



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 508**

51 Int. Cl.:  
**C07D 263/58** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04766517 .9**  
96 Fecha de presentación : **18.08.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1656358**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

54 Título: **Polimorfo estable de mesilato de bifeprunox.**

30 Prioridad: **18.08.2003 EP 03102573**  
**18.08.2003 US 495708 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.06.2011**

73 Titular/es: **ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.**  
**C.J. van Houtenlaan 36**  
**1381 CP Weesp, NL**

72 Inventor/es: **Zwier, Klaas;**  
**Klein, Gerrit;**  
**Eijgendaal, Irene y**  
**Ter Horst-van Amstel, Maria, J.L.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 508 T3

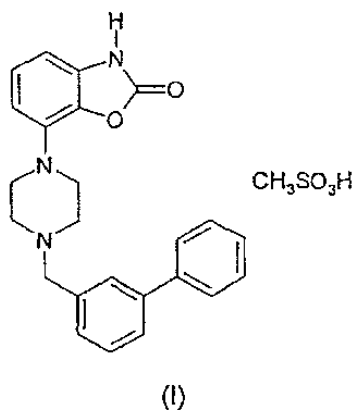
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Polimorfo estable de mesilato de bifeprunox

5 La presente invención se refiere a una forma polimórfica estable del compuesto mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona, a un método para la preparación de dicha forma polimórfica, y a su uso en productos farmacéuticos, especialmente en productos farmacéuticos para el tratamiento de trastornos psicóticos y de la enfermedad de Parkinson.

El mesilato del compuesto mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona (DCIM (*denominación común internacional modificada*): mesilato de bifeprunox) tiene la fórmula



10 La sal de ácido clorhídrico de este compuesto (7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona (bifeprunox) se describe y reivindica en el documento WO 97/36893, y la sal mono-metanosulfonato se describe y reivindica en el documento WO 02/066449. En la segunda publicación de patente se describe la formación directa de la sal mono-metanosulfonato por la reacción entre el éster mesilato reactivo de N,N,N-bis-(2-etanol)-m-fenilbencilamina y 7-amino-2(3H)-benzoxazolona.

15 Los inventores han encontrado ahora que a través del método descrito en el documento WO 02/066449, el mesilato de bifeprunox se obtiene normalmente en forma de producto crudo (intervalo de fusión indicado en el documento WO 02/066449 como 263 – 275°C) en una forma polimórfica que, en esta solicitud, se indica adicionalmente como polimorfo  $\delta$  (delta). Tras la purificación adicional, el producto se obtiene en dos modificaciones diferentes de cristal, o como una mezcla de estas dos modificaciones. La primera de dichas dos modificaciones es el polimorfo  $\delta$  (delta) ya mencionado, y tiene un punto de fusión en la forma pura de 265°C. La segunda modificación se indica adicionalmente como polimorfo  $\gamma$  (gamma). Cuando se obtiene de manera predominante el polimorfo  $\gamma$ , en prácticamente todos los casos se obtiene en una mezcla de dicho polimorfo con el polimorfo  $\delta$ , en donde la mezcla tiene un punto de fusión de aproximadamente 273°C.

25 A lo largo de investigaciones posteriores, se ha demostrado que los polimorfos  $\gamma$  y  $\delta$  son metaestables y, por lo tanto, pueden tener importantes inconvenientes cuando se utilizan en una formulación farmacéutica. La formación impredecible de uno de los dos polimorfos  $\gamma$  y  $\delta$ , o de una mezcla de ambos también es indeseable. Por consiguiente, es objeto de la presente invención proporcionar una forma cristalina estable de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona de uso farmacéutico, que pueda ser preparada de forma reproducible.

30 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que el mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona posee también otra forma polimórfica cristalina (a la que se hará referencia más adelante como polimorfo  $\alpha$  (alfa)), que no exhibe las desventajas de los polimorfos mencionados anteriormente. Esta forma cristalina de mesilato de bifeprunox es más estable termodinámicamente. La forma polimórfica  $\alpha$  no experimenta conversión, incluso en condiciones de elevada humedad atmosférica o temperaturas altas. Además, esta forma cristalina cristaliza en forma de cristales de gran tamaño, que se pueden filtrar fácilmente y poseen una elevada pureza. Por lo tanto, este polimorfo  $\alpha$  es particularmente adecuado para la formulación de mesilato de bifeprunox en forma sólida, si se desea tras la reducción del tamaño de partícula.

35 La forma polimórfica cristalina de mesilato de bifeprunox según la presente invención se define por los siguientes parámetros físico-químicos:

Patrones de difracción de rayos X (Tabla 1 y Figura 1);

El punto de fusión de la forma polimórfica  $\alpha$  es de 277°C (velocidad de calentamiento en la calorimetría diferencial de barrido (DSC) 10 K/min) (véase el termograma DSC, Figura 2);

5 Espectro IR (Tabla 2 y Figura 3); las bandas de absorción IR más importantes de la forma  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox, que se pueden utilizar para distinguir esta forma de las formas  $\gamma$  y  $\delta$ , se muestran en la Tabla 2a;

Espectro de RMN- $C^{13}$  en estado sólido (Tabla 3 y Figura 4); En la Tabla 3a se ofrecen los desplazamientos de RMN- $C^{13}$  más importantes de la forma  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox, que se pueden usar para distinguir esta forma de las formas  $\gamma$  y  $\delta$ ;

Difracción de rayos X de cristal único (Tablas 4 y 5 y Figura 5).

10 Se entiende que todos los datos que se presentan en este documento son aproximados y sujetos a errores normales de medición, dependiendo, por ejemplo, del aparato utilizado y de otros parámetros que influyen sobre las posiciones e intensidades máximas.

Tabla 1. Difracciones de rayos X de Polvo (PXRD) características de las formas  $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  de mesilato de bifeprunox. La Figura 1 ofrece un patrón representativo de PXRD de la forma polimórfica  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox.

Forma	Reflejos característicos (expresados en grado de ángulo de difracción $2\theta$ a temperatura ambiente)
$\alpha$	7,0, 9,3, 10,0, 12,5, 15,4, 16,7, 17,2, 17,4, 17,7, 18,7, 21,3, 22,2, 25,2, 27,2, 28,3, 28,8, 30,1
$\gamma$	10,4, 11,4, 11,7, 14,1, 15,1, 21,0, 26,9
$\delta$	6,4, 10,2, 12,1, 16,4, 16,8, 19,3, 19,7, 20,6, 24,1, 26,6

15 Tabla 2. Bandas de absorción IR características de las formas  $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  de mesilato de bifeprunox. La Figura 2 ofrece un espectro IR representativo de la forma polimórfica  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox.

Forma	Bandas de absorción IR características (expresadas en $cm^{-1}$ )
$\alpha$	1764, 1636, 1284, 1217, 809, 795, 746, 694, 663, 509
$\gamma$	1777, 1279, 1258, 1210, 1124, 800, 764, 749, 627, 518
$\delta$	1865, 1769, 1434, 1282, 1253, 1212, 1126, 935, 767, 751

Tabla 2a. Bandas de absorción IR más importantes de las formas  $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  de mesilato de bifeprunox, que se pueden utilizar para distinguir las tres formas.

Forma	Bandas de absorción IR características (expresadas en $cm^{-1}$ )
$\alpha$	1764, 1217, 795, 746, 694
$\gamma$	1777, 1210, 764, 518
$\delta$	1769, 1212, 935, 767, 751

Tabla 3. Desplazamientos químicos característicos de RMN-C<sup>13</sup> en estado sólido, de las formas  $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  de mesilato de bifeprunox. La Figura 3 ofrece un espectro de RMN-C<sup>13</sup> en estado sólido de la forma polimórfica  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox.

Forma	Desplazamiento químico característico (expresado en ppm con respecto a glicina ( $\delta_c = 176,03$ para la resonancia C=O))
$\alpha$	40,4, 48,7, 50,3, 56,5, 106,8, 110,7, 124,9, 126,9, 127,8, 129,2, 130,8, 134,2, 137,7, 141,6 y *153,8
$\gamma$	38,2, *44,3, *45,9, 50,1, 54,5, 59,4, 103,5, 109,3, 125,3, 127,9, 128,9, 131,1, 133,2, 134,5, 141,2, 143,2 y *153,7
$\delta$	39,1, *44,3, *46,3, 49,3, 53,4, 58,8, 104,6, 110,4, 124,6, 127,0, 128,5, 129,7, 130,5, 134,4, 141,5, 143,5 y *154,7

\*) indica resonancias de carbono que exhiben las típicas divisiones asimétricas y residuales del cuadrupolo. Los desplazamientos químicos se dan para el máximo de resonancia de campo alto.

Tabla 3a. Bandas de desplazamiento químico de RMN-C<sup>13</sup> en estado sólido más importantes de las formas  $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  de mesilato de bifeprunox, que se pueden utilizar para distinguir las tres formas.

Forma	Desplazamiento químico característico (expresado en ppm con respecto a glicina ( $\delta_c = 176,03$ para la resonancia C=O))
$\alpha$	40,4, 48,7, 56,5, 106,8 y 137,7
$\gamma$	38,2, 54,5, 103,5, 109,3 y 133,2
$\delta$	39,1, 49,3, 53,4, 58,8 y 104,6

5 Tabla 4. Parámetros relevantes de la recopilación de datos de la Difracción de rayos X de Cristal Único para la determinación de la estructura cristalina de las formas  $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  de mesilato de bifeprunox.

