperatura ambiental, por ejemplo, aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ . En otras realizaciones, el disolvente y/o la mezcla se enfrían, por ejemplo, para facilitar la cristalización, por ejemplo hasta una temperatura por debajo de la ambiental.

- 45 La etapa (b) de cristalizar rilapladib a partir de la mezcla puede comprender opcionalmente enfriar la mezcla, por ejemplo, enfriando desde por encima de temperatura ambiental, o enfriando desde temperatura ambiental.

- El procedimiento puede implicar calentamiento y/o enfriamiento, o ciclo de temperatura del disolvente y/o la mezcla tal como se conoce en la técnica de cristalización y recristalización. En diversas realizaciones, la forma 3 se recristaliza a partir de uno o más de los disolventes mencionados anteriormente preparando una suspensión de la forma 3 de rilapladib en el disolvente y ciclo de temperatura, por ejemplo, desde aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  hasta  
50 aproximadamente  $40^\circ\text{C}$  o  $50^\circ\text{C}$ , por ejemplo, durante aproximadamente 2-3 días (por ejemplo, 48-60 horas).

En algunas realizaciones, la etapa de cristalización se lleva a cabo durante un periodo de al menos aproximadamente 12 horas, particularmente por ejemplo, al menos aproximadamente 15, 24, 48, 60 ó 72 horas (incluyendo aproximadamente 12, 15, 24, 48, 60 y 72 horas).

La etapa (c) de aislar el rilapladib cristalizado puede lograrse mediante métodos convencionales tales como filtración.

El secado del material aislado puede lograrse mediante métodos convencionales, tales como secado a vacío con o sin calor.

La presente invención abarca combinaciones de las realizaciones de procedimiento mencionadas anteriormente.

5 El rilapladib es un inhibidor de la enzima lipoproteína asociada a la fosfolipasa A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) y como tal se espera que sea útil en terapia. Por tanto, en un aspecto la presente invención proporciona la forma 3 de rilapladib para su uso en terapia. Las enfermedades o trastornos para los que la forma 3 de rilapladib puede usarse incluyen aquellos dados a conocer en los documentos WO02/30904A1, WO08/140449, WO2008/141176, WO2012/080497, WO2012/037782, WO2012/075917, WO2012/076435 o en las publicaciones de solicitud de patente estadounidense  
10 n.ºs US 2008/0279846 (publicada el 13 de noviembre de 2008), US2010/0239565 (publicada el 23 de septiembre de 2010) o US2008/0280829 (publicada el 13 de noviembre de 2008). En algunas realizaciones, la forma 3 de rilapladib se usa para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, estados inflamatorios del cerebro tales como enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, septicemia, inflamación aguda, inflamación crónica,  
15 psoriasis, retinopatía diabética, edema macular diabético, demencia vascular, esclerosis múltiple y úlceras cutáneas.

La divulgación incluye por consiguiente un método para tratar un trastorno o enfermedad que está mediado por Lp-PLA<sub>2</sub> en un sujeto que lo necesita que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de la forma 3 de rilapladib o una composición de la misma.

20 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad que está mediado por Lp-PLA<sub>2</sub> se selecciona de aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, estados inflamatorios del cerebro tales como enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, septicemia, inflamación aguda, inflamación crónica, psoriasis, retinopatía diabética, edema macular diabético, demencia vascular, esclerosis múltiple y úlceras cutáneas. En realizaciones particulares, el trastorno o enfermedad es enfermedad de Alzheimer.

25 En algunas realizaciones de los métodos de administración en el presente documento, el sujeto es un mamífero, por ejemplo un ser humano.

Los métodos de administración incluyen administrar una cantidad eficaz de la forma 3 de rilapladib (incluyendo como una composición farmacéutica que comprende la forma 3 de rilapladib) en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia. La forma 3 de rilapladib puede administrarse en una terapia de combinación con uno o más  
30 de otros agentes farmacéuticamente activos como administración distinta de los agentes farmacéuticamente activos y/o administración con al menos un agente farmacéuticamente activo distinto como forma de dosificación de combinación. Los métodos de la invención incluyen todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

35 Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento", "tratar" y similares incluye profilaxis y se refiere a mejorar o aliviar el estado especificado, eliminar o reducir uno o más síntomas del estado, retardar o eliminar el inicio o avance del estado, y prevenir o retrasar la reaparición del estado en un sujeto previamente aquejado o diagnosticado. La profilaxis (prevención o retraso del inicio del estado) se logra normalmente administrando un fármaco de la misma manera o similar que la que se realizaría para un sujeto con la enfermedad o el estado desarrollados.

40 "Cantidad eficaz" significa que la cantidad de principio activo (es decir, la forma 3 de rilapladib, opcionalmente en combinación con otros agentes farmacéuticos incluyendo otras formas de rilapladib) que logra la respuesta biológica o médica deseada que busca, por ejemplo, un investigador o médico, en un sujeto. Tal respuesta incluye alivio de los síntomas del estado que está tratándose, mejorar o aliviar el estado especificado, eliminar o reducir uno o más síntomas del estado, retardar o eliminar el inicio o avance del estado, prevenir o retrasar la reaparición del estado en un sujeto previamente aquejado o diagnosticado, y/o prevenir o retrasar el inicio del estado que está tratándose.

45 Una realización de la invención incluye administrar la forma 3 de rilapladib o una composición farmacéutica que la contiene en una terapia de combinación.

Una realización de la invención incluye administrar la forma 3 de rilapladib o una composición farmacéutica que la contiene en una terapia de combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales para el tratamiento de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente. Tales agentes adicionales incluyen cualquiera de los  
50 agentes descritos en el presente documento.

Algunas realizaciones de la invención incluyen administrar la forma 3 de rilapladib o una composición farmacéutica que la contiene en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de un agente antihiperlipidémico, antiaterosclerótico, antidiabético, antianginoso, antiinflamatorio, o antihipertensor o un agente para disminuir Lp(a). Los ejemplos de lo anterior incluyen inhibidores de la síntesis de colesterol tales como  
55 estatinas, antioxidantes tales como probucol, sensibilizantes de insulina, antagonistas de los canales de calcio, fármacos antiinflamatorios tales como AINE e inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>. Los ejemplos de agentes para disminuir Lp(a)

5 incluyen los aminofosfonatos descritos en los documentos WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y SmithKline Beecham). Las estatinas incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina. Los ejemplos de agentes antidiabéticos y sensibilizadores de insulina incluyen activadores PPAR $\gamma$ , por ejemplo, G1262570 (GlaxoSmithKline), y la clase glitazona de compuestos tales como rosiglitazona (AVANDIA, GlaxoSmithKline), troglitazona y pioglitazona. Los ejemplos de inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> incluyen los dados a conocer en los documentos mencionados anteriormente WO02/30904, WO08/140449, WO2008/141176, WO2012/080497, WO2012/037782, WO2012/075917, WO2012/076435, US 2008/0279846, US2010/0239565 y US2008/0280829; otros agentes adicionales que pueden usarse en terapia de combinación con la forma 3 de rilapladib son cualquiera de los agentes dados a conocer en cualquiera de estas publicaciones para uso combinado con el inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub>.

15 Algunas realizaciones de la invención incluyen administrar la forma 3 de rilapladib o una composición farmacéutica que la contiene en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer incluyendo agentes seleccionados de inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor NMDA, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos particulares de tales agentes incluyen tacrina, donepezil (por ejemplo, ARICEPT), rivastigmina (por ejemplo, EXELON y PARCHE de EXELON), galantamina (por ejemplo, RAZADYNE), y memantina (por ejemplo, AKATINOL, AXURA, EBIXA/ABIXA, MEMOX y NAMENDA).

Algunas realizaciones de la invención incluyen administrar la forma 3 de rilapladib o una composición farmacéutica que la contiene en una terapia de combinación con una o más de otras formas de rilapladib, para cualquiera de los usos de la forma 3 de rilapladib dada a conocer en el presente documento.

20 La terapia de combinación incluye la administración conjunta de la forma 3 de rilapladib y dicho otro agente farmacéutico, administración secuencial de la forma 3 de rilapladib y el otro agente farmacéutico, administración de una composición que contiene la forma 3 de rilapladib y el otro agente farmacéutico, o administración simultánea de composiciones distintas que contienen la forma 3 de rilapladib y el otro agente farmacéutico.

25 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos (o más) compuestos farmacéuticos deben ser estables y compatibles entre sí y los demás componentes de la formulación y pueden administrarse juntos para administración. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, de una manera tal que se conoce para tales compuestos en la técnica.

30 Cuando se usa la forma 3 de rilapladib en combinación con un segundo agente terapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella en la que se usan los compuestos solos. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente dosis apropiadas.

La invención incluye el uso de la forma 3 de rilapladib para la preparación de una composición farmacéutica para tratar las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente en un sujeto que lo necesita, en el que la composición comprende la forma 3 de rilapladib y un portador farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, como una mezcla).

35 La invención incluye además el uso de la forma 3 de rilapladib como principio activo terapéutico, en particular en el tratamiento de una o más de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente.

En otro aspecto, la invención incluye el uso de la forma 3 de rilapladib en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente.

40 La forma 3 de rilapladib (incluyendo como una composición farmacéutica de la misma) puede administrarse mediante vías oculares, nasales, transdérmicas, tópicas con o sin oclusión, intravenosas (tanto en bolo como en infusión), o inyección (intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral).

45 “Portador farmacéuticamente aceptable” significa uno cualquiera o más compuestos y/o composiciones que son de suficiente pureza y calidad para su uso en la formulación del principio activo que, cuando se administra apropiadamente a un ser humano, no producen una reacción adversa, y que se usan como vehículo para un principio activo (por ejemplo, forma 3 de rilapladib).

