



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 465**

51 Int. Cl.:  
**C07D 215/40** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04765655 .8**  
86 Fecha de presentación : **23.09.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1667975**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Una forma polimórfica de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina.**

30 Prioridad: **26.09.2003 GB 0322629**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2008**

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**  
**Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue**  
**Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es: **Gladwin, Asa, Elisabeth**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 297 465 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

Una forma polimórfica de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina.

5 Esta invención se refiere a un nuevo compuesto que tiene actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a composiciones que lo contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos del SNC y otros trastornos.

10 El documento WO 2003/080580 (Glaxo Group Limited) describe la preparación de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Ejemplo 16) además de dos formas polimórficas de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma I; Ejemplo 51 y Forma II; Ejemplo 52). La 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina se describe en el documento WO 2003/080580 por tener afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> y se reivindica que es útil para el tratamiento de trastornos del SNC y otros.

15 Ahora se ha encontrado que la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina existe en otra forma polimórfica que se caracteriza principalmente porque posee un punto de fusión más alto que las Formas I y II. Esta otra forma polimórfica de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina se cita como Forma III.

20 Así, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, proporcionamos la Forma III de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina.

25 En conformidad, la presente invención da a conocer la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina, en conformidad como se caracteriza por los datos proporcionados por al menos uno de los métodos siguientes: datos de infrarrojos, de difracción Raman, de difracción de rayos X de una muestra en polvo o resonancia magnética nuclear, y de punto de fusión, como se dan a conocer en la presente memoria, incluidos los datos espectrales parciales que se dan a conocer en la presente memoria.

30 Así, un aspecto de la presente invención proporciona una forma polimórfica de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina, caracterizada porque proporciona:

- 30 i) espectro de infrarrojos que contiene picos a 724, 758, 777, 804, 818, 838, 856, 905, 918, 948, 1023, 1055, 1081, 1092, 1118, 1136, 1153, 1178, 1244, 1302, 1318, 1365, 1378, 1403, 1444, 1471, 1490, 1569, 1584, 1603 y 2819 cm<sup>-1</sup>; y/o
- 35 ii) un espectro Raman que contiene picos a 159, 184, 214, 241, 285, 304, 318, 429, 545, 558, 614, 706, 724, 803, 856, 1000, 1023, 1080, 1093, 1136, 1152, 1233, 1243, 1317, 1343, 1364, 1378, 1403, 1446, 1569, 1584, 1602, 3050 y 3073 cm<sup>-1</sup>; y/o
- 40 iii) un difractograma de rayos X de una muestra en polvo (XRPD por sus siglas en inglés) que proporciona espaciamentos en celdilla calculados a 10,29, 11,94, 17,47, 19,55, 19,84 y 20,33°; y/o
- 45 iv) un punto de fusión de 188°C.

En un aspecto preferido, el polimorfo de la presente invención proporciona un espectro de infrarrojos esencialmente en concordancia con la Figura 1.

En un aspecto preferido, el polimorfo de la presente invención proporciona un espectro Raman esencialmente en concordancia con la Figura 2.

50 En un aspecto preferido, el polimorfo de la presente invención proporciona un difractograma de rayos X de una muestra en polvo (XRPD) que ofrece unos espaciamentos de entramado calculados a 10,29, 10,76, 11,94, 14,33, 14,61, 14,93, 16,02, 16,80, 17,47, 17,92, 19,13, 19,55, 19,84, 20,33, 21,16, 21,36, 23,33, 23,96, 24,44, 24,67, 25,51, 26,12, 27,13, 27,77, 28,06, 28,35, 29,23, 29,46, 30,06, 30,35, 31,27, 32,35, 32,66, 33,08, 33,77, 34,49, 35,18, 36,42, 37,34, 38,39 y 39,51°.

55 En un aspecto más preferido, el polimorfo de la presente invención proporciona un difractograma de rayos X de una muestra en polvo (XRPD) de acuerdo esencialmente con la Figura 3.

La presente invención abarca el polimorfo aislado en forma pura o cuando se mezcla con otros materiales, por ejemplo, las formas conocidas de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina u otro material.

60 De este modo, en un aspecto se proporciona el polimorfo en forma aislada. En un otro aspecto se proporciona el polimorfo en forma pura. En otro aspecto más, se proporciona el polimorfo en forma cristalina. Lo más preferiblemente, se proporciona el polimorfo en forma pura.