	Alfa ( $\alpha$ )	Gamma ( $\gamma$ )	Delta ( $\delta$ )
Temperatura (K)	150	133	150
Longitud de onda (Å)	0,71073 <sup>1</sup>	0,71073	0,71073
Tamaño de cristal (mm x mm x mm)	0,10x0,15x0,27	0,24x0,13x0,07	0,10x0,15x0,35
Sistema cristalino	tricíclico	monocíclico	tricíclico
Grupo espacial	P-1	P2 <sub>1</sub> /C	P-1
Z	2	4	2
Dimensiones de la celda unitaria; a (Å)	9,823	9,0975	9,1832
B (Å)	10,737	15,269	9,3963
C (Å)	12,690	17,128	14,106
$\alpha$ (°)	98,553	90	76,968
$\beta$ (°)	93,749	100,694	83,809
$\Gamma$ (°)	116,097	90	89,157
Densidad calculada (g/ cm <sup>-3</sup> )	1,481	1,368	1,3556
Integridad de datos (%)	100,0	100,0	99,8
Número total de reflexiones	27105	23759	27207
Número de reflexiones únicas	5355	5809	4149
N ° de parámetros refinados	314	316	314

(Mo K $\alpha$  radiación)

Tabla 5. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) de la estructura cristalina de la forma  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor  $U_{ij}$  ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
O1	3471,7(11)	3848,0(10)	2910,8(8)	26,4(3)
O2	2785,8(13)	1499,8(11)	2541,1(10)	38,1(4)
N1	5215,5(15)	3175,4(14)	3398,0(11)	29,3(4)
N2	3880,6(13)	6773,4(13)	3211,0(10)	24,6(4)
N3	1702,0(14)	7879,1(13)	3177,7(11)	24,9(4)
C1	3755,9(18)	2687,4(17)	2914,9(13)	28,6(5)
C2	4801,7(16)	5024,8(16)	3421,0(12)	23,7(4)
C3	5896,6(17)	4637,6(16)	3727,8(12)	25,8(5)
C4	7334,0(17)	5622,3(17)	4265,8(12)	28,3(5)
C5	7587,8(18)	7016,7(18)	4470,3(12)	30,7(5)
C6	6489,3(17)	7425,7(17)	4145,1(12)	28,2(5)
C7	5035,3(17)	6432,4(16)	3594,8(12)	24,3(4)
C8	4371,2(18)	8285,6(16)	3280,4(14)	29,8(5)
C9	3141,4(17)	8515,3(17)	2694,6(13)	29,2(5)
C10	1196,3(17)	6328,4(15)	3094,7(13)	25,8(5)
C11	2450,2(16)	6106,0(16)	3661,4(12)	25,9(5)
C12	465,7(18)	8238,1(17)	2763,9(13)	29,1(5)
C13	-273,5(18)	7526,6(18)	1622,4(13)	30,9(5)
C14	166(2)	8245(2)	780,4(15)	46,7(7)
C15	-586(2)	7574(3)	-256,4(16)	57,6(8)
C16	-1734(2)	6194(2)	-466,0(15)	49,2(7)
C17	-2206,8(19)	5456,1(19)	362,2(13)	34,9(6)
C18	-1474,4(18)	6157,3(18)	1409,5(13)	30,8(5)
C19	-3495(2)	4003,7(19)	170,3(13)	37,1(6)
C20	-4751(2)	3585(2)	-623,3(14)	43,7(6)
C21	-5976(2)	2260(2)	-766,8(17)	54,6(7)
C22	-5989(2)	1318(2)	-129,3(18)	58,2(8)
C23	-4750(3)	1709(2)	655,0(17)	54,6(7)
C24	-3520(2)	3039(2)	804,2(15)	45,3(6)
S1	8220,4(4)	1865,1(4)	3801,4(3)	26,8(1)
O3	6650,8(13)	1454,8(12)	3355,9(10)	40,2(4)
O4	8282,1(15)	1197,6(13)	4711,2(9)	42,6(4)
O5	9171,5(14)	3369,6(12)	4040,9(11)	48,7(4)
C25	8951(2)	1114(2)	2801,2(15)	51,0(7)

Tabla 6. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) de la estructura cristalina de la forma  $\gamma$  de mesilato de bifeprunox. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor  $U_{ij}$  ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	6610,7(11)	756,7(7)	6306,4(6)	28,6(2)
O(2)	9117,5(12)	552,8(8)	6513,4(8)	40,3(3)
C(2)	7882,4(17)	240,9(11)	6352,9(10)	29,1(4)
N(3)	7439,1(14)	-598,9(9)	6206,3(8)	27,4(3)
C(3A)	54878,6(17)	-646,4(10)	6063,5(9)	24,5(3)
C(4)	4896,5(18)	-1346,6(11)	5948,7(9)	31,7(4)
C(5)	3392,7(19)	-1133,4(11)	5866,9(10)	35,5(4)
C(6)	2894,2(18)	-281,1(11)	5915,0(9)	32,3(4)
C(7)	3884,2(17)	428,8(10)	6069,0(9)	26,2(3)
C(7A)	5382,3(16)	199,5(10)	6119,9(8)	23,7(3)
N(1')	3465,6(14)	1286,2(8)	6230,9(8)	28,4(3)
C(2')	1876,4(18)	1434,5(11)	6215,9(11)	35,7(4)
C(3')	1661,2(18)	2283,3(11)	6630,8(11)	36,5(4)
N(4')	2322,4(14)	3039,8(9)	6262,9(8)	28,0(3)
C(5')	3942,4(17)	2861,2(11)	6265,4(10)	30,0(4)
C(6')	4103,6(17)	2010,2(10)	5840,3(9)	27,2(3)
C(10)	2051(2)	3884,9(11)	6667,0(10)	35,6(4)
C(11)	2788,0(18)	4658,9(11)	6354,3(9)	30,7(4)
C(12)	2314,0(17)	4949,2(10)	5577,8(9)	27,8(4)
C(13)	3015,0(17)	5656,9(10)	5277,0(9)	26,8(3)
C(14)	4183,8(18)	6072,6(11)	5781,3(10)	33,7(4)
C(15)	4644(2)	5795,6(12)	6554,8(11)	40,5(4)
C(16)	3964,4(19)	5086,4(12)	6836,9(10)	38,5(4)
C(21)	2576,4(16)	5917,7(10)	4432,7(9)	25,3(3)
C(22)	2266,8(17)	5286,3(11)	3836,1(19)	29,8(4)
C(23)	1921,6(19)	5532,9(11)	3043,3(10)	35,0(4)
C(24)	1900,5(18)	6409,3(11)	2833,0(10)	33,3(4)
C(25)	2200,7(17)	7041,3(11)	3419,1(10)	31,8(4)
C(26)	2519,2(17)	6797,7(10)	4209,4(10)	29,3(4)
S	9163,9(4)	-2786,7(3)	5975,1(2)	28,4(1)
O(3)	9584,0(13)	-1870,9(7)	6067,6(8)	39,5(3)
O(4)	7714,0(13)	-2961,4(8)	6156,0(8)	48,0(4)
O(5)	9327,4(15)	-3123,8(9)	5197,7(7)	50,7(4)
C(1M)	10484,0(18)	-3388,0(11)	6647,3(9)	33,1(4)

Tabla 7. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) de la estructura cristalina de la forma  $\delta$  de mesilato de bifeprunox. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor  $U_{ij}$  ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
O1	4353,9(14)	2151,8(14)	9,8(9)	31,7(5)
O2	2013,8(15)	1799,9(16)	-260,0(11)	41,7(6)
N1	3473,0(19)	3697(2)	-1220,7(13)	33,0(6)
N2	7357,2(17)	2103,5(19)	550,2(12)	32,1(6)
N3	8449,3(17)	325,4(19)	2265,2(12)	30,5(6)
C1	3130(2)	2525(2)	-491,7(15)	31,6(8)
C2	5441(2)	3184(2)	-431,7(14)	27,6(7)
C3	4912(2)	4146(2)	-1202,7(15)	29,5(7)
C4	5792(2)	5233(2)	-1804,5(16)	38,0(8)
C5	7222(2)	5295(2)	-1576,5(17)	40,8(8)
C6	7745(2)	4328(2)	-796,9(16)	35,7(8)
C7	6862(2)	3203(2)	-190,9(15)	29,9(7)
C8	8926(2)	2107(2)	662,0(15)	36,3(8)
C9	9346(2)	659(2)	1284,5(15)	36,0(7)
C10	6854(2)	364(2)	2127,3(15)	33,3(7)
C11	6484(2)	1826(2)	1508,8(14)	34,0(7)
C12	8900(2)	-1091(2)	2896,8(15)	35,7(8)
C13	7878(2)	-1468(2)	3868,2(15)	32,6(7)
C14	6997(2)	-2644(2)	4086,9(17)	40,5(8)
C15	6109(2)	-2941(2)	4966,4(17)	42,7(8)
C16	6171(2)	-2068(2)	5624,7(16)	39,1(8)
C17	7146(2)	-888(2)	5437,5(16)	32,1(7)
C18	8054(2)	-613(2)	4552,0(15)	32,2(7)
C19	7171(2)	74(2)	6137,9(15)	31,4(7)
C20	7068(2)	-494(2)	7144,3(15)	34,8(7)
C21	7028(2)	422(3)	7794,2(16)	38,2(8)
C22	7099(2)	1919(3)	7448,1(16)	39,7(8)
C23	7201(2)	2497(2)	6453,5(16)	41,0(8)
C24	7234(2)	1589(2)	5798,4(16)	37,9(8)
S1	8731,8(6)	3909,1(6)	3076,9(4)	33,3(2)
O3	9471,7(16)	2602,8(16)	2887,4(12)	50,3(6)
O4	7233,7(16)	3640,6(18)	3484,5(11)	50,4(6)
O5	8877,7(16)	5117,0(17)	2228,8(11)	47,6(5)
C25	9712(3)	4404(3)	3958,1(17)	48,8(9)

La forma polimórfica  $\alpha$  difiere sustancialmente de las formas  $\gamma$  y  $\delta$  en cuanto a sus parámetros físico-químicos: comportamiento de fusión DSC, patrón de difracción de rayos X, espectro IR y espectro de RMN-C<sup>13</sup> en estado sólido. Los parámetros físico-químicos de las formas  $\gamma$  y  $\delta$  se presentan en las Tablas 1-4, 6 y 7 y en las Figuras 6-15.