50 La invención incluye además el procedimiento para elaborar la composición farmacéutica que comprende combinar (por ejemplo, mezclar) la forma 3 de rilapladib y un portador farmacéuticamente aceptable; e incluye aquellas composiciones farmacéuticas que resultan de un procedimiento de este tipo, procedimiento que incluye técnicas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, la forma 3 de rilapladib puede molerse a escala nanométrica antes de la formulación. La forma 3 de rilapladib también puede prepararse mediante trituración, micronización u otros métodos de reducción del tamaño de partícula conocidos en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, a los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 4.826.689, 5.145.684, 5.298.262, 5.302.401, 5.336.507, 5.340.564, 5.346.702, 5.352.459, 5.354.560, 5.384.124, 5.429.824, 5.503.723, 5.510.118, 5.518.187, 5.518.738, 5.534.270, 5.536.508, 5.552.160, 5.560.931, 5.560.932, 5.565.188, 5.569.448, 5.571.536, 5.573.783, 5.580.579, 5.585.108, 5.587.143, 5.591.456, 5.622.938, 5.662.883, 5.665.331, 5.718.919, 5.747.001, solicitudes PCT WO 93/25190, WO 96/24336 y WO 98/35666. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse usando técnicas y métodos conocidos para los expertos en la técnica. Algunos de los métodos usados comúnmente en la técnica se

describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company). Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen los portadores y las composiciones dados a conocer en los documentos mencionados anteriormente WO02/30904A1, WO2008/141176, WO08/140449, WO2012/080497, WO2012/037782, WO2012/075917, WO2012/076435, US 2008/0279846, US2010/0239565 y US2008/0280829.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen administración ocular, oral, nasal, transdérmica, tópica con o sin oclusión, intravenosa (tanto en bolo como en infusión), e inyección (intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral). La composición puede estar en una unidad de dosificación tal como un comprimido, pastilla, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, resina de intercambio iónico, disolución ocular estéril, o dispositivo de administración ocular (tal como una lente de contacto y similar, que facilita la liberación inmediata, liberación prolongada o liberación sostenida), disolución o suspensión parenteral, aerosol dosificador o aerosol líquido, gota, ampolla, dispositivo de inyector automático, supositorio, o una disolución tópica, pomada, parche transdérmico u otro vehículo transdérmico; para administración ocular, oral, intranasal, sublingual, parenteral, tópica, rectal, o mediante inhalación o insuflación.

Las composiciones de la invención adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas tales como pastillas, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación prolongada y liberación sostenida), gránulos y polvos; y, formas líquidas tales como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para administración ocular incluyen disoluciones estériles o dispositivos de administración ocular. Las formas útiles para administración parenteral incluyen disoluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

La forma de dosificación que contiene la composición farmacéutica de la invención contiene una cantidad eficaz del principio activo (forma 3 de rilapladib y opcionalmente, uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo tal como se describe en el presente documento) necesaria para proporcionar un efecto terapéutico y/o profiláctico.

En algunas realizaciones, la composición que se administra está en forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula. Cada unidad de dosificación para administración oral puede contener, por ejemplo, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg (por ejemplo, aproximadamente 250 mg) (y para administración parenteral desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 25 mg) de la forma 3 de rilapladib. La pauta posológica diaria para un paciente adulto puede ser de, por ejemplo, una dosis oral de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, una dosis oral de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, por ejemplo, aproximadamente de 250 mg, o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 100 mg, por ejemplo de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 25 mg, de la forma 3 de rilapladib, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces al día. De manera adecuada, el compuesto se administra durante un periodo de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más. Se entenderá que en las dosificaciones anteriores, "aproximadamente" incluye las dosificaciones mencionadas anteriormente.

Las dosificaciones variarán según factores asociados con el paciente particular que está tratándose (por ejemplo edad, peso, dieta y momento de administración), la gravedad del estado que está tratándose, el/los compuesto(s) que están empleándose, el modo de administración, y la concentración de la preparación.

Una composición oral se formula preferiblemente con un portador farmacéuticamente aceptable como una composición homogénea, en la que el principio activo (forma 3 de rilapladib y cualquier otro agente farmacéuticamente activo opcional) se dispersa uniformemente en toda la mezcla, que puede subdividirse fácilmente en unidades de dosificación que contienen cantidades iguales del principio activo. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir uno o más compuestos conocidos en la técnica para formas de dosificación farmacéutica orales, incluyendo por ejemplo almidón, azúcar (por ejemplo, azúcares naturales, por ejemplo glucosa y beta-lactosa), edulcorantes de maíz, diluyentes (por ejemplo, agua), agentes de granulación, lubricantes, deslizantes, agentes de unión, agentes disgregantes, gelatina, metilcelulosa, agar, bentonita, excipientes (por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y jarabe), componentes de elaboración de comprimidos convencionales (por ejemplo, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio y cualquiera de una variedad de gomas incluyendo gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, arábica y tragacanto)).

Los comprimidos y las cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral ventajosa. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o recubrirse con película usando técnicas convencionales. Los comprimidos también pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar un efecto terapéutico retardado y prolongado. La forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interior y uno de dosificación exterior, en el que el componente exterior está en forma de una cubierta sobre el componente interior. Los dos componentes pueden separarse adicionalmente mediante una capa que resiste la desintegración en el estómago (tal como una capa entérica) y permite que el componente interior pase intacto al duodeno o una capa que retrasa o sostiene la liberación. Puede usarse una variedad de materiales de recubrimiento o capa entérica y no entérica (tales como ácidos poliméricos, lacas, alcohol acetílico y acetato de celulosa o combinaciones de los mismos).

- 5 En algunas realizaciones la forma de dosificación oral es un comprimido. Aditivos apropiados en un comprimido de este tipo pueden comprender diluyentes (también conocidos para el experto en la técnica como cargas) tales como celulosa microcristalina, manitol, lactosa (por ejemplo, lactosa anhidra, lactosa monohidratada y mezclas de las mismas), carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de dicalcio o mezclas de los mismos; aglutinantes tales como hidroxipropilmetilcelulosa (también conocida como hipromelosa), hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado o goma arábiga o mezclas de los mismos; disgregantes tales como celulosa microcristalina (por ejemplo tanto como en un diluyente como disgregante), polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio o mezclas de los mismos; lubricantes, tales como estearato de magnesio o ácido esteárico, deslizantes o adyuvantes del flujo, tales como sílice coloidal, talco o almidón y estabilizantes tales como poloxámero, sílice amorfa desecante, agentes colorantes, aromas etc. En algunas realizaciones, el comprimido comprende un diluyente, aglutinante, lubricante y un disgregante, por ejemplo lactosa como diluyente, un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), estearato de magnesio como lubricante, croscarmelosa de sodio como disgregante, y celulosa microcristalina como diluyente y/o disgregante. El comprimido puede recubrirse opcionalmente, por ejemplo con uno o más de una película, sello o recubrimientos entéricos.
- 10 El diluyente puede estar presente en un intervalo del 10-80% en peso del núcleo del comprimido. El lubricante puede estar presente en un intervalo del 0,25-2% en peso del núcleo. El disgregante puede estar presente en un intervalo del 1-10% en peso del núcleo. La celulosa microcristalina, si está presente, puede estar presente en un intervalo del 10-80% en peso del núcleo.
- 15 En algunas realizaciones, el núcleo del comprimido comprende celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, hipromelosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. En algunas realizaciones, el comprimido se recubre con un recubrimiento de película, por ejemplo que comprende un polímero adecuado, plastificante y pigmento opcional, tal como la serie OPADRY de recubrimientos. En algunas realizaciones, el recubrimiento de película comprende hipromelosa, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400) y dióxido de titanio, por ejemplo, OPADRY OY-S-28876.
- 20 Para administración ocular, una composición farmacéutica está preferiblemente en forma de una composición oftálmica. Las composiciones oftálmicas se formulan adecuadamente como formulaciones de colirio y se introducen en recipientes apropiados para facilitar la administración al ojo, por ejemplo un cuentagotas equipado con una pipeta adecuada. Preferiblemente, las composiciones son estériles y de base acuosa, usando agua purificada. Además de la forma 3 de rilapladi, una composición oftálmica puede contener uno o más de: a) un tensioactivo; b) un agente espesante; c) un antioxidante; d) otros excipientes tales como un alcohol, agente isotónico, tampón, conservante y/o agente de control del pH. El pH de la composición oftálmica está de manera deseable dentro del intervalo de 4 a 8. También se formulan adecuadamente composiciones oftálmicas como pomada.
- 25 Sin explicación ulterior, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción precedente, usar la presente invención al máximo.
- 30 Se usan abreviaturas en los siguientes ejemplos y en toda esta divulgación. A menos que se indique lo contrario, las siguientes abreviaturas se definen tal como se indica:
- 35

ATR	Reflectancia total atenuada
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
cGMP	buenas prácticas de fabricación clínicas actuales
DEGDME	dietilenglicol
DiMAC	dimetilacetamida
DMA	dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
EtOAc	acetato de etilo
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución

IPA	alcohol isopropílico
IPE	isopropil éter
iPrOAc	acetato de isopropilo
IR	Infrarrojos
MDC	diclorometano
MeCN	acetonitrilo
MEK	metil etil cetona
MeOAc	acetato de metilo
MeOH	metanol
MIBK	metil isobutil cetona
EM (EI)	Espectrometría de masas (ionización de electrones)
NMP	metilpirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
PEG	polietilenglicol
TBME	t-butil metil éter
TBTU	(Tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio)
TFA	ácido trifluoroacético
TG	termogravimetría
THF	tetrahidrofurano
XRPD	Difracción en polvo de rayos X

Otras abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado ordinario.

Ejemplo 1 - Comparativo - una preparación de la forma 1 de rilapladib

(a) Preparación de rilapladib según cGMP (buenas prácticas de fabricación clínicas actuales)

- 5 Para una preparación de ácido [2-(2,3-difluorobencilio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]acético y *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina véase, por ejemplo el documento WO02/30904.