65 "Aislado en forma pura" se refiere a la Forma III de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina presente en una cantidad de preferiblemente >75%, más preferiblemente >90%, particularmente >95%, especialmente >99% respecto a otros compuestos o polimorfos de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina que pueden estar presentes en una muestra aislada.

## ES 2 297 465 T3

El compuesto de la presente invención tiene afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> y se cree que es de uso potencial en el tratamiento de ciertos trastornos del SNC tales como ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos obsesivos compulsivos, migraña, trastornos de la memoria cognitiva (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo ligero), enfermedad de Parkinson, ADHD (Trastorno de deficiencia de atención/Síndrome de hiperactividad), trastornos del sueño (que incluyen trastornos del ritmo circadiano), trastornos de alimentación tales como anorexia y bulimia, ataques de pánico, retirada de la drogadicción tales como a la cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia (en particular deficiencias cognitivas de la esquizofrenia), apoplejía y también trastornos asociados con traumatismo vertebral y/o traumatismo craneoencefálico tal como la hidrocefalia. También se espera que el compuesto de la invención sea útil para el tratamiento de ciertos trastornos GI (gastrointestinales) tales como el SII (síndrome del intestino irritable). El compuesto de la invención también se espera que sea útil para el tratamiento de la obesidad.

De este modo, la invención también proporciona la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III), para que se utilice como sustancia terapéutica, en particular en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos anteriores. En particular, la invención hace posible que la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III) se utilice en el tratamiento de la depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, disminución cognitiva relacionada con la edad, ADHD, obesidad, deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, deficiencias cognitivas en la esquizofrenia y la apoplejía.

En otro aspecto, la invención proporciona la utilización de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III) para fabricar un medicamento a utilizar en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos anteriores.

Los antagonistas del 5-HT<sub>6</sub> pueden ser capaces de aumentar la frecuencia neuronal polisialilada basal e inducida por aprendizaje en regiones cerebrales tales como el lóbulo temporal medial de la rata y el hipocampo asociado, como se describe en el documento WO 2003/066056.

Para utilizar el compuesto de la presente invención en un tratamiento, normalmente se formulará en una composición farmacéutica conforme a la práctica farmacéutica estándar. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, de forma adecuada a temperatura ambiente y a presión atmosférica, normalmente está adaptada para la administración oral, parenteral o rectal y, como tal, pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o para infusión, o supositorios. Se prefieren generalmente las composiciones administrables por vía oral.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes para la formación de comprimidos, disgregantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica clásica.

Los preparados líquidos orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensión acuosa u oleosa, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichos preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden ser incluso aceites comestibles), conservantes, y, si se desea, aromatizantes y colorantes convencionales.

Para la administración parenteral, se preparan formas farmacéuticas unitarias líquidas utilizando un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. De manera ventajosa, en el vehículo se disuelven coadyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes o agentes de tamponamiento. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de cargarse en el vial y el agua puede retirarse al vacío. Las suspensiones para vía parenteral se preparan esencialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición al óxido de etileno antes de ser suspendido en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

La composición puede contener del 0,1% al 99% en peso, preferiblemente del 10 al 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración.

La dosis del compuesto que se usa en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de la manera habitual dependiendo de la gravedad de los trastornos, del peso del paciente y de otros factores similares. Sin embargo, como regla general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más habitualmente de 0,05 a 200 mg, por ejemplo de 20 a 40 mg; y dichas dosis unitarias se administrarán preferiblemente, una vez al día, aunque pueda necesitarse la administración más de una vez al día; y dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o varios meses.

## ES 2 297 465 T3

Las siguientes Descripciones y Ejemplos ilustran la preparación del compuesto de la invención.