5 La presente invención se refiere también a mesilato de bifeprunox en el que al menos 50 por ciento en peso (% en peso) del mesilato de bifeprunox, preferentemente al menos 60% en peso del mismo, más preferentemente al menos aproximadamente 80% en peso del mismo, de forma más ventajosa, al menos aproximadamente 90% en peso y, de forma todavía más preferible, al menos 95% en peso de mesilato de bifeprunox se encuentra en la forma polimórfica  $\alpha$  y carece sustancialmente de cualquiera de sus formas  $\gamma$  y  $\delta$ . Por la expresión carece sustancialmente se hace referencia a una cantidad menor que 10%, preferentemente menor que 5% p/p. De forma todavía más preferida, al menos aproximadamente 99% en peso de mesilato de bifeprunox se encuentra en la forma polimórfica  $\alpha$ .

10 La preparación de la forma polimórfica  $\alpha$  según la invención se lleva a cabo por recristalización en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolvente orgánico con agua, preferentemente una mezcla de un alcohol (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y agua, o una mezcla de acetonitrilo y agua. Se prefiere especialmente una mezcla de 2-propanol y agua o una mezcla de acetonitrilo y agua. El disolvente más preferido es una mezcla de acetonitrilo y agua. La forma polimórfica  $\gamma$  se puede preparar por medio de la elaboración de la base libre de bifeprunox, seguida directamente por la adición de ácido metanosulfónico y cristalización en metiletilcetona.

15 La forma polimórfica  $\alpha$  según la invención se puede formular en formas de dosificación, en las que la sustancia activa cristalina se encuentra presente en forma sólida, por métodos conocidos en la técnica. Ejemplos de dichas formas de dosificación con comprimidos (opcionalmente recubiertos), cápsulas, aerosoles granulados, supositorios y suspensiones que se pueden preparar mezclando la forma polimórfica  $\alpha$  de la sustancia activa con excipientes y vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables. De forma especialmente preferida, las formas de dosificación son comprimidos o cápsulas.

20 En una formulación preferida de la forma polimórfica  $\alpha$  según la invención, la composición contiene, además de la sustancia activa triturada y tamizada, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón tipo A, estearil fumarato sódico y, opcionalmente, sílice coloidal anhidra. La cantidad de lactosa se encuentra entre 20 y 90% p/p del peso total del núcleo del comprimido, preferentemente entre 70 y 90% p/p y, de forma especialmente preferida, entre 75 y 85% p/p. La cantidad de celulosa microcristalina es de entre 5 y 90% p/p del peso total del núcleo del comprimido, preferentemente entre 10 y 15% p/p y, de forma especialmente preferida, entre 11 y 12% p/p. La cantidad de glicolato sódico de almidón tipo A es de entre 0,1% y 2,5% p/p del peso total del núcleo del comprimido, preferentemente entre 0,3 y 0,7% p/p y, de forma especialmente preferida, es de aproximadamente 0,5% p/p. La cantidad de estearil fumarato sódico es de entre 0,1% y 1,5% del peso total del núcleo del comprimido, preferentemente entre 0,6 y 1,3% p/p y, de forma especialmente preferida, es de aproximadamente 1,0% p/p. Opcionalmente, se agrega a la formulación sílice coloidal anhidra con el fin de mejorar las propiedades de fluidez del polvo. Cuando se agrega, se hace preferentemente en una cantidad de entre 0,05% y 0,5% p/p del peso total del núcleo del comprimido, preferentemente alrededor de 0,4% p/p. La cantidad de recubrimiento es de entre 2,0% y 5,0% p/p del peso del núcleo del comprimido, preferentemente entre 3,0 y 4,0% p/p y, de forma especialmente preferida, de aproximadamente 3,5%.

35 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para producir la formulación descrita anteriormente, en donde la sustancia activa que contiene la forma polimórfica  $\alpha$  según la invención se tritura y, subsiguientemente, se mezcla con un mezclador apropiado (por ejemplo, mezclador orbital de tornillo interno (mezclador Nauta), o una combinación de un mezclador por difusión (mezclador de tolva) con un molino de propulsión rotatoria (quadro comil)) con lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón tipo A, estearil fumarato sódico y, opcionalmente, con sílice coloidal anhidra, y se comprime formando comprimidos de la potencia deseada. Durante la formación de comprimidos, la presión es de entre 200 y 400 MPa, preferentemente entre 250 y 350 y, de forma especialmente preferida, de aproximadamente 300 MPa. El producto se recubre con un recubrimiento de color y sabor mediante pulverización de una suspensión de recubrimiento sobre el núcleo del comprimido en un equipo de recubrimiento apropiado (por ejemplo, un aplicador de capa de bandeja perforada o un aplicador de lecho fluidizado).

45 La forma polimórfica  $\alpha$  según la invención se puede utilizar para su administración a un ser vivo. El mesilato de bifeprunox resulta especialmente útil para el tratamiento de seres humanos que padecen trastornos psicóticos o enfermedad de Parkinson.

Los ejemplos siguientes tienen como único objetivo ilustrar adicionalmente la invención de manera más detallada, y por consiguiente no se considera que estos ejemplos limiten el alcance de la invención en modo alguno.

## 50 **Ejemplo 1. Preparación de mesilato de bifeprunox**

### **Ejemplo 1a. Preparación de N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-acetamida**

Se suspendieron 143,6 g (1 mol) de 2-amino-4-clorofenol en 550 ml de metil t-butil éter, bajo una purga de nitrógeno suave. La mezcla se calentó a reflujo hasta la disolución del material. Después de 40 minutos se agregaron 112,3 g



de anhídrido acético. Tras la adición, la mezcla se enfrió a 20-25°C en el plazo de una hora. Después de agitar durante una hora adicional, se enfrió la mezcla a 0-5°C bajo agitación, y se mantuvo a esta temperatura durante una hora más. El producto se recogió por filtración, se lavó con 200 ml de metil *t*-butil éter dos veces y se secó a 50°C y 100 mbar bajo una corriente de nitrógeno suave hasta sequedad. Rendimiento de aproximadamente 92%.

#### 5 **Ejemplo 1b. Preparación de N-(5-cloro-2-hidroxi-3-nitrofenil)-acetamida**

En 300 ml de agua se disolvieron 224,5 g de ácido sulfúrico (al 50% p/p) y se enfrió a 25°C con agitación, bajo una purga de nitrógeno suave. Al ácido sulfúrico diluido se agregaron 185,1 g (1 mol) de N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-acetamida, preparada según el Ejemplo 1a, y se mezcló de forma intensa. Se agregaron 4 ml de ácido nítrico al 65% p/p a la espuma formada en la parte superior de la mezcla de reacción, a una velocidad de agitación baja. Se elevó la velocidad de agitación y se agregaron 75 ml de ácido nítrico al 65% p/p en un plazo de 45 minutos, manteniendo la temperatura entre 23 y 26°C. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora adicional a 23-26°C. A continuación, la mezcla se enfrió a 0-5°C y se agitó vigorosamente a esta temperatura durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración rápidamente, se lavó tres veces con 300 ml de agua fría, se succionó durante al menos 30 minutos, y se secó a 50°C y 100 mbar bajo una corriente de nitrógeno suave hasta sequedad.

El producto bruto se suspendió en 2000 ml de etanol al 96%, se calentó hasta reflujo y se sometió a reflujo con agitación durante aproximadamente 15 minutos, hasta obtener una solución transparente. La solución se enfrió a 25-30°C en aproximadamente 1 hora, mientras se agitaba lentamente, se enfrió adicionalmente a 0-5°C y se agitó a esta temperatura durante una hora adicional. El sólido se recogió por filtración, se lavó dos veces con 250 ml de etanol al 96% frío, y se secó a 50°C y 100 mbar bajo una corriente de nitrógeno suave hasta sequedad. Rendimiento de aproximadamente 78%.

#### 20 **Ejemplo 1c. Preparación de 6-amino-4-cloro-2-nitrofenol**

230,6 g (1 mol) de N-(5-cloro-2-hidroxi-3-nitrofenil)-acetamida, preparada según el Ejemplo 1b, se suspendieron en una mezcla de 950 ml de agua y 100 ml de 2-propanol, bajo una purga de nitrógeno suave. Se agregaron 345 ml de ácido clorhídrico al 36% p/p, seguidos de 25 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo en aproximadamente 30°C, mientras se agitaba vigorosamente, y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0-5°C en aproximadamente una hora y se agitó durante una hora adicional a 0-5°C. El sólido se recogió por filtración, se lavó dos veces con 250 ml de agua, y se secó a 50°C y 100 mbar bajo una corriente de nitrógeno suave hasta sequedad. Rendimiento de aproximadamente 91%.

#### 30 **Ejemplo 1d. Preparación de 5-cloro-7-nitro-2(3H)-benzoxazolona**

Se suspendieron 188,6 g (1 mol) de 6-amino-4-cloro-2-nitrofenol preparado según el Ejemplo 1c en 1000 ml de acetato etílico, bajo una purga de nitrógeno suave, y el agua opcionalmente presente se eliminó por destilación azeotrópica de 250 ml del disolvente. La mezcla se enfrió hasta 20-25°C y se agregaron 224 g de carbonildiimidazol como una suspensión de sólido en 650 ml de acetato etílico. Se agregaron 100 ml adicionales de acetato etílico y la mezcla se agitó vigorosamente durante dos horas, sin la aplicación de enfriamiento. Se agregaron 1000 ml de agua y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se eliminaron por destilación 1450-1500 ml de acetato etílico a aproximadamente 200 mbar y aproximadamente 50°C. La mezcla se enfrió hasta 0-5°C, se agregaron 225 ml de HCl al 36% y la mezcla se enfrió de nuevo hasta 0-5°C y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 400 ml de HCl 1N, se lavó dos veces con 500 ml de agua fría y una vez con 500 ml de agua/etanol (4/1) frío, y se secó a 50°C y 100 mbar bajo una corriente de nitrógeno suave hasta la sequedad. Rendimiento de aproximadamente 99%.