Se cargaron ácido [2-(2,3-difluorobencilio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]acético (54,0 g, 0,15 mol), *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina (58,6 g, 0,15 mol, 1,0 eq) y diclorometano (MDC) (900ml) a un matraz de fondo redondo de 3 l con agitación bajo nitrógeno. Se añadieron trietilamina (56,4 ml, 41,0 g, 0,4 mol, 2,7 eq) y TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (52,7 g, 0,16 mol, 1,1 eq) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 15 minutos se obtuvo una disolución roja. Después de aproximadamente 2 horas se extinguió la mezcla mediante la adición de HCl acuoso 2 M (500 ml) y se dejó agitar durante 10 minutos. Se añadió lentamente NaOH acuoso 2 M (600 ml) con enfriamiento en baño de agua. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (500 ml) (la separación fue lenta). Se secó disolución de MDC sobre sulfato de sodio (100 g), se filtró y se lavó el residuo con MDC (100 ml). La evaporación proporcionó un aceite

rojo (130 g). Esto se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se filtró en un matraz de fondo redondo de 2 l. Se añadió heptano (500 ml) y se dejó agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora a 0-5°C, se filtró el producto y se lavó el residuo con MDC (100 ml). La separación proporcionó un aceite rojo (130 g). Esto se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se filtró en un matraz de fondo redondo de 2 l. Se añadió heptano (500 ml) y se dejó agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora a 0-5°C se filtró el producto y se lavó con heptano (100 ml). El secado en el horno de vacío a 35°C durante la noche proporcionó un sólido rosa pálido (89 g, 81%). HPLC mostró el 98,46% de rilapladib; impurezas totales al 1,54%; la mayor impureza al 0,47% (Columna: 50 x 2,1 mm XTerra EM C18 3,5  $\mu$ m, temp. de columna: 40°C, eluyente A: el 0,1% v/v de TFA (ácido trifluoroacético) en H<sub>2</sub>O, eluyente B: el 0,1% v/v de TFA en MeCN, velocidad de flujo: 0,25 ml min<sup>-1</sup>, gradiente: el 15-40% de B en 15 min; 20 min al 40% de B, el 40-90% de B en 15 min, el 90-15% de B en 1 min; reequilibración de 9 min, prep. de muestra: ~0,3 mg en 1,0 ml de MeCN + 1,0 ml de H<sub>2</sub>O, vol. de iny.: 10  $\mu$ l, Detección: UV a 254 nm).

(b) Recristalización de rilapladib preparado en (a) anterior, según cGMP

Se disolvió el rilapladib de la etapa (a) (85 g) en acetato de etilo (375 ml) con calentamiento y se filtró la disolución usando un embudo Buchner. Se cargó la disolución a un matraz de 2 l y se aclaró con acetato de etilo (50 ml). Se añadió heptano (425 ml) y se calentó la mezcla hasta 70°C. No se obtuvo una disolución transparente de modo que se añadió acetato de etilo adicional (75 ml, luego 100 ml) hasta que se obtuvo una disolución. Se enfrió la disolución hasta 40°C y se añadió simiente (rilapladib preparado en la etapa (a) anterior, 100 mg). Se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, luego se agitó a 0-5°C durante 1 hora. Se filtró el producto, se lavó con 1:1 acetato de etilo:heptano (100 ml) y se secó durante la noche en un horno de vacío a 40°C. <sup>1</sup>H RMN mostró algo de heptano restante; HPLC mostró el 99,23% de rilapladib; impurezas totales al 0,77%; la mayor impureza al 0,26% (condiciones de HPLC como para la etapa (a)). Tras secar durante una noche adicional RMN no mostró prácticamente heptano. Se analizó el producto rilapladib (76,2 g, 90%) y se encontró que era coherente con la forma 1 de rilapladib.

(c) Preparación de rilapladib según cGMP

Se cargaron ácido [2-(2,3-difluorobencilio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]acético (70,0 g, 0,193 mol), *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina (76,0 g, 0,193 mol) y diclorometano (MDC) (1,15 l) a un matraz de fondo redondo de 3 l con agitación bajo nitrógeno. Se añadieron trietilamina (72,9 ml, 52,9 g, 0,523 mol, 2,7 eq) y TBTU (68,4 g, 0,213 mol, 1,1 eq) y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante una hora. Se disolvió una gota de la mezcla de reacción en 5 ml de metanol y se analizó mediante HPLC, que mostró el 71% de rilapladib (columna - simetría C8, 5  $\mu$ m, 3,9 x150 mm; flujo - 1 ml/min; temp - ambiental; longitud de onda - 254 nm; gradiente - el 90% de 0,1% TFA en agua, el 10% de acetonitrilo elevado hasta el 90% de acetonitrilo durante 10 minutos, se mantuvo durante 8 minutos y se volvió a elevar hasta el 10% acetonitrilo). Se extinguió la mezcla mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (500 ml) y se dejó agitar durante media hora. Se añadió lentamente NaOH acuoso 2 M (600 ml) con enfriamiento en baño de agua. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (500 ml). Se secó la disolución de MDC sobre sulfato de sodio (100 g), se filtró y se lavó el residuo con MDC (100 ml). La evaporación proporcionó un aceite naranja (190 g). Esto se disolvió en acetato de etilo (650 ml) y se filtró en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l. Se añadió heptano (650 ml) seguido por simiente de rilapladib (100 mg, preparado según la etapa (b) anterior). Después de 1 hora a 20-25°C y 1 hora a 0-5°C se filtró el producto y se lavó con 1:1 acetato de etilo:heptano (100 ml). El secado durante la noche en el horno de vacío (18 horas) a 40°C proporcionó rilapladib como un sólido beige (100,0 g, 70%).

(d) Purificación y recristalización de rilapladib a partir de (c)

Se purificaron 45 g de rilapladib de la etapa (c) mediante cromatografía en gel de sílice en lotes de 25 y 20 g. Cada uno se colocó en columna con 250 g de gel de sílice usando el 5% de metanol en MDC (3l cada uno). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron hasta sequedad. Se disolvió la espuma amarilla en acetato de etilo (200 ml), se filtró en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l y se lavó en con acetato de etilo (100 ml). Se calentó la disolución hasta 50°C y se añadió heptano (200 ml). A 40°C se añadió simiente de rilapladib (100 mg) y se agitó la suspensión durante 1 hora a temperatura ambiental y 2 horas a 0-5°C. Se filtró el producto, se lavó con heptano (50 ml) y se secó en un horno de vacío a 40°C. Esto proporcionó rilapladib como un sólido blanquecino (36,7 g, 82%). HPLC mostró el 98,94% de rilapladib; el 1,06% de impurezas; la mayor impureza al 0,21% (condiciones de HPLC como en la etapa (a)). RMN no mostró disolvente.

Se caracterizó el producto de varias maneras y se determinó que era la forma denominada 1 de rilapladib. Proporcionó un patrón de XRPD tal como se representa en la figura 3, un espectro de Raman tal como se representa en la figura 4, y un punto de fusión capilar de 116-118°C. Además, presentó una endoterma de DSC de 110°C y una pérdida de peso del 0,04% mediante TG (termogravimetría), y se caracterizó mediante sorción de vapor dinámica como un anhidrato cristalino no higroscópico.

Los detalles de instrumento/adquisición de XRPD fueron tal como sigue. Se obtuvieron patrones de polvo usando un difractor en polvo de rayos X D8 Advance de Bruker configurado con un ánodo de Cu (40 kV, 40 mA), ranura de divergencia variable, ranuras Soller primarias y secundarias y un detector sensible a la posición. Se adquirieron los datos a lo largo del intervalo de 2-35 grados 2-theta (radiación K-alfa de cobre) usando un tamaño de etapa de

0,0145 grados 2-theta (tiempo por etapa: 1 s). Se cargaron muestras (ligeramente trituradas) en copas con la parte superior rellena que se rotaron durante la adquisición de datos.

El patrón de XRPD se muestra en la figura 3 y es representativo de la forma 1 de rilapladiB. Los siguientes picos pueden ser particularmente útiles para identificar la forma 1: 5,5, 5,9, 8,8, 10,9, 11,5, 11,8, 12,3, 14,5, 15,7, 16,6, 17,4, 18,2, 18,5, 20,4, 22,0, 23,3 y 24,2 grados ( $\pm 0,1$  grados respectivamente); los picos 5,5, 8,8, 10,9, 14,5 y 18,2 grados ( $\pm 0,1$  grados respectivamente) pueden ser particularmente útiles. Tal como apreciarán los expertos en la técnica, estos picos no representan una lista exhaustiva de picos presentados por forma 1 de rilapladiB. Además, aunque los picos mencionados anteriormente pueden ser útiles para identificar la forma 1, la identificación de una muestra de rilapladiB desconocida se lleva a cabo preferiblemente mediante comparación del XRPD completo con el de la figura 3 tal como se describió anteriormente en el presente documento.

Se adquirieron datos de Raman en un espectrómetro Nicolet FT-Raman 960 E.S.P., usando excitación a 1064 nm a una potencia de 400 mW. La resolución de las exploraciones fue de  $4 \text{ cm}^{-1}$ . Se describieron detalles específicos anteriormente en el presente documento.

El espectro de Raman se muestra en la figura 4 y es representativo de la forma 1 de rilapladiB. Las bandas que pueden ser útiles para identificar la forma 1 incluyen las posiciones de banda en 86, 112, 158, 181, 263, 519, 528, 615, 629, 694, 739, 746, 764, 777, 808, 822, 1036, 1164, 1180, 1290, 1344, 1471, 1526, 1576, 1613, 1619, 2928, 2955, 3064 y  $3080 \text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  respectivamente); las posiciones de banda en 86, 112, 263, 746, 1164, 1344, 1619, 3064 y  $3080 \text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  respectivamente) pueden ser particularmente indicativas. Las posiciones de los picos de picos significativos redondeados hasta los números de ondas enteros más próximos incluyen 3064, 2955, 1619, 1576, 1526, 1344, 1290, 1180, 808, 112 y  $86 \text{ cm}^{-1}$ . Estas bandas,  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  respectivamente, pueden ser útiles para identificar la forma 1. Tal como apreciarán los expertos en la técnica, estas bandas no representan una lista exhaustiva de picos presentados por la forma 1 de rilapladiB. Además, aunque las bandas mencionadas anteriormente pueden ser útiles para identificar la forma 1, tal como se describió anteriormente la identificación de una muestra de rilapladiB desconocida se lleva a cabo preferiblemente mediante comparación del espectro completo de Raman con el de la figura 4.

#### Ejemplo 2 - Comparativo - una preparación de la forma 2 de rilapladiB

Se recristalizó la forma 1 de rilapladiB mediante evaporación lenta a partir de tolueno. Se disolvieron 500 mg de la Forma 1 de rilapladiB preparada según el ejemplo 1(d) en tolueno (5-10 volúmenes) con calentamiento. Se permitió que la disolución se evaporara durante un fin de semana. Se aislaron los sólidos y se determinaron las propiedades. Los sólidos de rilapladiB resultantes proporcionaron espectros de Raman y XRPD diferentes de los del ejemplo 1(d), y se designó forma 2 de rilapladiB. Tal como se indica anteriormente, la forma 2 no está tan bien definida como la forma 1 y, aunque son ampliamente similares y están claramente relacionadas, las caracterizaciones de la "forma 2" de estado sólido pueden variar según la composición de disolvente.