### Descripción 1

#### 5 3-Yodo-8-nitroquinolina (D1)

Una mezcla agitada de 8-nitroquinolina (100 g, 0,57 mol) en ácido acético (500 ml) se trató con *N*-yodosucinimida (155 g, 0,69 mol) por porciones durante 10 minutos, y se calentó a 62°C durante 6 h. Se introdujo una porción más de *N*-yodosucinimida (25 g, 0,14 mol) y se agitó la mezcla durante 16 horas más antes de enfriarla hasta la temperatura ambiente. Se retiró el disolvente al vacío y se mantuvo a una temperatura por debajo de 35°C. Se disolvió el residuo en diclorometano (2 l) y se lavó sucesivamente con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (2 x 1 l), una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (1 l), agua (1 l), salmuera (100 ml) y, luego, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Se filtró la mezcla y se retiró el disolvente para dar un sólido amarillo que se retrocristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (D1) (168 g, 97%) como un sólido amarillo;

15  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,65 (1H, app.t), 7,94 (1H, dd), 8,07 (1H, dd), 8,66 (1H, d, J = 2Hz), 9,19 (1H, d, J = 2Hz);

Espectro de masas: C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>IN<sub>2</sub> requiere 300; encontrado 301 (MH<sup>+</sup>).

### 20 Descripción 2

#### 8-Nitro-3-fenilsulfonilquinolina (D2)

La 3-yodo-8-nitroquinolina (D1) (135 g, 0,45 mol) se suspendió en dimetilformamida (2,4 l) en un matraz de 25 5 l de 3 cuellos sujeto con un agitador aéreo, en una atmósfera de argón. Esta mezcla se trató sucesivamente con fenilsulfinato de sodio anhidro (99,6 g, 0,608 mol) y un complejo bis-(triflato de cobre (I))-benceno (170 g, 0,338 mol). La suspensión resultante se calentó a 65°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. Se añadió acetona (2,5 l) al residuo y se filtró la disolución. Se evaporó el filtrado al vacío, se añadieron otros 2,5 l de acetona y se filtró la mezcla de nuevo. Se evaporó el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en cloroformo (30 l) y se lavó con amoníaco acuoso al 10% (2 x 2 l), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo marrón oscuro utilizando un aparato de cromatografía flash-150 de Biotage (5 kg de gel de sílice) eluyéndolo con hexano y aumentando las proporciones de acetato de etilo para dar el compuesto del título (D2) (81,5 g, 58%) como un sólido amarillo;

35  $\delta_{\text{H}}$  (d6-DMSO) 7,67 (2H, t), 7,57 (1H, d), 7,96 (1H, t), 8,13 (2H, d), 8,51 (1H, d), 8,59 (1H, d), 9,42 (1H, d), 9,50 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>SO<sub>4</sub>N<sub>2</sub> requiere 314; encontrado 315 (MH<sup>+</sup>).

### 40 Descripción 3

#### 8-Amino-3-fenilsulfonilquinolina (D3)

Una suspensión de 8-nitro-3-fenilsulfonilquinolina (D2) (46,7 g, 172 mmol), en tetrahidrofurano (750 ml) se añadió a una solución agitada de cloruro de titanio (III) al 30% en HCl acuoso (470 ml) [suministrado por BDH] enfriada en un baño de hielo, a una velocidad tal que la temperatura se mantuviera por debajo de 35°C. Una vez que se hubo completado la adición, se agitó la disolución durante 10 minutos más, luego se añadió agua (1,5 l) y se vertió la mezcla en un vaso de precipitado de 5 l. La disolución agitada con rapidez se trató mediante la adición por porciones de carbonato de potasio sólido para conseguir un pH de 8,5. Se añadió EDTA (250 g, 0,86 mol) y luego carbonato de potasio para mantener el pH 8,5. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 1 l) y se pasó la fase orgánica combinada a través de un bloque de sílice (500 g), eluyéndola con más diclorometano (1 l) y acetato de etilo al 10% en diclorometano (1 l). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó utilizando un aparato de cromatografía Biotage Flash-75 (2 kg de gel de sílice), eluyéndolo con diclorometano y aumentando las proporciones de éter para dar el compuesto del título (D3) (34,5 g, 72%) como un sólido marrón pálido;

55  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,0 (2H, s ancho), 7,02 (1H, dd), 7,25 (1H, dd), 7,44 (1H, t), 7,50-7,59 (3H, m), 8,00-8,40 (2H, m), 8,70 (1H, s), 0,09 (1H, s);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>2</sub> requiere 284; encontrado 285 (MH<sup>+</sup>).