#### 40 **Ejemplo 1e. Preparación de 7-amino-2(3H)-benzoxazolona**

Se suspendieron 107,5 g (1 mol) de 5-cloro-7-nitro-2(3H)-benzoxazolona preparada según el Ejemplo 1d en 1000 ml de etanol. Se agregaron 9,25 g de Pd/C al 5% y 50 ml de etanol y la mezcla se hidrogenó a 4 bares de presión de hidrógeno durante cuatro a seis horas a 60-65°C mientras se agitaba vigorosamente. Cuando se completó la hidrogenación, la mezcla se enfrió hasta 45°C y se filtró sobre Hyflo®. El Hyflo® se lavó dos veces con 175 ml de metanol. Se eliminaron por destilación 500 ml de disolvente bajo presión reducida a 50°C, seguido de la adición de 250 ml de agua, y la eliminación de 300 ml de disolvente se efectuó por destilación bajo presión reducida a 50°C. El último procedimiento se repitió dos veces y, por último, se agregaron 250 ml de agua y 400 ml del disolvente se eliminaron por destilación. La mezcla resultante se enfrió hasta 0-5°C en aproximadamente una hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó tres veces con 125 ml de agua fría, y se secó a 50°C y 100 mbar bajo una corriente de nitrógeno suave hasta sequedad. Rendimiento de aproximadamente 94%.

#### 50 **Ejemplo 1f. Preparación de 3-[[bis(2-hidroxietyl)amino]metil]-1,1'-bifenilo**

Se preparó una mezcla de 123,4 g de dietanolamina, 100 ml de agua y 100 ml de metiletilcetona (MEK) y 500 ml de metil *t*-butil éter mientras se agitaba bajo una purga de nitrógeno suave. Se agregaron 124,75 g de 3-(bromometil)-1,1'-bifenilo junto con 750 ml de metil *t*-butil éter. La mezcla se calentó hasta reflujo y se sometió a reflujo durante 18 horas, seguido de enfriamiento hasta temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se lavó una vez con 375 ml

de NaOH 2N y cuatro veces con 375 ml de agua. Las capas de NaOH 2N y agua combinadas se extrajeron con 750 ml de metil *t*-butil éter. Las capas de metil *t*-butil éter combinadas se lavaron con 250 ml de agua, seguido de destilación de la mayor cantidad posible de metil *t*-butil éter a partir de la capa orgánica. Se agregaron 1350 ml de metiletilcetona y se eliminaron por destilación a presión atmosférica 600 ml de disolvente. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se almacenó para usarse en la etapa siguiente. Rendimiento basado en ensayo cuantitativo de 97%.

#### **Ejemplo 1g. Preparación de mesilato de bifeprunox (crudo)**

Una solución de 128,9 g de 3-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil]-1,1'-bifenilo en aproximadamente 750 ml de metiletilcetona preparada según el Ejemplo 1f se agitó bajo una purga de nitrógeno suave. En un recipiente separado se disolvieron 202 g de anhídrido metanosulfónico en 600 ml de metiletilcetona a 10-20°C. A la solución de 3-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil]-1,1'-bifenilo en metiletilcetona se agregaron 212,8 g de trietilamina y 60 ml de metiletilcetona. La disolución de anhídrido metanosulfónico se agregó en aproximadamente 45-60 minutos a la solución de 3-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil]-1,1'-bifenilo/trietilamina, mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 10°C. Se agregaron 60 ml de metiletilcetona y la mezcla se agitó durante 15 minutos más, seguido de la adición gota a gota de 109,7 g de ácido metanosulfónico y la adición de 60 ml de metiletilcetona con el fin de lavar el recipiente de la adición.

Se suspendieron 71,3 g de 7-amino-2(3H)-benzoxazolona, preparada según el Ejemplo 1e en 100 ml de metiletilcetona y se agregaron a la mezcla de reacción, seguido de 60 ml de metiletilcetona. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se sometió a reflujo durante 20-24 horas. Después de 20-24 horas de reflujo, se agregaron 48 ml de agua y la mezcla se sometió a reflujo de nuevo durante 1 hora. Se agregaron 420 ml de metiletilcetona y se eliminaron por destilación 490 ml de metiletilcetona/agua. Esta última etapa se repitió tres veces. Se agregaron 46,1 g de ácido metanosulfónico, la mezcla se sometió a reflujo durante una hora adicional, y se enfrió hasta temperatura ambiente en 1 hora. La mezcla se enfrió adicionalmente hasta 0-5°C, y se agitó a esta temperatura durante otra hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó dos veces con 75 ml de metiletilcetona fría, y se secó a 50°C y 100 mbar bajo una corriente de nitrógeno suave hasta sequedad. Rendimiento de aproximadamente 76%.

#### **Ejemplo 2. Preparación de la forma polimórfica $\alpha$ de mesilato de bifeprunox en 2-propanol**

Se suspendieron 10,06 g de mesilato de bifeprunox crudo, preparado de la forma descrita en el Ejemplo 1g, en una mezcla de 200 ml de 2-propanol y 40 ml de agua, bajo purga de nitrógeno. La suspensión se calentó hasta reflujo y se enfrió a temperatura ambiente en un periodo de 120 minutos, con agitación. La suspensión formada se enfrió adicionalmente, con agitación, a 0°C y se siguió agitando a esta temperatura durante 120 minutos más. Se recogieron los cristales por filtración y se secaron a 50°C y 100 mbar.

#### **Ejemplo 3. Preparación de la forma polimórfica $\alpha$ de mesilato de bifeprunox en acetonitrilo**

Se suspendieron 50 g de mesilato de bifeprunox crudo, preparado de la forma descrita en el Ejemplo 1g, en una mezcla de 875 ml de acetonitrilo y 250 ml de agua, bajo purga de nitrógeno. Se agregaron 375 ml de acetonitrilo, y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo. Se eliminaron por destilación 500 ml de disolvente y se agregaron 500 ml de acetonitrilo; este procedimiento se repitió una segunda vez. Después de destilar otros 500 ml de disolvente, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente en un plazo de 120 minutos. La mezcla se enfrió adicionalmente a 5-0°C y se agitó durante 120 minutos a esta temperatura. Los cristales formados se recogieron por filtración y se lavaron dos veces con acetonitrilo. Los cristales aislados se secaron a 50°C y 100 mbar, bajo purga de nitrógeno suave. Rendimiento de 85,6%.

#### **Ejemplo 4. Preparación de la forma polimórfica $\gamma$ de mesilato de bifeprunox**

A una suspensión de 12,50 g de mesilato de bifeprunox (crudo), preparado de la forma descrita en el Ejemplo 1g, en 150 ml de metiletilcetona (MEK), se agregaron 75 ml de una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> en aproximadamente 10-15 minutos. Después de 5-10 minutos de agitación, se filtró la suspensión sobre Hyflo® o Celite® en otro recipiente, en el que se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con 125 y 75 ml de metiletilcetona. Las capas de metiletilcetona se combinaron y se lavaron con una mezcla de 50 ml de agua y 10 ml de etanol al 96%.

La capa de metiletilcetona se filtró a través de un filtro de 1  $\mu$ m en un recipiente limpio, tras lo cual el filtro se enjuagó con 25 ml de metiletilcetona. La metiletilcetona se retiró por destilación hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 130 ml; se agregaron 200 ml de metiletilcetona y, una vez más, se retiró por destilación metiletilcetona hasta alcanzar un volumen de 175 ml.

A continuación, se agregó una solución de 3,00 gramos de ácido metanosulfónico en 50 ml de metiletilcetona, en un periodo de aproximadamente 30 min. Después de enfriar a 5°C y de agitar durante 1,5 horas a esta temperatura, se recogió el producto por filtración y se lavó dos veces con 50 ml de metiletilcetona fría. Después de secar a 50°C y 100 mbar, bajo una purga de nitrógeno suave, se obtuvo el polimorfo gamma de mesilato de bifeprunox con un rendimiento de aproximadamente 80%.

**Ejemplo 5. Preparación de una formulación en cápsula de 10 mg de la forma polimórfica  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox**

Se tamizaron 2,227 kg de lactosa y se depositaron en un mezclador de alto cizallamiento. Se tamizaron y agregaron 125 g de mesilato de bifeprunox en su forma polimórfica  $\alpha$ . La composición se mezcló con un mezclador de alto cizallamiento (por ejemplo, Collette Gral 10 o Collette Gral 75) hasta alcanzar su homogeneidad (aproximadamente 4 minutos). Se agregaron 24 g de desintegrante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón USP-NF tal como Primo-jel®), y 24 g de un lubricante (por ejemplo, estearil fumarato sódico tal como PRUV®), y la composición se mezcló nuevamente hasta lograr su homogeneidad (aproximadamente 1 minuto). El polvo se introdujo en cápsulas de tamaño 0, 240 mg por cápsula, por medio de una máquina de llenado de cápsulas (por ejemplo, Zanasi LZ 64 o llenadora y cerradora Zanasi RM63). Se obtuvieron aproximadamente 10.000 cápsulas rellenas.