Esta preparación de rilapladiB proporcionó un espectro de Raman representado por la figura 6, un espectro de Raman representado por la figura 5, y un punto de fusión capilar de  $114\text{-}116^\circ\text{C}$ . Además, el producto presentó una endoterma de DSC de  $109^\circ\text{C}$  y una pérdida de peso del 1,7% mediante termogravimetría. RMN mostró el 3,4% de tolueno.

La figura 5 representa un espectro de XRPD de esta muestra de la forma 2 de rilapladiB. La figura 6 representa un espectro de Raman de esta muestra de la forma 2 de rilapladiB. Los detalles de instrumento/adquisición de XRPD y Raman fueron como en el ejemplo 1. Las posiciones de Raman de los picos de picos significativos que se redondearon a los números de ondas enteros más cercanos incluyen: 3063, 2947, 1612, 1576, 1528, 1343, 1290, 1180, 1164, 806, 112 y  $80 \text{ cm}^{-1}$ . Estas bandas,  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  respectivamente, pueden ser útiles para identificar la forma 2. Sin embargo, la identificación de una muestra de rilapladiB desconocida se lleva a cabo preferiblemente mediante comparación del espectro completo con el de la figura 5 ó 6, según sea aplicable, tal como se describió anteriormente en el presente documento.

#### Ejemplo 3 - Preparación de la forma 3 de rilapladiB y otras formas

A miniviales de reacción (2 por cada disolvente usado), se les añadió aproximadamente 1 ml de disolvente. Los disolventes usados fueron acetonitrilo, THF (tetrahidrofurano), acetato de etilo, tolueno, heptano, acetona y etanol acuoso. Se añadió la forma 1 de rilapladiB preparada según el ejemplo 1(d) y se agitó a  $10^\circ\text{C}$  hasta que se formó una suspensión (en el caso de etanol acuoso, una mezcla bifásica formada con una fase inferior de tipo gel). Se agitaron las mezclas durante la noche a  $10^\circ\text{C}$ , luego se aumentó la temperatura hasta  $30^\circ\text{C}$ , provocando la disolución de los cristales que se habían formado en los disolventes distintos de etanol acuoso. Se enfriaron entonces las mezclas hasta  $10^\circ\text{C}$ , lo que dio como resultado recristalización de los sólidos.

Para un conjunto de viales (A) (1 por cada disolvente usado), se aislaron los sólidos después de un envejecimiento adicional durante 3 horas a  $10^\circ\text{C}$ . Se sembró el segundo conjunto (B) de viales con cristales del conjunto 1 y se mantuvo a  $10^\circ\text{C}$  durante el fin de semana (aproximadamente 3 días).

Se aislaron los sólidos y se encontró que presentaban los siguientes puntos de fusión (tubo capilar) y endotermas de

inicio de DSC:

	1 <sup>er</sup> conjunto (A)			2 <sup>o</sup> conjunto (B)		
Disolvente		Punto de fusión °C	DSC °C		Punto de fusión °C	DSC °C
Acetonitrilo	A1:	179,9	170	B1:	180,9-182,2	170
THF	A2:	112,3-121,8	103	B2:	2 fusiones: 113,8-120,6; 175,3-176,6	104; 161
Acetato de etilo	A3:	2 fusiones: 112,1-118,9; 176,5-179,9	110; 175	B3:	174,5-177,3	171
Tolueno	A4:	115,5	104	B4:	173,9-178,3	100; 170
Heptano	A5:	112,5-122,2	105; 160	B5:	116,4-126,6	108; 162
Acetona	A6:	178,2-179,5	171	B6:	173,3-176,6	172

5 El patrón de difracción en polvo de rayos X del material del 1<sup>er</sup> conjunto, el producto cristalizado de acetonitrilo (A1), se muestra en la figura 1 y es representativo de la forma 3 de rilapladiB. Los siguientes picos pueden ser particularmente útiles para identificar la forma 3: ángulos de difracción (2 theta) en las posiciones de 6,2, 7,6, 9,1, 11,2, 11,7, 12,4, 13,1, 14,0, 14,3, 14,9, 15,3, 16,5, 16,8, 17,5, 17,8, 18,5, 18,9, 19,3, 20,0, 20,6, 21,1 y 22,1 grados ( $\pm 0,1$  grados respectivamente); los ángulos de difracción (2 theta) en las posiciones 6,2, 7,6, 9,1, 11,2 y 14,3 grados ( $\pm 0,1$  grados respectivamente) pueden ser particularmente útiles. Los expertos en la técnica apreciarán que estos picos no representan una lista exhaustiva de picos presentados por la forma 3 de rilapladiB. Además, aunque los picos mencionados anteriormente pueden ser útiles para identificar la forma 3, la identificación de una muestra de rilapladiB desconocida se lleva a cabo preferiblemente mediante comparación del XRPD completo con el de la figura 1 tal como se describió anteriormente en el presente documento. La figura 1 no indica la presencia de la forma 1 o la forma 2 de rilapladiB, considerando una detectabilidad de aproximadamente el 2% de cualquiera forma en la forma 3.

15 El espectro de Raman del material del 1<sup>er</sup> conjunto, el producto cristalizado de acetonitrilo (A1), se muestra en la figura 2 y es representativo de la forma 3 de rilapladiB. Las siguientes bandas pueden ser particularmente útiles para identificar la forma 3: las bandas en las posiciones de 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952 y 3075  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  respectivamente) (por ejemplo, bandas en las posiciones de 103, 808, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2952 y 3075  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  respectivamente)). Las bandas en las posiciones 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623 y 3075  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  respectivamente) pueden ser particularmente indicativas. Los expertos en la técnica apreciarán que estas bandas no representan una lista exhaustiva de bandas presentadas por la forma 3 de rilapladiB. Además, aunque las bandas mencionadas anteriormente pueden ser útiles para identificar la forma 3, tal como se describió anteriormente la identificación de una muestra de rilapladiB desconocida se lleva a cabo preferiblemente mediante comparación del espectro completo de Raman con el de la figura 2.

25 A continuación se resumen los análisis de XRPD y Raman de los otros sólidos aislados:

(A2) - los espectros de Raman y XRPD fueron similares a los del ejemplo 2.

(A3) - el espectro de Raman fue como el del ejemplo 1(d) y 2 combinados.

(A4) – los espectros de Raman y XRPD fueron similares a los del ejemplo 2.

(A5) - los espectros de Raman y XRPD fueron coherentes con los del ejemplo 1(d).

30 (A6) - los espectros de Raman y XRPD fueron coherentes con los de (A1).

(B1) - los espectros de Raman y XRPD fueron coherentes con los de (A1).

(B2) - los espectros de Raman y XRPD fueron similares a los del ejemplo 2.

(B3) - los espectros de Raman y XRPD fueron coherentes con los de (A1).

(B4) - el espectro de Raman indicó una mezcla de formas. XRPD fue como el de (A1) y el ejemplo 2 combinados.

(B5) - el espectro de Raman fue como el del ejemplo 1(d) y 2 combinados. XRPD fue coherente con el del ejemplo 1(d).

(B6) – los espectros de Raman y XRPD fueron coherentes con los de (A1).

5 Los detalles de instrumento/adquisición de XRPD y Raman para los productos del ejemplo 3 fueron como en el ejemplo 1.

10 El XRPD, Raman y/o puntos de fusión del 1<sup>er</sup> conjunto de cristalizaciones de acetonitrilo y acetona (A1 y A6) y el 2<sup>o</sup> conjunto de cristalizaciones de acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno y acetona (B1, B3, B4, B6) son indicativos de la presencia de la forma 3 de rilapladib. Cuando se observaron 2 puntos de fusión, una mezcla de formas de rilapladib, incluyendo la forma 3, puede estar presente. Los puntos de fusión menores de aproximadamente 110-130°C (por ejemplo, de aproximadamente 112-127°C) son indicativos de la presencia de la forma 1 u otra forma (distinta de la forma 3). Todas las muestras pueden incluir una forma de rilapladib distinta de la forma 3.

Ejemplo 4 - una preparación de la forma 3 de rilapladib

15 Se suspendió la forma 1 de rilapladib en los siete disolventes usados en el ejemplo 3 durante 2 días a 50°C. Se añadió la forma 1 de rilapladib preparada según el ejemplo 1(d) para disolver hasta que se formó una suspensión y se aislaron los sólidos. Los puntos de fusión capilares y endotermas de inicio de DSC para los materiales cristalinos aislados fueron tal como sigue:

Disolvente	Punto de fusión °C	DSC °C
Acetonitrilo	175,1-177,8	172
THF	175,7-177,7	172
Acetato de etilo	173,1-175,9	172
Tolueno	173,4-176,8	170
Heptano	171,9-174,6	172
Acetona	175,6-178,4	173
Etanol acuoso	175,9-178,6	172

20 Los patrones de XRPD y Raman para los materiales cristalinos aislados fueron coherentes con los descritos en el ejemplo 3, lo que indica que la forma 3 de rilapladib se había formado. Los puntos de fusión de los materiales aislados también son indicativos de la presencia de la forma 3 de rilapladib.

Ejemplo 5 - una preparación de la forma 3 de rilapladib

25 Se disolvió 1 gramo de la forma 1 de rilapladib preparada según el ejemplo 1(d) en 5 volúmenes de acetato de etilo a 50°C. La disolución empezó a cristalizar. Se enfrió hasta 0°C y se aisló y se secó el material cristalino en un horno de vacío durante 1 hora (recuperado 0,87 g, punto de fusión capilar 173,8-180,0°C, endoterma de inicio de DSC 171°C).

Los patrones de XRPD y Raman para el material cristalino aislado fueron coherentes con los descritos en el ejemplo 3, lo que indica que la forma 3 de rilapladib se había formado. El punto de fusión del material aislado también es indicativo de la presencia de la forma 3 de rilapladib.

Ejemplo 6 - una preparación de la forma 3 de rilapladib

30 Se disolvió 1 gramo de la forma 1 de rilapladib preparada según el ejemplo 1(d) en 5 ml de acetato de etilo a 60°C. Se añadieron 5 ml de heptano, se enfrió la mezcla hasta 50°C y luego se sembró con la forma 3 de rilapladib cristalizada a partir de la forma 1 suspendida en acetonitrilo a 50°C durante 2 días. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se aisló y se secó el material cristalino en un horno de vacío durante 1 hora (recuperado 0,93 g, punto de fusión capilar 173,8-175,1°C, endoterma de inicio de DSC 170°C).