### 60 Descripción 4

#### 8-Yodo-3-fenilsulfonilquinolina (D4)

65 Se disolvió la 8-amino-3-fenilsulfonilquinolina (D3) (31,6 g, 0,11 mol) en ácido trifluoroacético (60 ml) y se evaporó la mezcla. Se disolvió el aceite marrón resultante en acetonitrilo (200 ml) y se añadió gota a gota a una disolución agitada de nitrito de *n*-butilo (6,1 ml) en acetonitrilo (300 ml) mantenida a una temperatura de <5°C. Una vez que se hubo completado la adición, se agitó la mezcla durante cinco minutos, luego se añadió yoduro de tetra-(*n*-

## ES 2 297 465 T3

butil)amonio (82 g, 0,22 mol) por porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos más y después se concentró al vacío. El residuo oscuro se sometió a una cromatografía Flash-75 (2 kg de gel de sílice), eluyendo con hexano y diclorometano para dar un sólido marrón. Esto se disolvió en diclorometano (500 ml) y se lavó con trisulfato de sodio acuoso al 10% (2 x 300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido naranja. Se trituró con metanol para dar el compuesto del título (D4) (25,2 g, 75%) como un sólido amarillo claro;

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,39 (1H, t), 7,53-7,63 (3H, m), 7,96 (1H, d), 8,04 (2H, dd), 8,50 (1H, dd), 8,79 (1H, d), 9,32 (1H, d);

Espectro de masas: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>SI requiere 395; encontrado 396 (MH<sup>+</sup>).

### Descripción 5

#### 3-Fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (D5)

Un matraz de tres cuellos de 100 ml se cargó con Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (174 mg, 0,19 mmol, 0,03 eq), 8-yodo-3-fenilsulfonilquinolina (D4) (2,5 g, 6,33 mmol), 1,1'-bis-difenilfosferroceno (316 mg, 0,57 mmol), *tert*-butóxido de sodio (851 mg, 8,86 mmol, 1,4 eq) y piperazina (2,72 g, 31,6 mmol, 5 eq). Se vació el frasco y se llenó con nitrógeno 4 veces y, luego, se le añadió 1,4-dioxano anhidro (17,5 ml, 7 volúmenes). Se agitó la mezcla y se calentó a 40°C durante 16 horas y media.

Se dejó enfriar la disolución oscura a temperatura ambiente, se añadió diclorometano (12,5 ml) y se lavó la disolución con H<sub>2</sub>O (12,5 ml). El lavado acuoso se extrajo con diclorometano y se extrajeron las fases orgánicas combinadas con HCl a 5 M (2 x 12,5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con diclorometano (2,5 ml), luego, se transfirieron a un frasco cónico, se añadió diclorometano (12,5 ml) y se enfrió el frasco en un baño de hielo/agua. Se añadió hidróxido de sodio acuoso a 10 M (13 ml) al mismo tiempo que se agitaba, luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron. Se retiró la capa orgánica inferior y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (7,5 ml), y se concentraron las capas orgánicas combinadas a presión reducida hasta unos 5 ml. Se añadió isooctano (2,5 ml) a la disolución marrón oscura, lo que dio lugar a la cristalización, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego, se añadió isooctano (22,5 ml) durante 5 minutos. Se envejeció la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y media antes de enfriarla en un baño de hielo/agua durante 30 minutos, se filtró la mezcla y se lavó la torta con isooctano (5 ml). Se secó la torta a presión reducida para dar el compuesto del título (D5); rendimiento: 1,67 g, 75%.

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,6 (1H, s ancho), 3,18 (4H, m), 3,34 (4H, m), 7,27 (1H, m), 7,49-7,60 (5H, m), 8,01 (2H, dd), 8,75, (1H, d), 9,21 (1H, d).

### Ejemplo 1

#### Cristalización de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III)

Se disolvió la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (D5) (5 g) en isopropanol (60 ml) calentándolo con reflujo. A continuación se trató la disolución resultante con carbón (1,25 g), se filtró, y luego se dejó enfriar la disolución a temperatura ambiente, iniciándose la cristalización a -60°C. Se recogió el producto mediante filtración, se lavó con isopropanol (10 ml) y se secó al vacío a 45°C para dar el compuesto del título, 3,1 g, 62%. Punto de fusión: 188°C.