**Ejemplo 6. Preparación de una formulación en comprimidos de 10 mg de la forma polimórfica  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox**

Según los procedimientos siguientes, se prepararon comprimidos con una potencia de 10 mg (las cantidades necesarias se indican en la Tabla 8). Un tercio de la cantidad indicada de lactosa monohidrato se tamizó y depositó en un mezclador de alto cizallamiento, mezclando durante 5 minutos. Se agregó a la mezcla la cantidad requerida de mesilato de bifeprunox en su forma polimórfica  $\alpha$ , triturado, junto con 0,100 kg de glicolato sódico de almidón, tipo A, 2,32 kg de celulosa microcristalina, y el resto de la lactosa monohidrato. La composición se mezcló con un mezclador de alto cizallamiento (por ejemplo, Collette Gral 10 o Collette Gral 75), hasta su homogeneidad (aproximadamente 10 minutos). Se agregó la cantidad necesaria de estearil fumarato sódico (tal como PRUV®), tamizado a través de un tamiz de 0,42 mm, y la composición se mezcló nuevamente hasta su homogeneidad (aproximadamente 5 minutos). El producto final se comprimió con 300 MPa en comprimidos. El producto se recubrió usando 15% m/m de la suspensión acuosa Opadry II HP indicada, hasta 3,5% del peso del núcleo.

**Tabla 8.** Cantidades necesarias del ingrediente activo y materiales auxiliares para la producción a gran escala de comprimidos de 10 mg de mesilato de bifeprunox.

Componentes	Por lote de 83.333 comprimidos de 10 mg (en kg)
<u>Componentes del núcleo</u>	
Mesilato de bifeprunox (triturado)	1,041
Lactosa monohidrato	16,33
Celulosa microcristalina	2,32
Glicolato sódico de almidón, tipo A	0,100
Estearil fumarato sódico	0,200
<u>Componentes de recubrimiento</u>	
Opadry II HP color beis 85F27126	0,700
Agua purificada	3,968

**Ejemplo 7. Métodos analíticos**

Los patrones de XRPD se midieron en un difractómetro, usando radiación CuK $\alpha$  monocromática (voltaje del tubo 40 kV, corriente del tubo 40 mA) a temperatura ambiente. Los espectros IR se registraron en un espectrómetro IR de transformada de Fourier por reflectancia total atenuada (cristal de silicio), con una resolución espectral de 2 cm<sup>-1</sup> utilizando un detector de telurio de mercurio y cadmio.

Los puntos de fusión se determinaron en un dispositivo DSC como temperaturas de inicio del endotermo en fusión usando crisoles de aluminio de 40  $\mu$ l con una tapa agujereada. Programa de temperatura: calentamiento desde 25°C hasta 300°C con 10 K min<sup>-1</sup>. Atmósfera de N<sub>2</sub> a un caudal de 80 ml min<sup>-1</sup>.

Los espectros de RMN-C<sup>13</sup> en estado sólido se obtuvieron usando el accesorio de polarización cruzada giro con ángulo mágico (CP/MAS) en un instrumento Bruker AM300 (tiempo de contacto de 4 ms, tiempo de espera entre pulsos 3 s, anchura espectral 30 kHz, <sup>1</sup>H 90° pulso de 6  $\mu$ s, velocidad de giro aproximadamente 8,5 kHz. Se usó una

sonda estándar Bruker CP/MAS de 4 mm. Los desplazamientos químicos se refieren a glicina ( $\delta_c=176,03$  ppm para la resonancia C=O).

Los análisis de las formas de cristales alfa y delta se llevaron a cabo en el Centro Bijvoet de Investigación Biomolecular, Universidad de Utrecht (Holanda). El análisis de la forma cristalina gamma se llevó a cabo en el laboratorio Peter Jones del Instituto de Química Inorgánica y Analítica, Universidad de Braunschweig.

5

Los cristales de la forma alfa aparecieron bajo el microscopio en forma de bloque, los del cristal de la forma gamma exhibieron una forma plana o de varilla, mientras que los cristales de la forma cristalina delta mostraron una forma de bloque con los bordes redondeados.

10 Para cada forma de cristal, se transfirió un cristal a la corriente de nitrógeno fría en un difractor de rayos X con ánodo rotatorio. Las estructuras se resolvieron por métodos automatizados directos. Los átomos de hidrógeno unidos a nitrógeno se localizaron en un mapa de densidad electrónica y sus coordenadas se incluyeron como parámetros en el refinamiento. En el refinamiento se incluyeron otros átomos de hidrógeno en posiciones calculadas, situadas en sus átomos vehiculares. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento atómico anisotrópico. Se asignaron a los átomos de hidrógeno factores de desplazamiento fijos, relacionados con los de sus átomos vehiculares.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene los picos característicos, expresados en ángulos  $2\theta$ , a aproximadamente 7,0, 9,3, 10,0, 12,5, 15,4, 16,7, 17,2, 17,4, 17,7, 18,7, 21,3, 22,2, 25,2, 27,2, 28,3, 28,8 y 30,1.
- 5 2. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X (= XRPD) en polvo sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 1.
3. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 1, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 277°C.
- 10 4. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 1, caracterizado por una traza DSC completa sustancialmente similar a la que se muestra en la Figura 2.
- 15 5. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 1, que exhibe un espectro infrarrojo con reflectancia total atenuada que tiene bandas de absorción características, expresadas en centímetros recíprocos, en aproximadamente 1764, 1217, 795, 746 y 694.
- 20 6. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 5, que exhibe un espectro infrarrojo con reflectancia total atenuada que tiene bandas de absorción características, expresadas en centímetros recíprocos, en aproximadamente 1764, 1636, 1284, 1217, 809, 795, 746, 694, 663 y 509.
7. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 6, caracterizado por un espectro IR completo sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 3.
- 25 8. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 1, que exhibe desplazamientos químicos de RMN- $C^{13}$  en estado sólido, expresados en relación a la glicina ( $\delta_c = 176,03$  para la resonancia C=O) en aproximadamente 40,4, 48,7, 56,5, 106,8 y 137,7 ppm.
- 30 9. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 8, que exhibe desplazamientos químicos de RMN- $C^{13}$  en estado sólido, expresados en relación con la glicina ( $\delta_c = 176,03$  para la resonancia C=O) en aproximadamente 40,4, 48,7, 50,3, 56,5, 106,8, 110,7, 124,9, 126,9, 127,8, 129,2, 130,8, 134,2, 137,7, 141,6 y 153,8 ppm.
10. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 9, que se caracteriza por un análisis químico de RMN- $C^{13}$  en estado sólido sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 4.
- 35 11. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 1, que exhibe un análisis cristalográfico de rayos X de cristal único a 105K con (a) parámetros cristalinos aproximadamente iguales a los siguientes:
- Dimensiones de la celda:  $a = 9,283 \text{ \AA}$   
 $b = 10,737 \text{ \AA}$   
 $c = 12,690 \text{ \AA}$   
 $\alpha = 98,553^\circ$   
 $\beta = 93,749^\circ$   
 $\gamma = 116,097^\circ$
  - Sistema cristalino tricíclico
  - Grupo espacial P-1
  - Moléculas/celda unitaria 2
- 40
- 45

- Densidad (g/cm<sup>3</sup>) 1,481

y (b) posiciones atómicas de todos los átomos con respecto al origen de la celda unitaria según se describe en la Tabla 5.

- 5 12. Un polimorfo cristalino de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según la reivindicación 11, que se caracteriza por una difracción de rayos X de cristal único sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 5.
13. Mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona en el que al menos aproximadamente 50% en peso del compuesto se encuentra en forma polimórfica cristalina, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 10 14. La composición según la reivindicación 13, caracterizada por que al menos aproximadamente 60% en peso del compuesto se encuentra en la forma polimórfica cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
15. La composición según la reivindicación 14, caracterizada por que al menos aproximadamente 80% en peso del compuesto se encuentra en la forma polimórfica cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 15 16. La composición según la reivindicación 15, caracterizada por que al menos aproximadamente 90% en peso del compuesto se encuentra en la forma polimórfica cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
17. La composición según la reivindicación 16, caracterizada por que al menos aproximadamente 95% en peso del compuesto se encuentra en la forma polimórfica cristalina según las reivindicaciones 1 a 8.
- 20 18. Un procedimiento para la preparación del polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende cristalizar mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona a partir de una solución del mismo en un disolvente orgánico, o una mezcla de un disolvente orgánico con agua.
19. Un procedimiento para la preparación del polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende recristalizar el polimorfo  $\gamma$  o  $\delta$  de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona, o una mezcla de ambos polimorfos a partir de una solución de los mismos, en un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente orgánico con agua.
- 25 20. Un procedimiento según la reivindicación 18 o 19, en el que dicho disolvente orgánico se selecciona del grupo consistente en 2-propanol y acetonitrilo y, preferentemente, es acetonitrilo.
21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 22. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva de mono-metanosulfonato de 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-il-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y una mezcla de lactosa monohidrato, lactosa microcristalina, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón tipo A, estearil fumarato sódico y, opcionalmente, sílice coloidal anhidra.
- 35 23. Una composición farmacéutica según la reivindicación 22, que comprende una cantidad efectiva del polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, entre 70% y 90% p/p de lactosa monohidrato, entre 10% y 15% p/p de celulosa microcristalina, entre 0,3% y 0,7% p/p de glicolato sódico de almidón tipo A, entre 0,6% y 1,3% p/p de estearil fumarato sódico y, opcionalmente, entre 0,05% y 0,5% p/p de sílice coloidal anhidra.
24. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 22 a 23, que comprende una cantidad efectiva del polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
25. El polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para utilizar en medicina.
- 40 26. El polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para utilizar en el tratamiento de trastornos del SNC, que comprende administrar una cantidad efectiva del polimorfo cristalino.
27. El polimorfo cristalino según la reivindicación 26, en donde dicho trastorno del SNC es un trastorno psicótico o la enfermedad de Parkinson.
28. El polimorfo cristalino según la reivindicación 26, en donde dicho trastorno del SNC es esquizofrenia.

Figura 1. Patrón de XPRD de la forma polimórfica  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox.