35 Los patrones de XRPD y Raman para los materiales cristalinos aislados fueron coherentes con los descritos en el ejemplo 3, lo que indica que la forma 3 de rilapladib se había formado. El punto de fusión del material aislado

también es indicativo de la presencia de la forma 3 de rilapladib.

Ejemplo 7 - una preparación de la forma 3 de rilapladib

Se disolvió 1 gramo de la forma 1 preparada según el ejemplo 1(d) en 10 ml de acetato de etilo a 50°C. Se sembró la mezcla con la forma 3 de rilapladib cristalizada a partir de la forma 1 suspendida en acetonitrilo a 50°C durante 2 días. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se aisló y se secó el material cristalino en un horno de vacío durante 1 hora (recuperado 0,85 g, punto de fusión capilar 174,0-176,0°C, endoterma de inicio de DSC 171°C).

Los patrones de XRPD y Raman para el material cristalino aislado fueron coherentes con los descritos en el ejemplo 3, lo que indica que la forma 3 de rilapladib se había formado. El punto de fusión del material aislado también es indicativo de la presencia de la forma 3 de rilapladib.

10 Ejemplo 8 - una preparación de la forma 3 de rilapladib

Se cargó la forma 1 de rilapladib preparada según el ejemplo 1(d) (1 gramo) a un matraz de fondo redondo de 10 ml con acetato de etilo (5 ml). Se calentó la mezcla hasta 50°C para proporcionar una disolución, luego se dejó agitar a 50°C. Después de varias horas, se enfrió la mezcla hasta 0-5°C y se agitó durante una hora. Se filtró el producto, se lavó y se secó en el horno de vacío para proporcionar un sólido blanco (960 mg, 94%; punto de fusión capilar 169-170°C; endoterma de inicio de DSC 172°C). Los patrones de XRPD y Raman para el material aislado fueron coherentes con los descritos en el ejemplo 3, lo que indica que la forma 3 de rilapladib se había formado. El punto de fusión del producto aislado también es indicativo de la presencia de la forma 3 de rilapladib.

Ejemplo 9 – una preparación de la forma 3 de rilapladib

Se prepara rilapladib a partir de una reacción de acoplamiento de amida entre la amina y el ácido correspondientes (véase, por ejemplo el documento WO02/30904) según lo siguiente: a) se calienta el ácido inicialmente con 1,1'-carbonildiimidazol ("CDI") en una mezcla de MIBK y DiMAC. Se añade la amina y se aísla el rilapladib así formado lavando la mezcla de reacción con agua y bicarbonato de sodio acuoso, concentrando la disolución y cristalización de MIBK (se usa opcionalmente una simiente de la forma 3 de rilapladib); b) se recrystaliza el rilapladib a partir de MIBK (puede usarse una simiente de la forma 3 de rilapladib).

25 a) Preparación de rilapladib

Se trata ácido [2-(2,3-difluorobencilio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]acético (15,0 g) como disolución en una mezcla de dimetilacetamida (DiMAC, 15 ml) y metil isobutil cetona (MIBK, 95 ml) a 60°C con 1,1'-carbonildiimidazol CDI (7,41 g) en porciones a lo largo de aproximadamente 30 minutos y luego se agitó durante 30 minutos adicionales para formar la imidazolida.

30 Se añade *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina (16,29 g), disuelta en MIBK (30 ml), a la imidazolida anterior y se calienta la mezcla y se agita a 83°C hasta que la reacción se completa (2-4 h). Entonces se enfría (45°C) la disolución de DiMAC/MIBK que contiene el producto de reacción en bruto (*N*-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-2-[2-(2,3-difluorobencilio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida), se diluye con MIBK (45 ml), se lava con agua (1 x 60 ml), el 5% p/v de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (2 x 60 ml) y finalmente agua (1 x 60 ml). Entonces se concentra la disolución de MIBK hasta aproximadamente 120 ml (88-118°C, a presión atmosférica). Se enfría la disolución hasta 45°C, se siembra con la forma 3 de rilapladib (15 mg) y se agita durante al menos 12 horas a 45°C. Se enfría la suspensión resultante hasta 20°C durante al menos una hora, se agita durante al menos 3 horas adicionales y se elimina por filtración. Se lava la torta de filtro con MIBK (1 x 30 ml) y se seca a vacío a 50°C para dar rilapladib cristalino, forma 3: 25,90 g, 85%. HPLC 99,85% de pureza (el método de HPLC usó los siguientes equipos/condiciones: detección: UV; columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2,1 mm id 5 micrómetros; temperatura: 40-60°C; velocidad de flujo: 1-2 ml/min; fase móvil: A = agua – TFA al 0,05%; B = acetonitrilo – TFA al 0,05%; elución de gradiente del 0% de B al 95% de B a lo largo de 8 minutos; tiempo de equilibrio: 0,5-2 min (dentro del programa de gradiente); volumen de inyección: 1 µl; prep. de muestra: 2-3 gotas en 5 ml de 1:1 acetonitrilo:agua).

45 Tiempo de retención de Hplc: 5,0 min (detección a  $\lambda = 254$  nm).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D4-MeOH):  $\delta$  8,2-8,35 (1H, m), 7,35-7,85 (11H, m), 6,95-7,3 (3H, m), 6,44 + 6,52 (1H, 2 x s), 5,31 + 5,68 (2H, 2 x s), 4,71 + 4,87 (2H, 2 x s a), 4,37 + 4,48 (2H, 2 x s), 4,4-4,5 + 3,9-4,05 (1H, 2 x m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,3 (3H, s), 2,95-3,1 (2H, m), 2,5-2,65 (2H, m), 2,05-2,3 (2H, 2 x t), 1,7-2,05 (4H, m).

EM (EI): hallado (M+1): 736; C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S requiere 735.

50 b) Recrystalización de rilapladib

Se calientan la forma 3 de rilapladib (30,0 g, 40,77 mmol, 1 peso) y MIBK (210 ml, 7 vol.) a 90°C para obtener una disolución. Se filtra la disolución y se lava el filtro con MIBK adicional caliente (70-90°C) (30 ml, 1 vol.). Se enfrían los filtrados combinados hasta 45°C, se siembran con la forma 3 de rilapladib (30 mg, 0,1% en peso) y se agitan a 45°C

5 durante al menos 15 h. Se enfría la suspensión resultante hasta 20°C durante al menos una hora y se agita a 20°C durante al menos 3 horas. Se aísla el producto mediante filtración, se lava con MIBK (1 x 36 ml, 1 x 1,2 vol.) y se seca a vacío a 50°C para dar la forma 3 de rilapladib como un sólido cristalino blanco: 26,55 g, 88,5%. HPLC 99,9% (condiciones como en la parte a) de este ejemplo 9. Los datos/metodología de caracterización del producto son iguales que los descritos en la parte a) de este ejemplo 9.

Ejemplo 10 - ATR-IR forma 3 y forma 1 (comparativo)

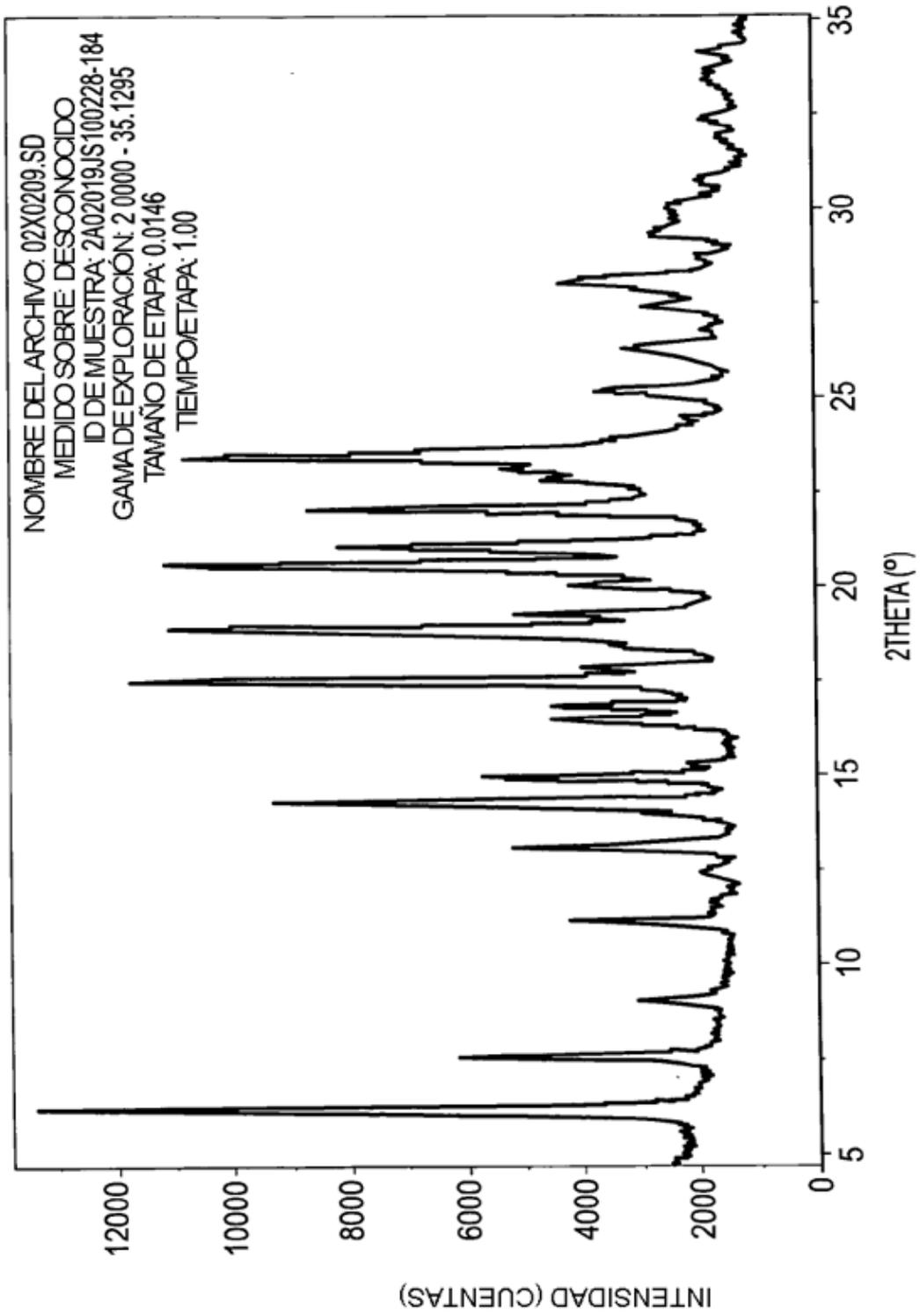
10 La figura 7 es un espectro de ATR-IR de otra preparación de la forma 3 de rilapladib. Las posiciones de los picos de picos significativos que se redondearon hasta los números de ondas enteros más próximos incluyen: 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708 y 693 (+/- 1 números de ondas para cada uno de los números de ondas particulares anteriores).