### Ejemplo 2

#### Cristalización de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III)

(Procedimiento alternativo)

Se disolvió la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (D5) (10 g) en etanol (80 ml) calentando a 70°C. A continuación se trató la disolución resultante con carbón (1 g), se filtró, y se enjuagó el lecho del filtro con etanol (20 ml). Se ajustó el filtrado combinado a 54°C, y luego se enfrió a 50°C durante 15 minutos. Se inoculó la disolución con 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III) (10 mg), se enfrió a 35°C durante 30 minutos, se mantuvo durante 1 hora, después se enfrió a 20°C durante 30 minutos y se agitó durante 1 hora y 15 minutos más. Se recogió el producto mediante filtración, se lavó con etanol frío (2 x 10 ml) y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del título, 6,64 g, 66,4%. Punto de fusión: 188°C.

### Ejemplo 3

#### Cristalización de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III)

(Procedimiento alternativo)

Se disolvió la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (D5) (10 g) en etanol (80 ml) calentando a 72°C. A continuación se bombeó la disolución resultante a través de un filtro Cuno R55SP a un segundo vaso (precalentado a 55°C) a

## ES 2 297 465 T3

través de un embudo sinterizado. El matraz original y el filtro Cuno se lavaron con etanol (20 ml). Se calentó el filtrado combinado a 72°C para redissolver el material, y luego se ajustó a 50°C. Se inoculó la disolución con 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III) (10 mg), se enfrió a 35°C a lo largo de 30 minutos, se mantuvo durante 1 hora, luego se enfrió a 20°C a lo largo de 30 minutos y se agitó durante 48 horas más. Se recogió el producto por filtración, se lavó con etanol (20 ml) y se secó al vacío a 50°C para dar el compuesto del título, 5,64 g, 56,4%. Punto de fusión: 188°C.

### *Caracterización de los datos registrados para el Ejemplo 1*

El espectro de infrarrojos del producto sólido se registró utilizando un espectrómetro Nicolet Avatar 360 FT-IR equipado con un accesorio ATR universal. El espectro FT-IR (Figura 1) muestra bandas a: 724, 758, 777, 804, 818, 838, 856, 905, 918, 948, 1023, 1055, 1081, 1092, 1118, 1136, 1153, 1178, 1244, 1302, 1318, 1365, 1378, 1403, 1444, 1471, 1490, 1569, 1584, 1603 y 2819  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros FT-Raman de las muestras en tubos de vidrio se adquirieron utilizando un espectrómetro Thermo Nicolet 960 E.S.P. Se suministró excitación a 1064 nm mediante un láser Nd:YVO<sub>4</sub> con una potencia de 400 mW en la posición de la muestra. Se registraron 1200 escaneos con una resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

El espectro FT-Raman (Figura 2) muestra bandas a 159, 184, 214, 241, 285, 304, 318, 429, 545, 558, 614, 706, 724, 803, 856, 1000, 1023, 1080, 1093, 1136, 1152, 1233, 1243, 1317, 1343, 1364, 1378, 1403, 1446, 1569, 1584, 1602, 3050 y 3073  $\text{cm}^{-1}$ .

El difractograma de rayos X de una muestra en polvo del producto sólido (Figura 3) se registró utilizando las siguientes condiciones de adquisición: el material sin moler se empaquetó en cubetas de Si llenas hasta el borde. Se obtuvieron los perfiles del polvo utilizando un difractómetro de rayos X de muestras en polvo Bruker D8 Advance configurado con un ánodo de Cu (40 kV, 40 mA), abertura de divergencia variable, aberturas Soller primaria y secundaria, y un detector sensible a la posición. Se obtuvieron los datos a lo largo del intervalo 2-40 grados  $2\theta$  utilizando un incremento de 0,0145 grados  $2\theta$  (1 s por incremento). Se rotaron las muestras durante la recogida de los datos. Los ángulos del XRPD a  $2\theta$  característicos son 10,29, 10,76, 11,94, 14,33, 14,61, 14,93, 16,02, 16,80, 17,47, 17,92, 19,13, 19,55, 19,84, 20,33, 21,16, 21,36, 23,33, 23,96, 24,44, 24,67, 25,51, 26,12, 27,13, 27,77, 28,06, 28,35, 29,23, 29,46, 30,06, 30,35, 31,27, 32,35, 32,66, 33,08, 33,77, 34,49, 35,18, 36,42, 37,34, 38,39 y 39,51°.

### **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra el espectro de infrarrojos obtenidos para la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III).

La Figura 2 muestra el espectro Raman obtenido para la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III).

La Figura 3 muestra el difractograma de rayos X de muestras en polvo obtenido para la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina (Forma III).