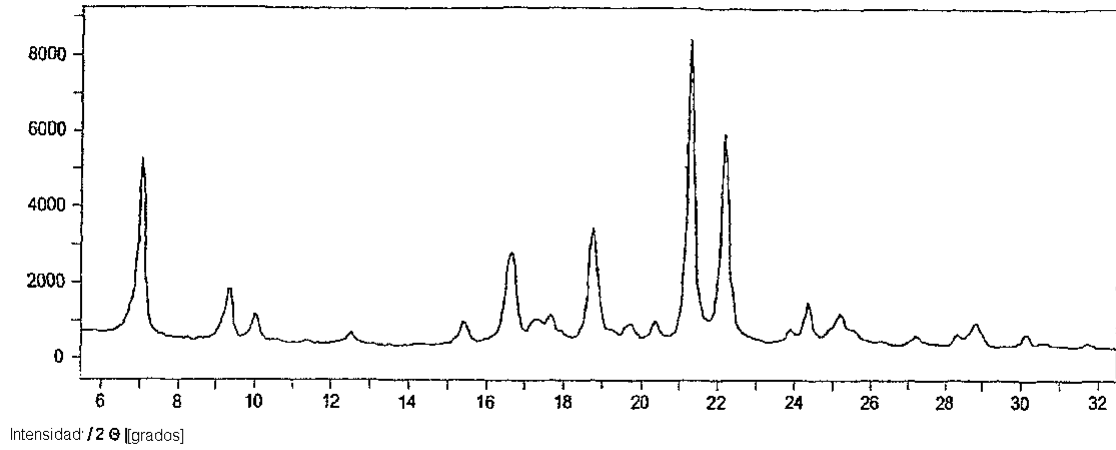


Figura 2. Traza DSC de la forma polimórfica  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox.

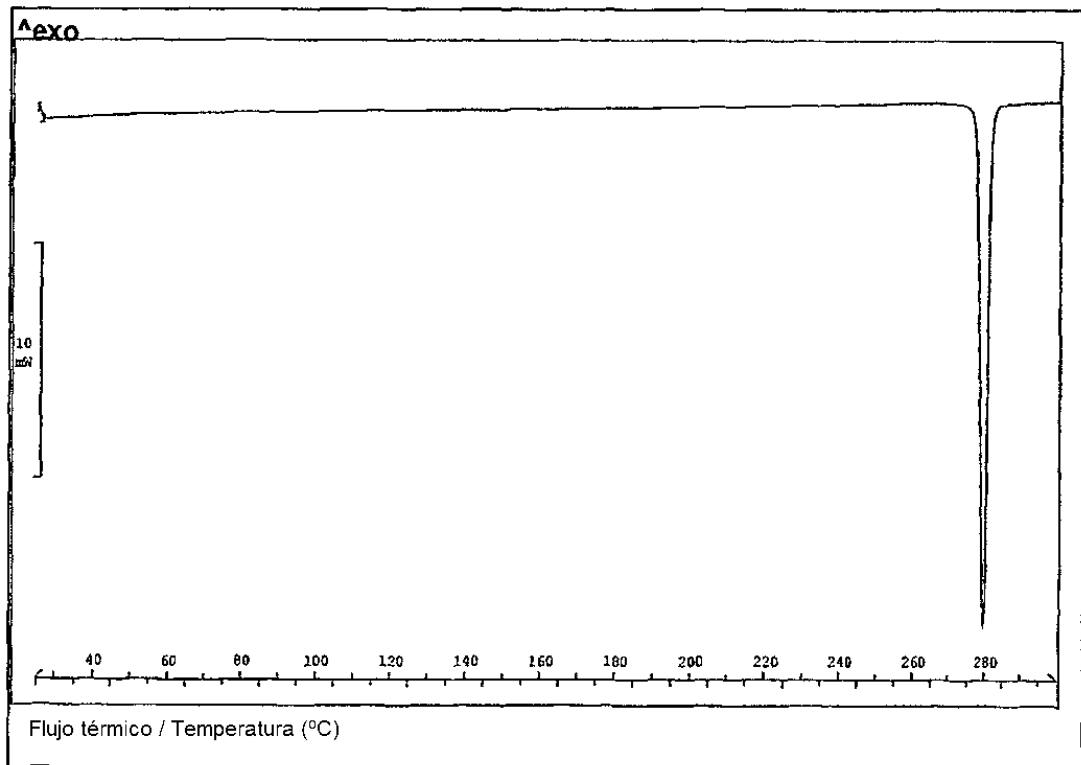


Figura 3. Espectro IR (ATR) de la forma polimórfica  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox.

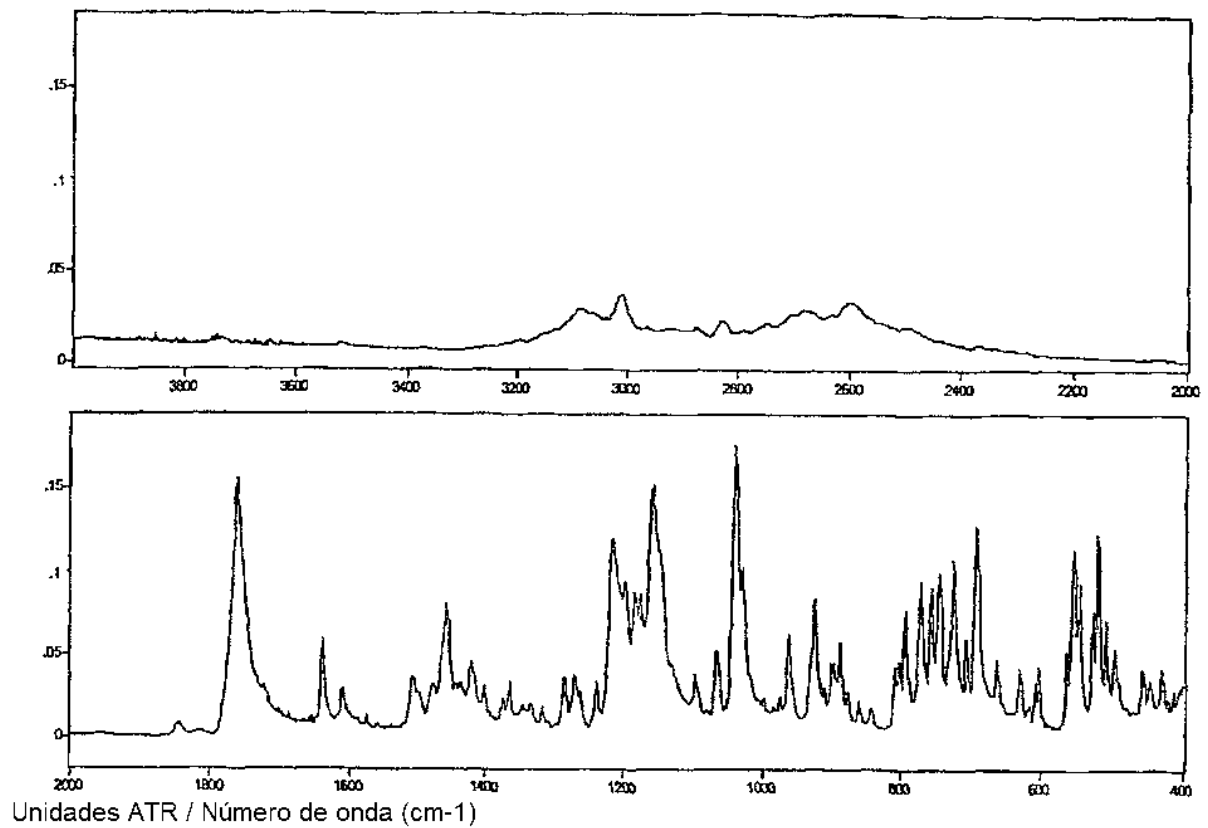


Figura 4. Espectro de RMN- $C^{13}$  en estado sólido de la forma polimórfica  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox.

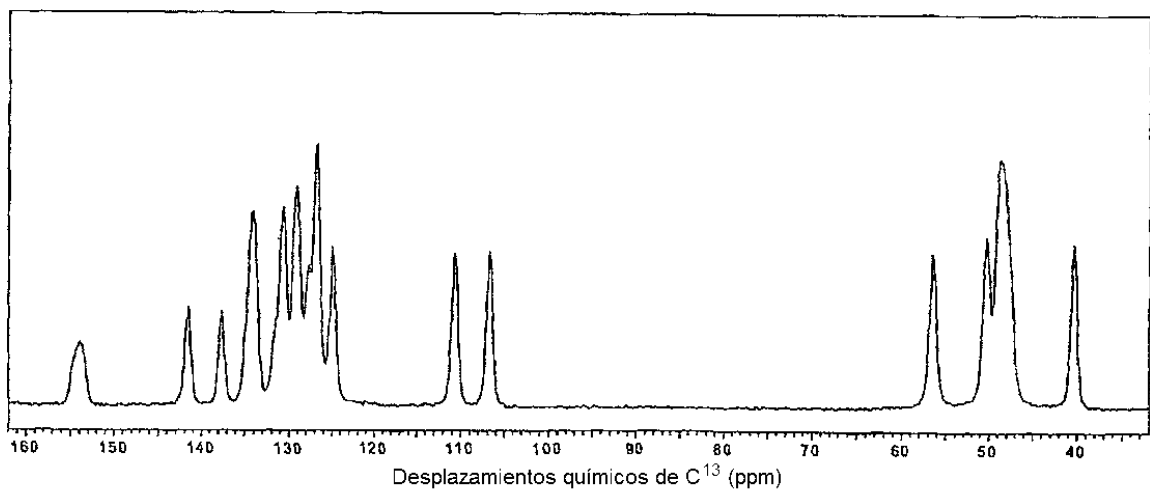




Figura 5. Configuración de la forma polimórfica  $\alpha$  de mesilato de bifeprunox, derivada de la cristalografía de rayos X.