15 La figura 8 es un espectro de ATR-IR de otra preparación de la forma 1 de rilapladib. Las posiciones de los picos de picos significativos que se redondearon hasta los números de ondas enteros más próximos incluyen: 2928, 1652, 1620, 1598, 1527, 1495, 1478, 1468, 1401, 1329, 1297, 1271, 1240, 1201, 1187, 1164, 1143, 1112, 1071, 1030, 1016, 1005, 994, 973, 933, 845, 822, 789, 755, 746, 712, 693 y 665 (+/- 1 números de ondas para cada uno de los números de ondas particulares anteriores).

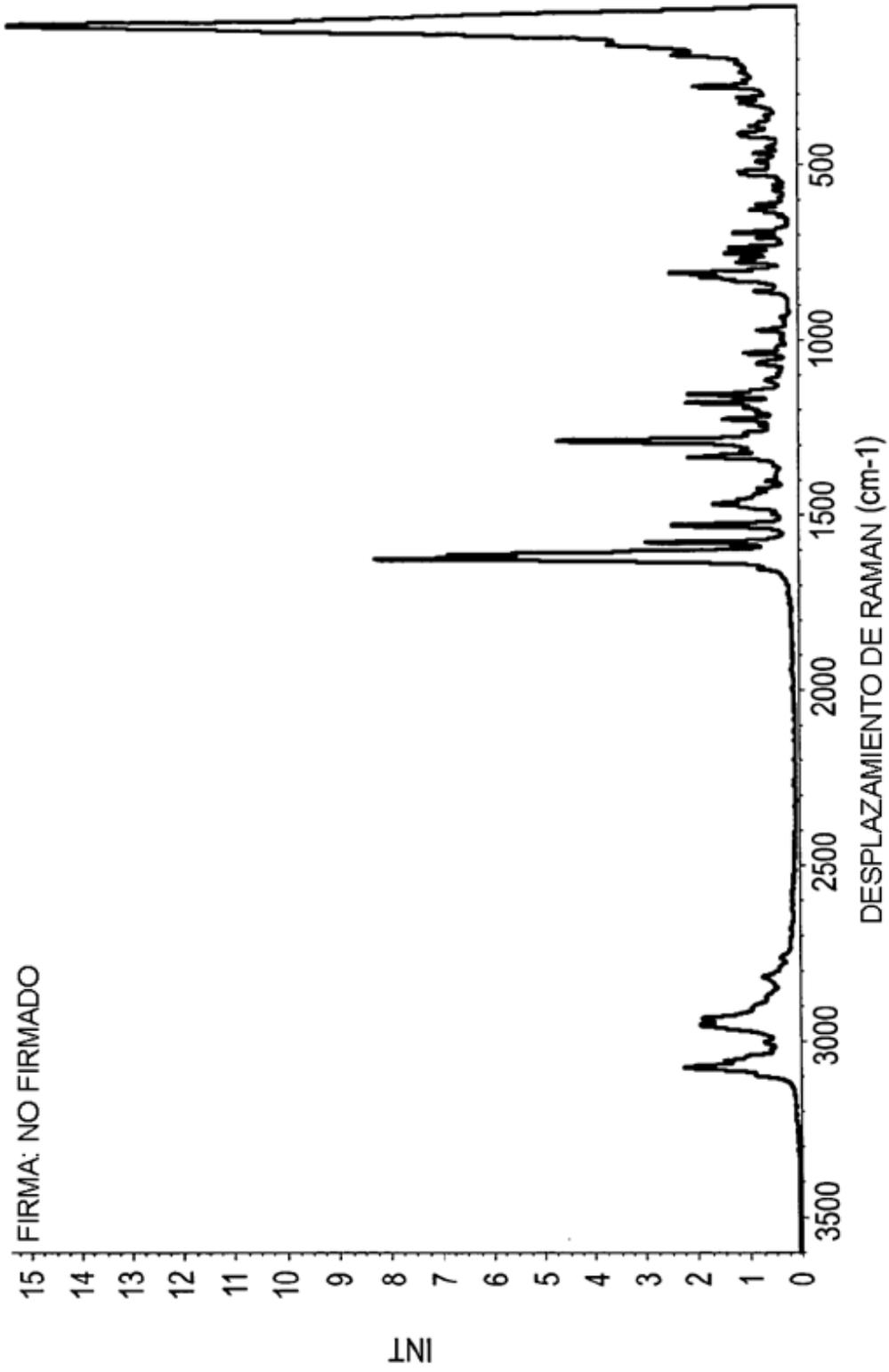
20 El equipo y los detalles de adquisición fueron tal como se describió anteriormente en el presente documento en referencia a las figuras 7 y 8. Los expertos en la técnica apreciarán que se esperan ligeras variaciones en los picos observados basándose en el espectrómetro específico empleado y los parámetros de adquisición usados. Sin embargo, esta variación no debe ser superior a  $\pm 1$  números de ondas.

**REIVINDICACIONES**

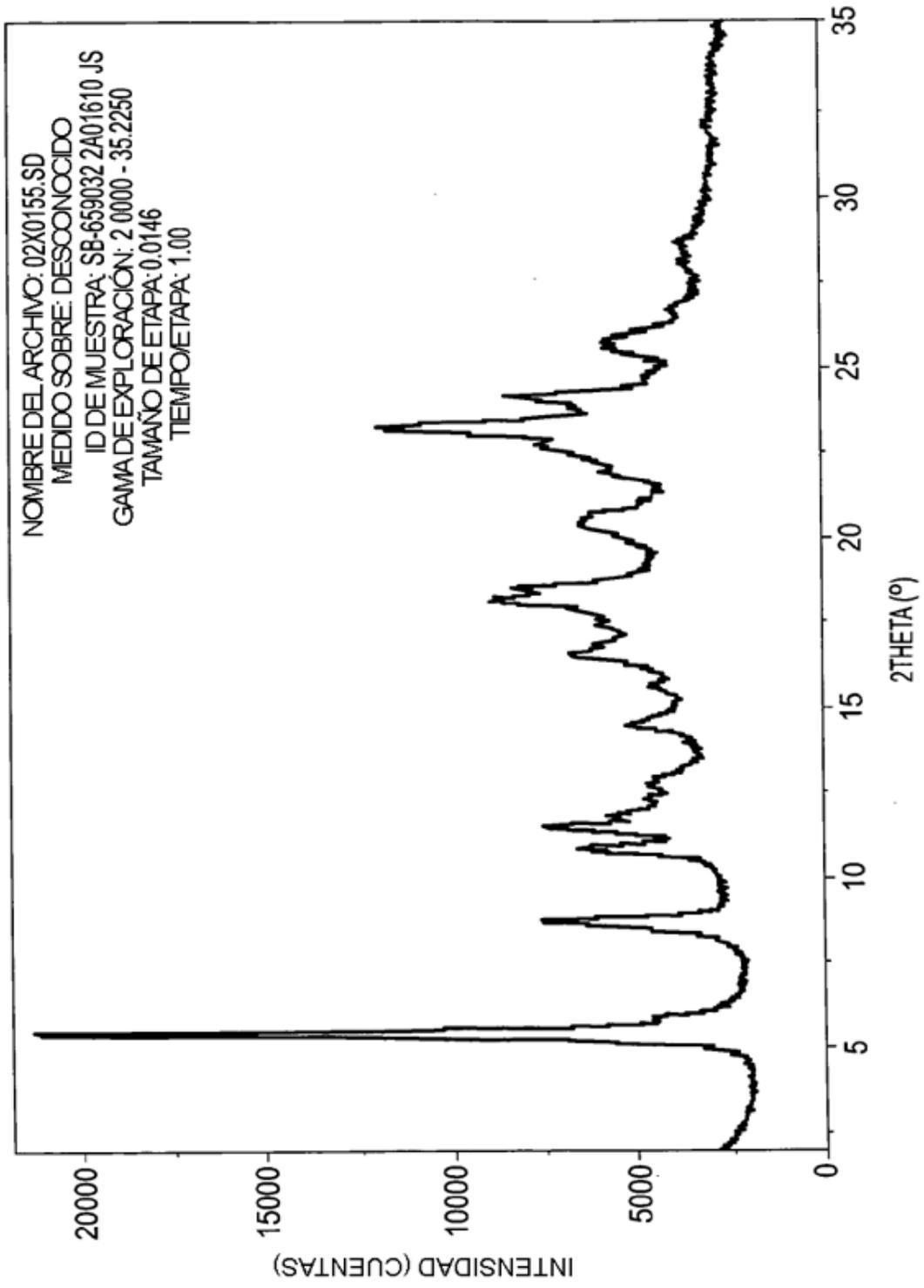
1. Rilapladib cristalino caracterizado por una o más de las siguientes propiedades:
  - a) un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en las posiciones de 6,2, 7,6, 9,1, 11,2 y 14,3,  $\pm 0,1$  grados cada una; o
  - 5 b) un espectro de Raman que comprende picos al menos en las posiciones de 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623 y 3075, cada  $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ; o
  - c) un punto de fusión de desde 165°C hasta 185°C; o
  - d) un espectro de absorción de ATR-IR que comprende picos al menos en los números de ondas 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708 y 693, cada  $\pm 1$  números de ondas.
- 10 2. Rilapladib cristalino según la reivindicación 1, que se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos X tal como se define en la reivindicación 1.
- 15 3. Rilapladib cristalino según la reivindicación 2, caracterizado además por al menos una propiedad seleccionada del espectro de Raman, el punto de fusión y el espectro de absorción de ATR-IR tal como se define en la reivindicación 1.
4. Rilapladib cristalino según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el patrón de difracción en polvo de rayos X comprende además ángulos de difracción (2 theta) al menos en las posiciones de 11,7, 12,4, 13,1, 14,0, 14,9, 15,3, 16,5, 16,8, 17,5, 17,8, 18,5, 18,9, 19,3, 20,0, 20,6, 21,1 y 22,1,  $\pm 0,1$  grados cada una.
- 20 5. Rilapladib cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en el que el espectro de Raman comprende además picos al menos en las posiciones de 159, 186, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 766, 776, 808, 820, 1038, 1179, 1288, 1467, 1528, 1576, 1611, 2933 y 2952, cada  $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ .
6. Rilapladib cristalino según la reivindicación 1, que se caracteriza por el espectro de Raman tal como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 5.
- 25 7. Rilapladib cristalino según la reivindicación 1, que se caracteriza por el punto de fusión tal como se define en la reivindicación 1.
8. Rilapladib cristalino según la reivindicación 1, que se caracteriza por el espectro de absorción de ATR-IR tal como se define en la reivindicación 1.
9. Rilapladib cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el rilapladib cristalino es al menos el 90% puro en peso.
- 30 10. Rilapladib cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el rilapladib cristalino es al menos el 95% puro en peso.
11. Rilapladib cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el rilapladib cristalino es al menos el 97% puro en peso.
- 35 12. Rilapladib cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el rilapladib cristalino es al menos el 99% puro en peso.
13. Composición farmacéutica que comprende rilapladib cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un portador farmacéuticamente aceptable.
14. Rilapladib cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso en terapia.
- 40 15. Rilapladib cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para tratar una enfermedad o trastorno mediado por Lp-PLA<sub>2</sub>.
16. Rilapladib cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para tratar enfermedad de Alzheimer.
17. Rilapladib cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para tratar demencia vascular.