45

50

55

60

65

# ES 2 297 465 T3

## REIVINDICACIONES

1. Una forma polimórfica de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina **caracterizada** porque proporciona:  
5 un espectro de infrarrojos que contiene picos a 724, 758, 777, 804, 818, 838, 856, 905, 918, 948, 1023, 1055, 1081, 1092, 1118, 1136, 1153, 1178, 1244, 1302, 1318, 1365, 1378, 1403, 1444, 1471, 1490, 1569, 1584, 1603 y 2819  $\text{cm}^{-1}$ .
2. Una forma polimórfica de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina **caracterizada** porque proporciona:  
10 un espectro Raman que contiene picos a 159, 184, 214, 241, 285, 304, 318, 429, 545, 558, 614, 706, 724, 803, 856, 1000, 1023, 1080, 1093, 1136, 1152, 1233, 1243, 1317, 1343, 1364, 1378, 1403, 1446, 1569, 1584, 1602, 3050 y 3073  $\text{cm}^{-1}$ .
3. Una forma polimórfica de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina **caracterizada** porque proporciona:  
15 un difractograma de rayos X de muestras en polvo (XRPD por sus siglas en inglés) que proporciona espaciamentos en celdilla calculados a 10,29, 11,94, 17,47, 19,55, 19,84 y 20,33°.
4. Una forma polimórfica de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina **caracterizada** porque presenta:  
20 un punto de fusión de 188°C.
5. Un polimorfo según la reivindicación 1, que proporciona un espectro de infrarrojos esencialmente en concordancia con la Figura 1.
6. Un polimorfo según la reivindicación 2, que proporciona un espectro Raman esencialmente en concordancia con la Figura 2.
7. Un polimorfo según la reivindicación 3, que proporciona un difractograma de rayos X de una muestra en polvo (XRPD) que da unos espaciamentos en celdilla calculados a 10,29, 10,76, 11,94, 14,33, 14,61, 14,93, 16,02, 16,80, 17,47, 17,92, 19,13, 19,55, 19,84, 20,33, 21,16, 21,36, 23,33, 23,96, 24,44, 24,67, 25,51, 26,12, 27,13, 27,77, 28,06, 28,35, 29,23, 29,46, 30,06, 30,35, 31,27, 32,35, 32,66, 33,08, 33,77, 34,49, 35,18, 36,42, 37,34, 38,39 y 39,51°.
8. Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 7, que proporciona un difractograma de rayos X de una muestra en polvo (XRPD) esencialmente en concordancia con la Figura 3.
9. Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma aislada.
- 40 10. Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma pura.
11. Un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en una cantidad mayor del 90% respecto a otras formas de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-ilquinolina.
- 45 12. Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma cristalina.
13. Una composición farmacéutica, que comprende un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 14. Un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usar en tratamientos.
15. Un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarlo en el tratamiento de la ansiedad, la depresión, la epilepsia, los trastornos compulsivos obsesivos, la migraña, los trastornos memorísticos y cognitivos, la enfermedad de Parkinson, el ADHD, los trastornos del sueño, los trastornos de alimentación tales como anorexia y bulimia, los ataques de pánico, la retirada de la drogadicción tales como a cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia, la apoplejía y también los trastornos asociados al traumatismo vertebral y/o el traumatismo craneoencefálico, SII u obesidad.
- 55 16. Utilización de un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para fabricar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la ansiedad, la depresión, la epilepsia, los trastornos compulsivos obsesivos, la migraña, los trastornos memorísticos y cognitivos, la enfermedad de Parkinson, el ADHD, los trastornos del sueño, los trastornos de alimentación tales como anorexia y bulimia, los ataques de pánico, la retirada de la drogadicción tales como a cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia, la apoplejía y también los trastornos asociados al traumatismo vertebral y/o el traumatismo craneoencefálico, SII u obesidad.
- 60 17. Una composición farmacéutica que comprende un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarlo en el tratamiento de la ansiedad, la depresión, la epilepsia, los trastornos compulsivos obsesivos, la migraña, los trastornos memorísticos y cognitivos, la enfermedad de Parkinson, el ADHD, los trastornos
- 65

## ES 2 297 465 T3

del sueño, los trastornos de alimentación tales como anorexia y bulimia, los ataques de pánico, la retirada de la drogadicción tal como a cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia, la apoplejía y también los trastornos asociados al traumatismo vertebral y/o el traumatismo craneoencefálico, SII u obesidad.