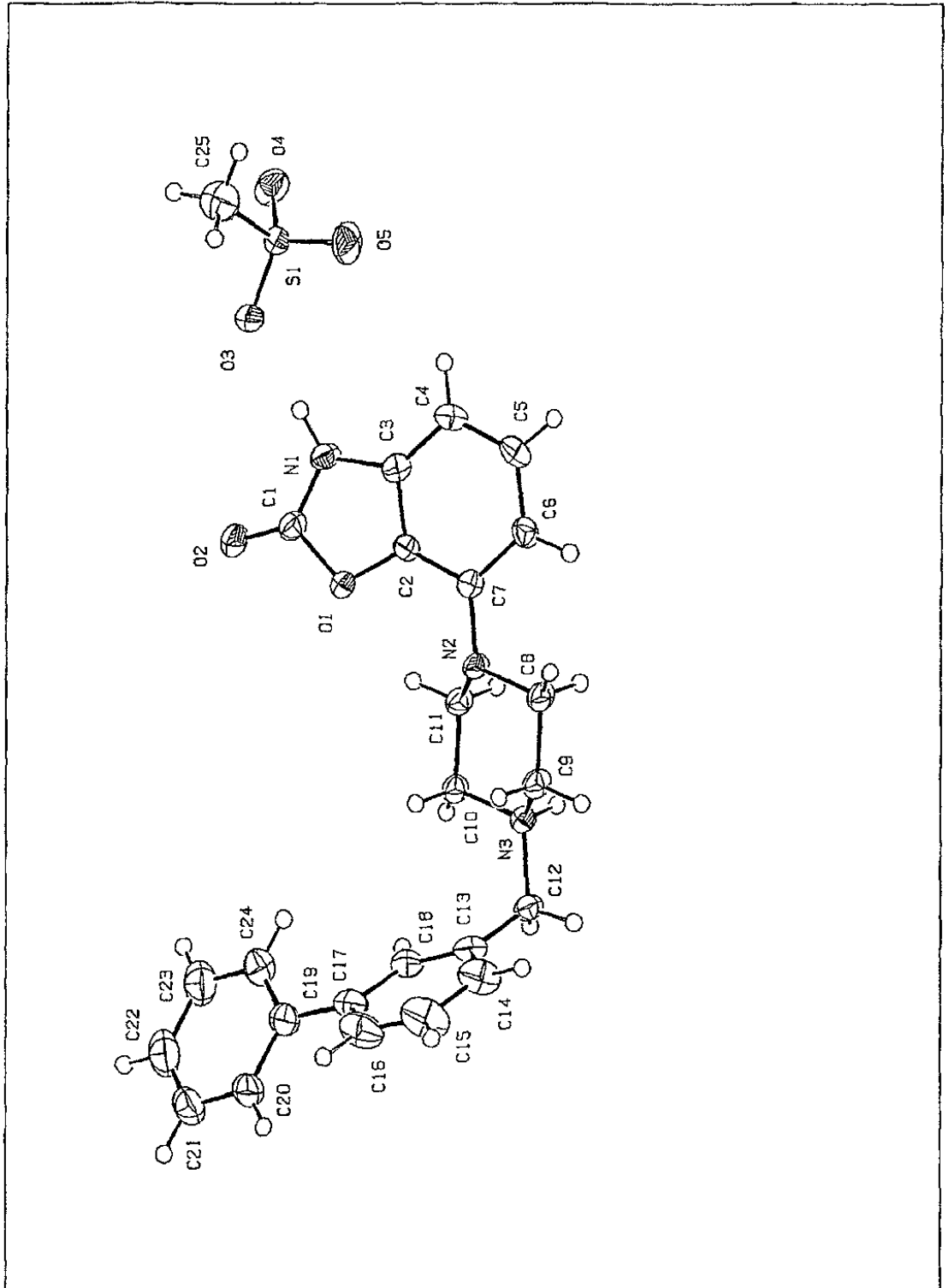


Figura 6. Patrón de XRPD de la forma polimórfica y de mesilato de bifeprunox.

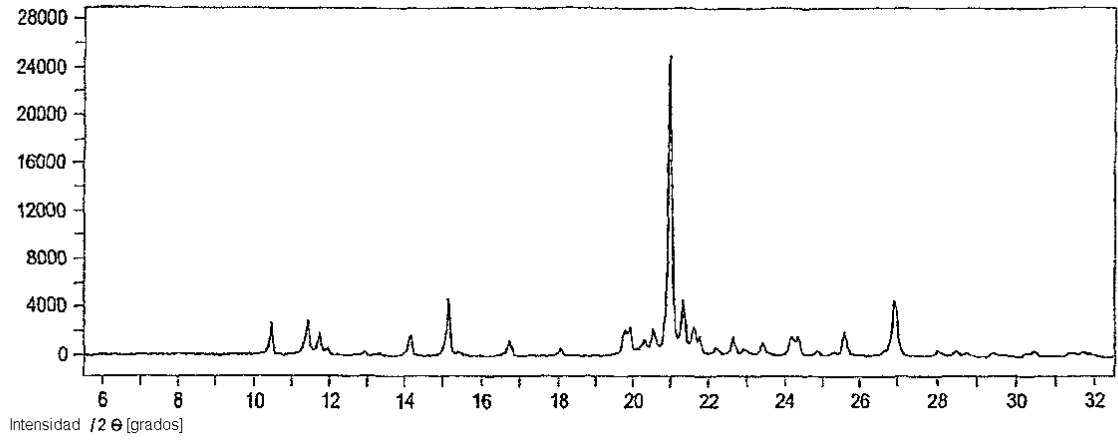


Figura 7. Traza DSC de la forma polimórfica y de mesilato de bifeprunox.

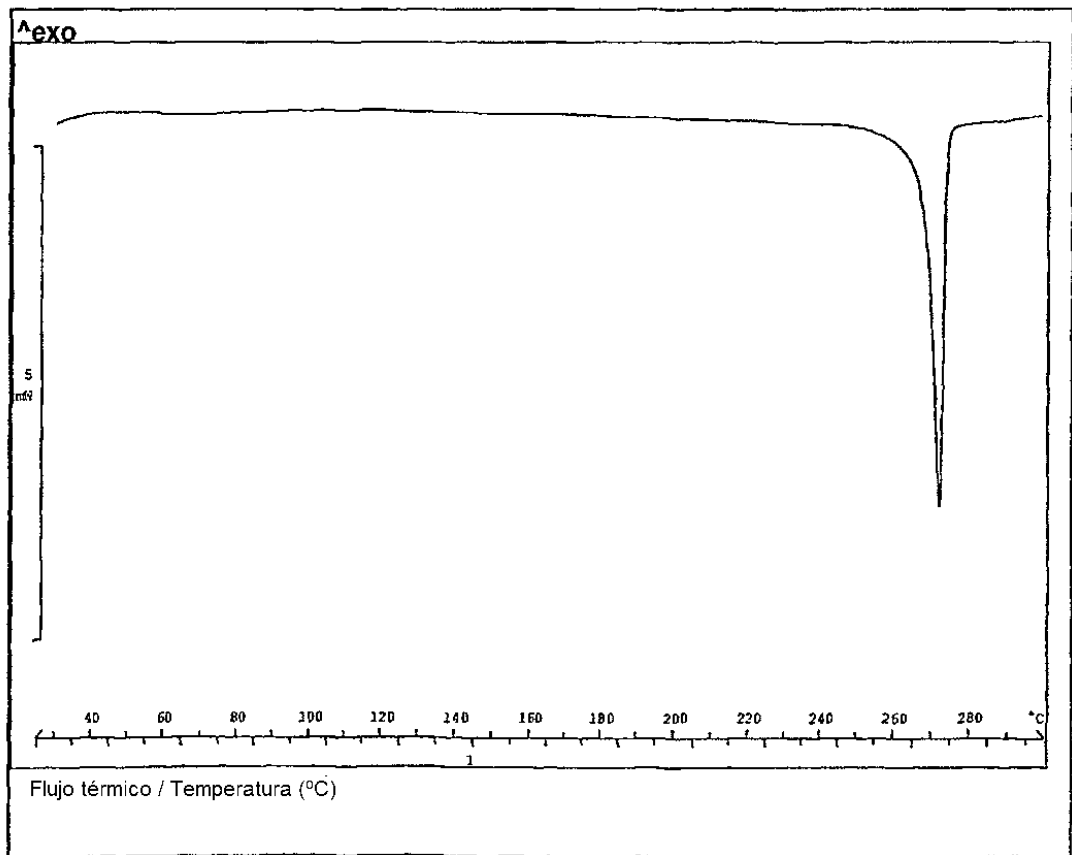


Figura 8. Espectro IR (ATR) de la forma polimórfica y de mesilato de bifeprunox.