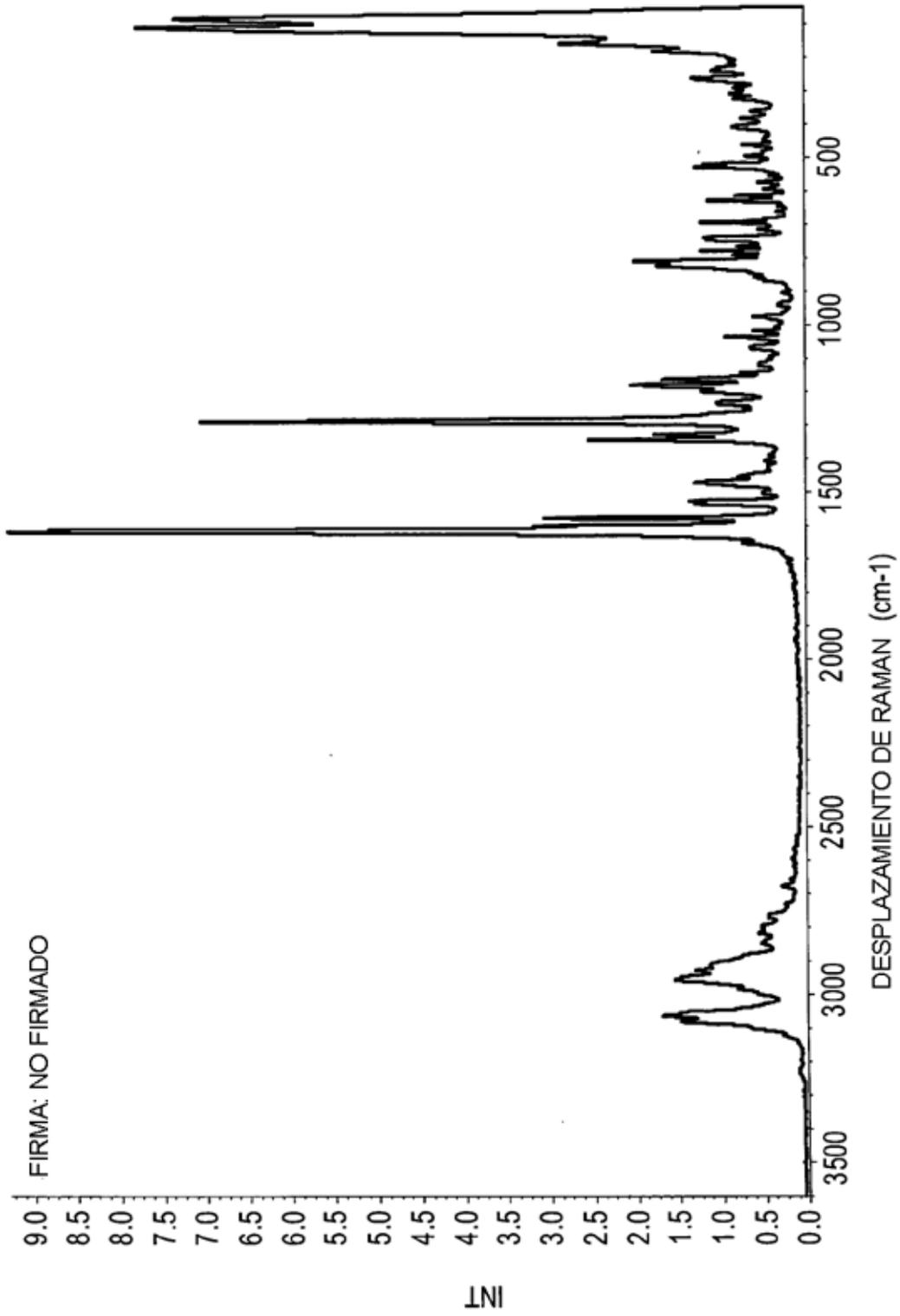
**FIG. 1**



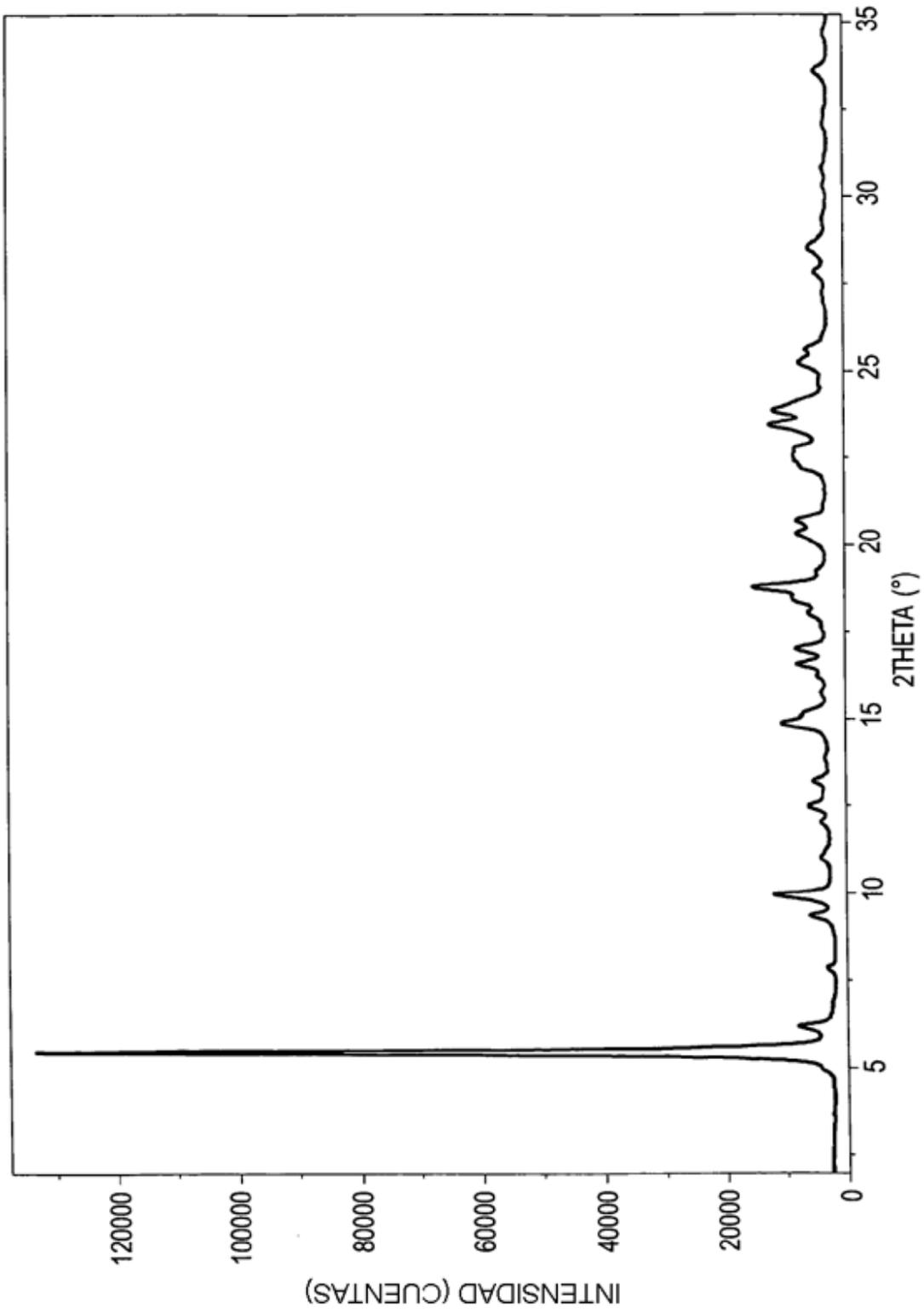
**FIG. 2**



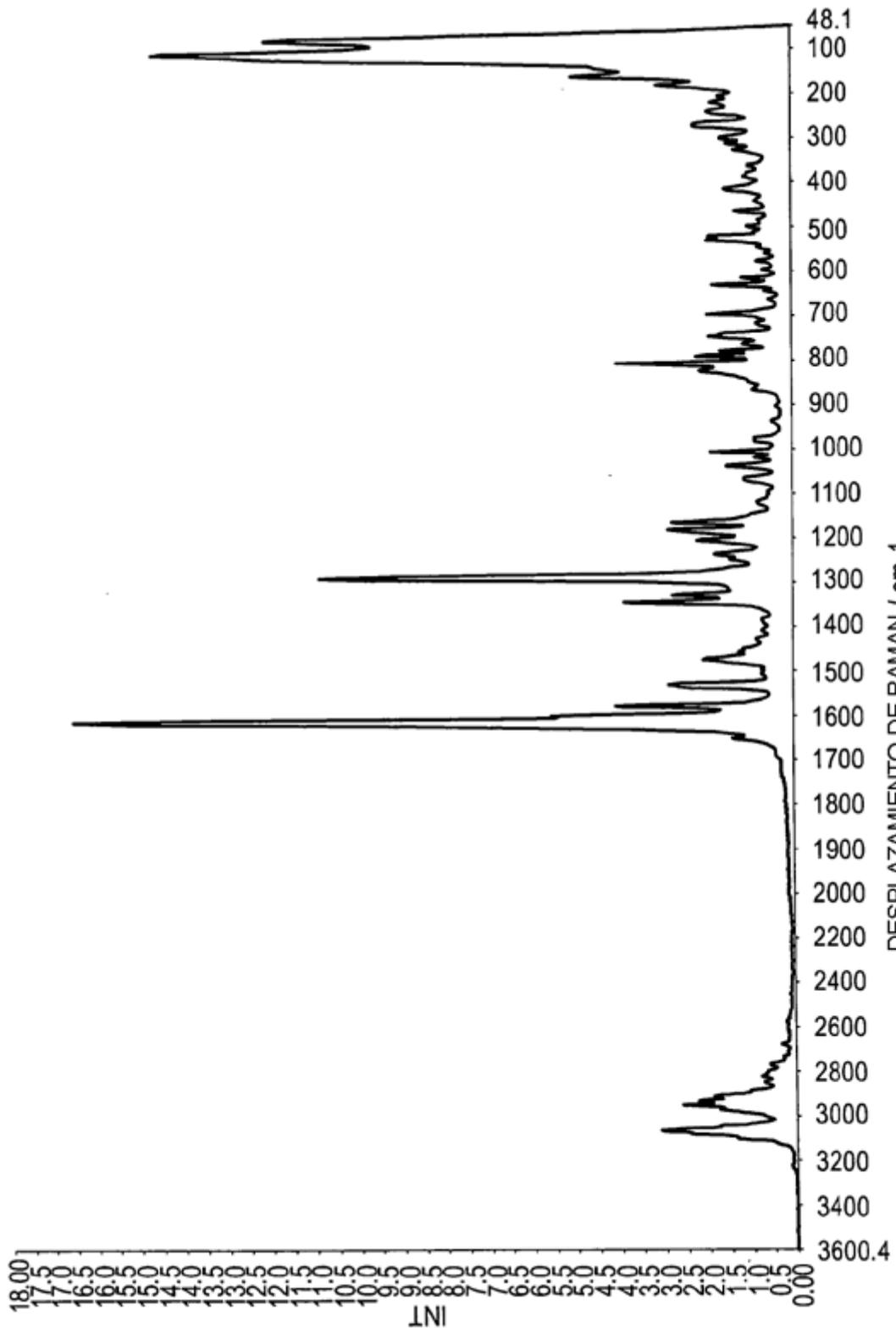