5 18. Un polimorfo, una utilización o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en las que los trastornos memorísticos y cognitivos son la enfermedad de Alzheimer, la disminución cognitiva relacionada con la edad y el deterioro cognitivo leve.

10 19. Un polimorfo, un uso o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en las que el tratamiento es para la depresión, la ansiedad, la enfermedad de Alzheimer, la disminución cognitiva relacionada con la edad, el ADHD, la obesidad, el deterioro cognitivo leve, la esquizofrenia, las deficiencias cognitivas en la esquizofrenia y la apoplejía.

15 20. Utilización de un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para fabricar un medicamento para favorecer la proliferación neuronal dentro del sistema nervioso central de un mamífero.

20

25

30

35

40

45

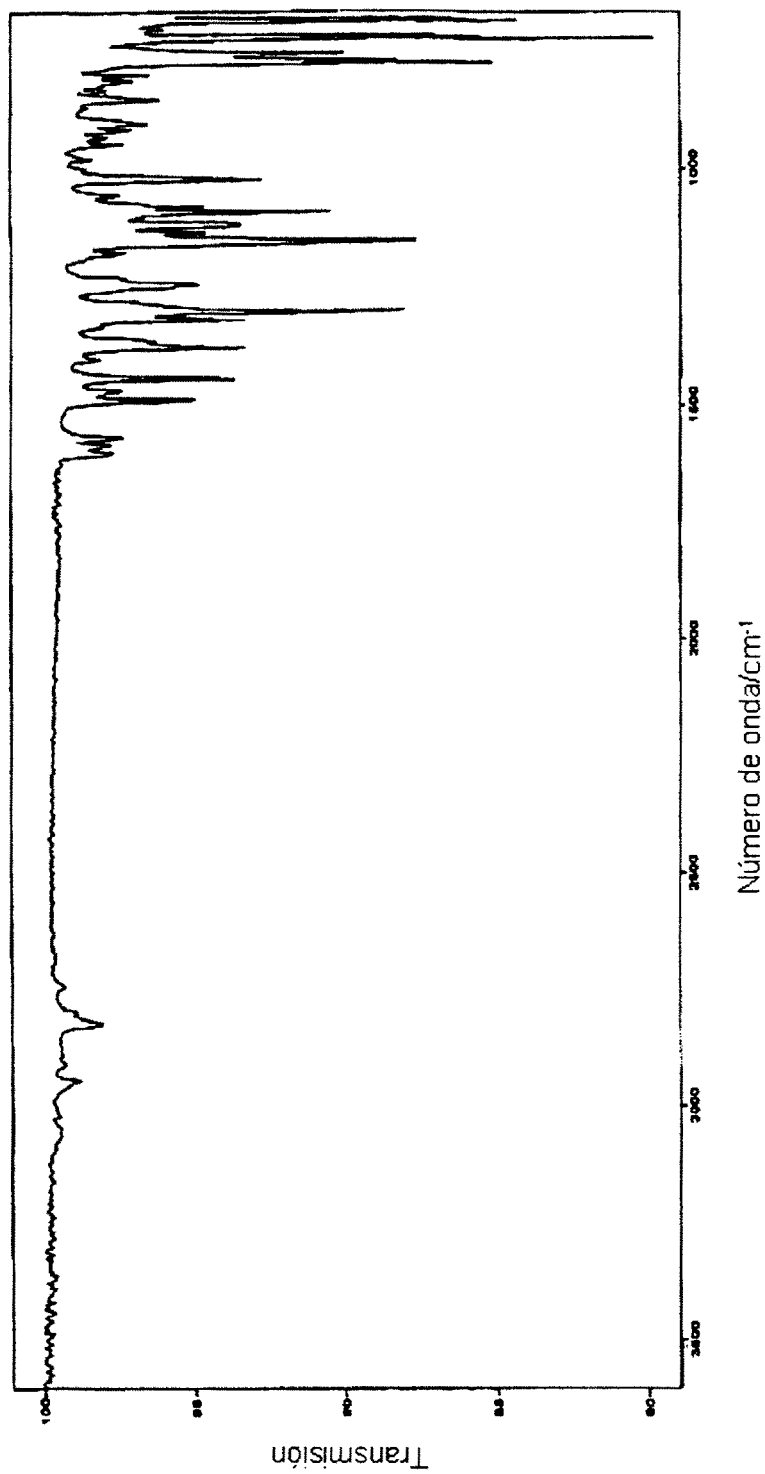
50

55

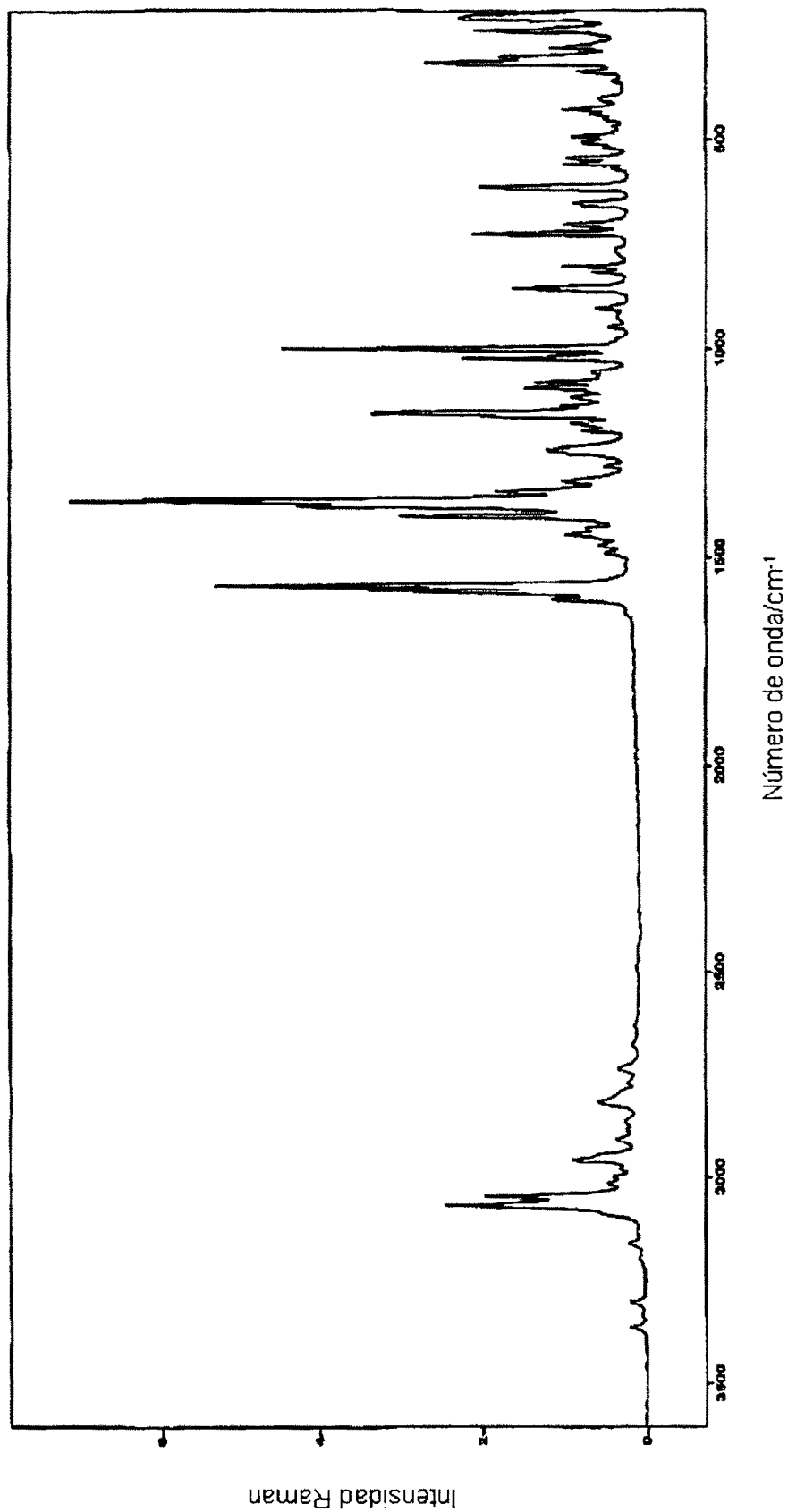
60

65

**Figura 1** Espectro de infrarrojos de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma III)



**Figura 2** Espectro Raman de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma III)



**Figura 3** Difractograma de rayos X de la muestra en polvo de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (Forma III)