**FIG. 3**



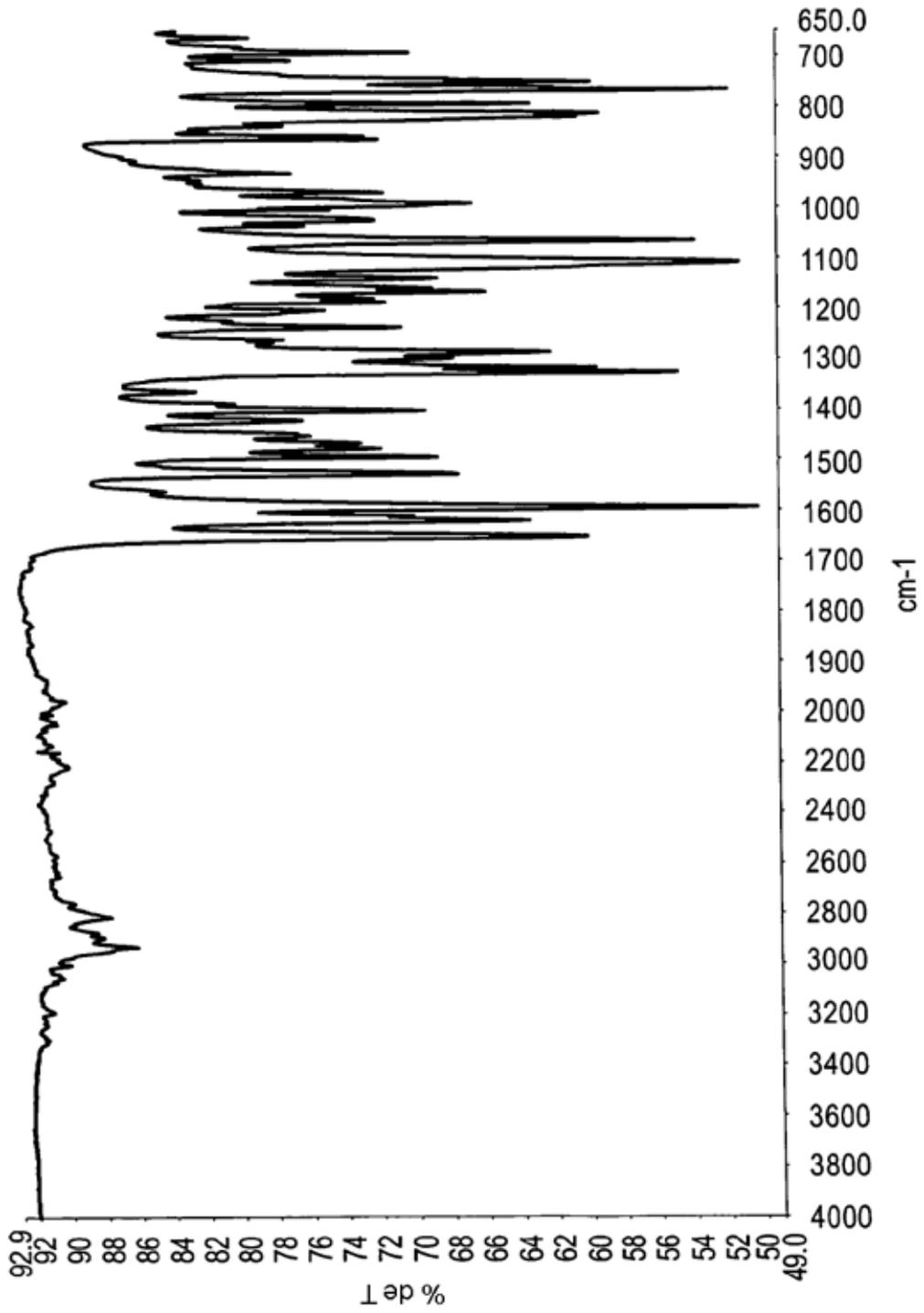
**FIG. 4**



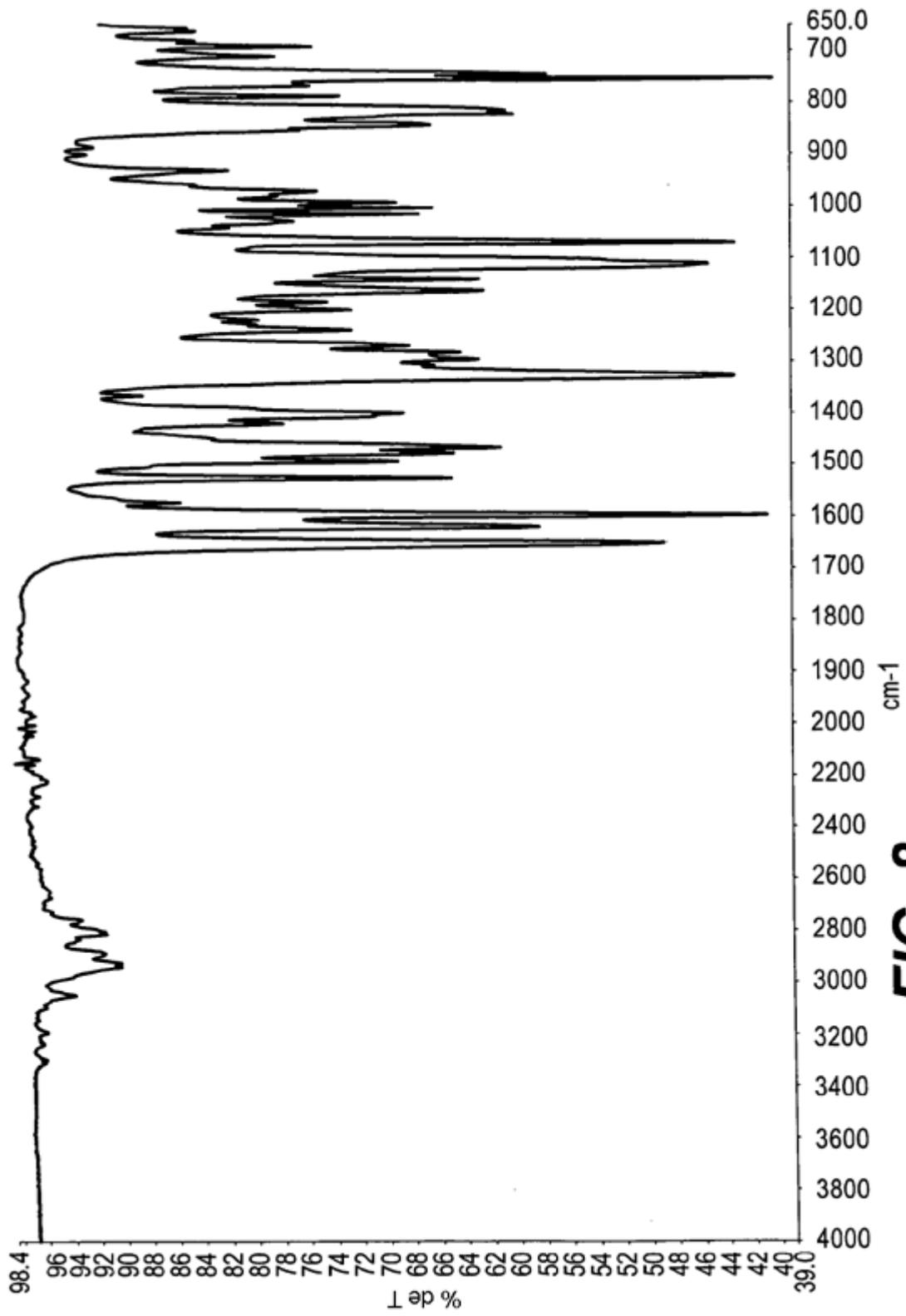
**FIG. 5**



**FIG. 6**



**FIG. 7**



**FIG. 8**