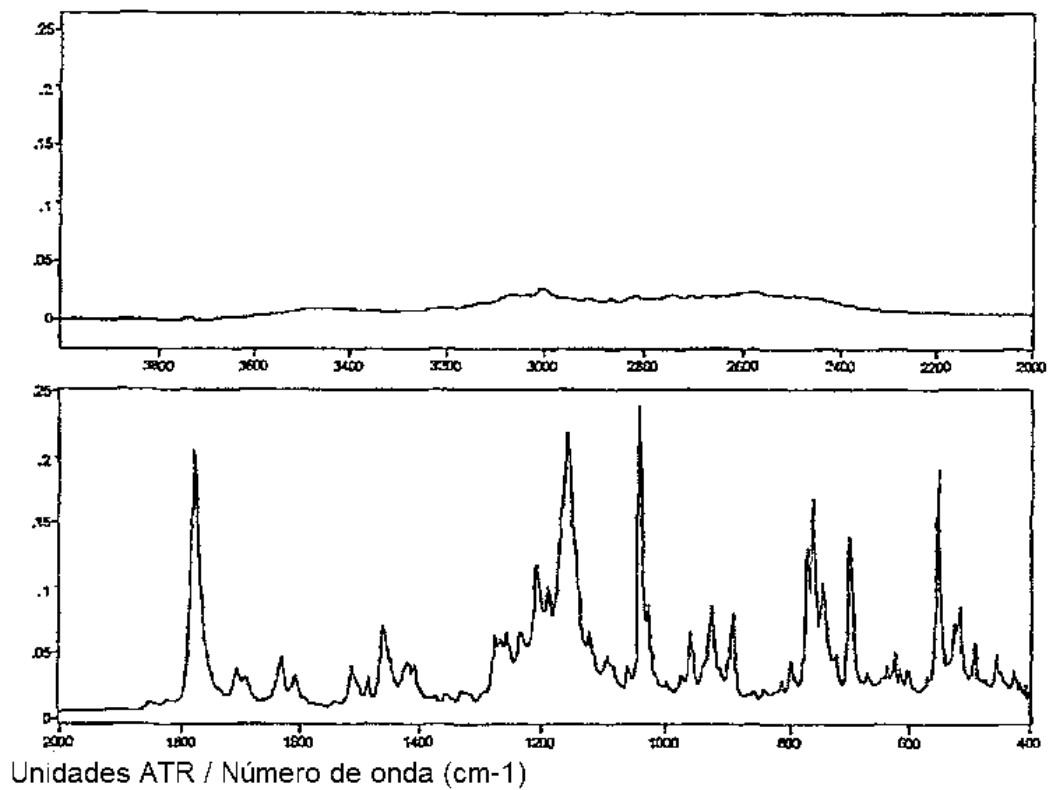


Figura 9. Espectro de RMN- $C^{13}$  en estado sólido de la forma polimórfica y de mesilato de bifeprunox.

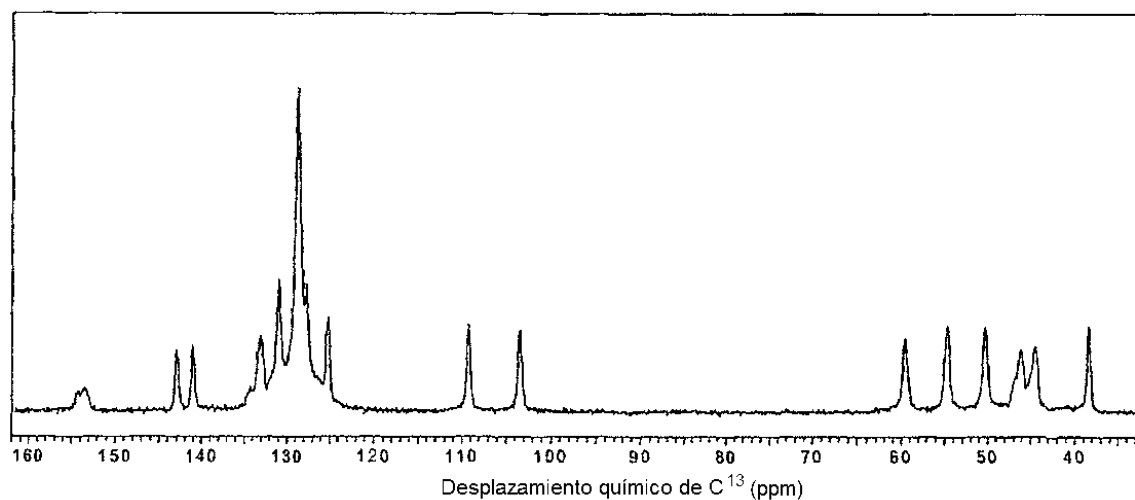


Figura 10. Configuración de la forma polimórfica  $\gamma$  de mesilato de bifeprunox, derivada de cristalografía de rayos X.

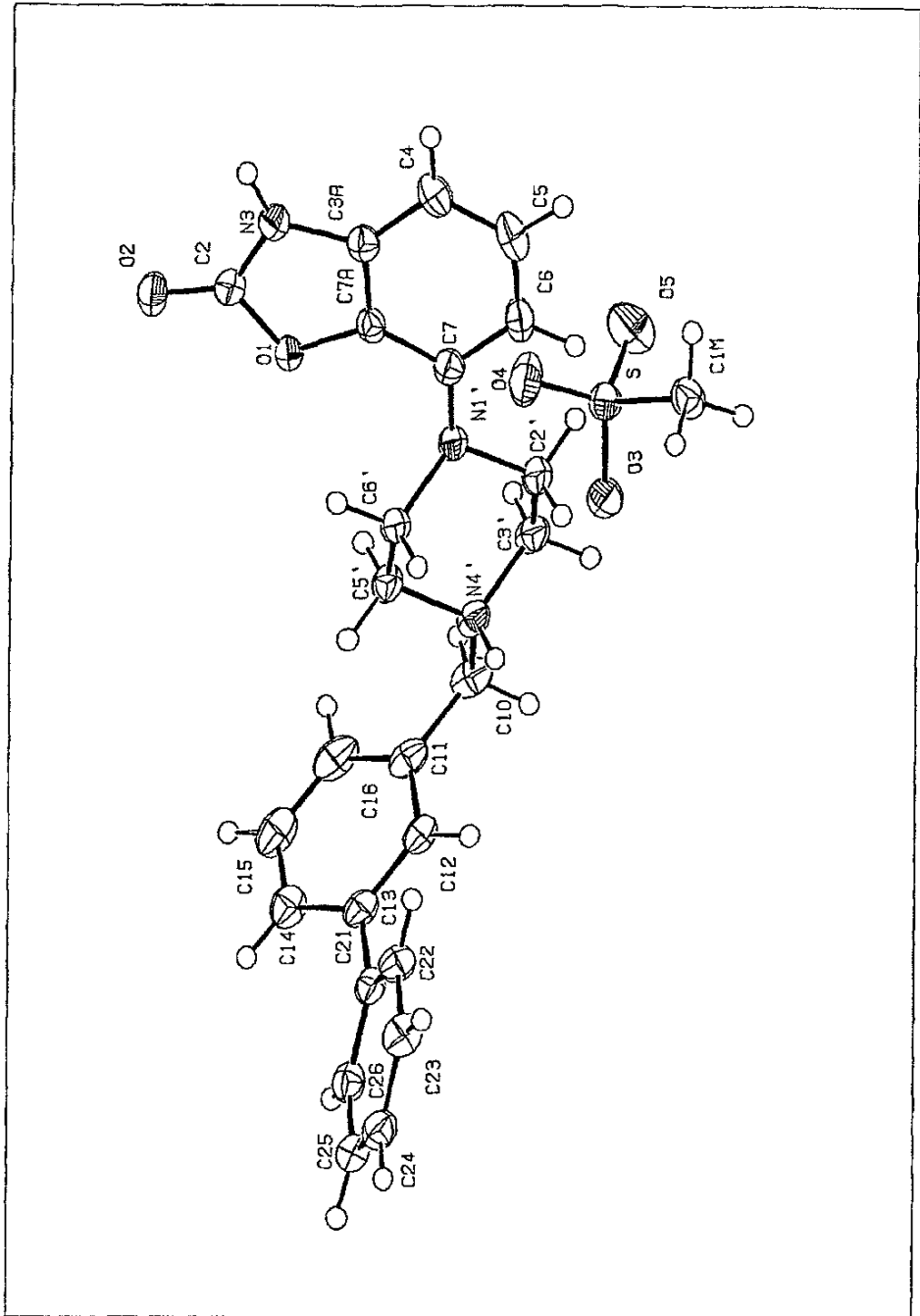


Figura 11. Patrón de XRPD de la forma polimórfica  $\delta$  de mesilato de bifeprunox.

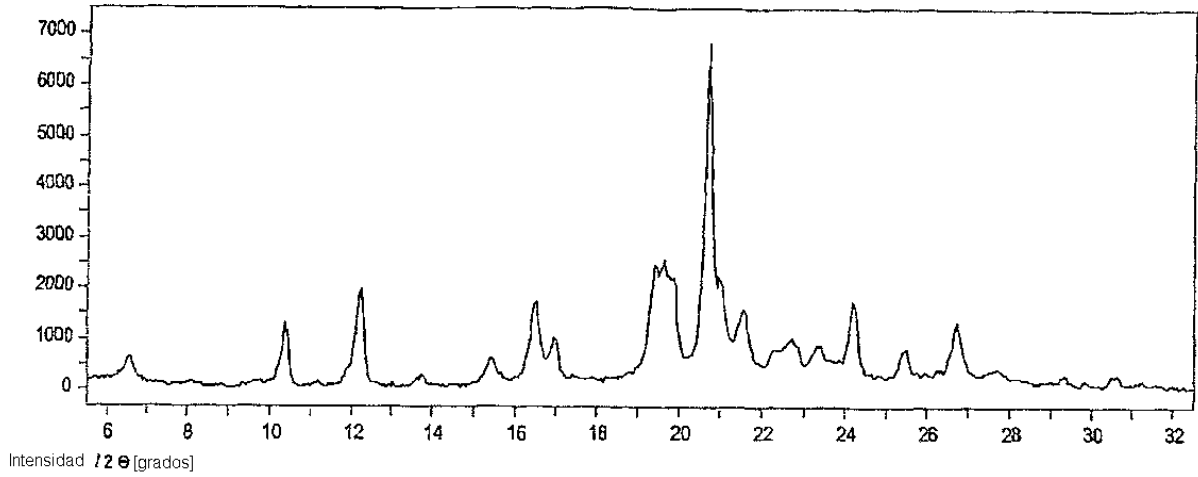


Figura 12. Traza DSC de la forma polimórfica  $\delta$  de mesilato de bifeprunox.

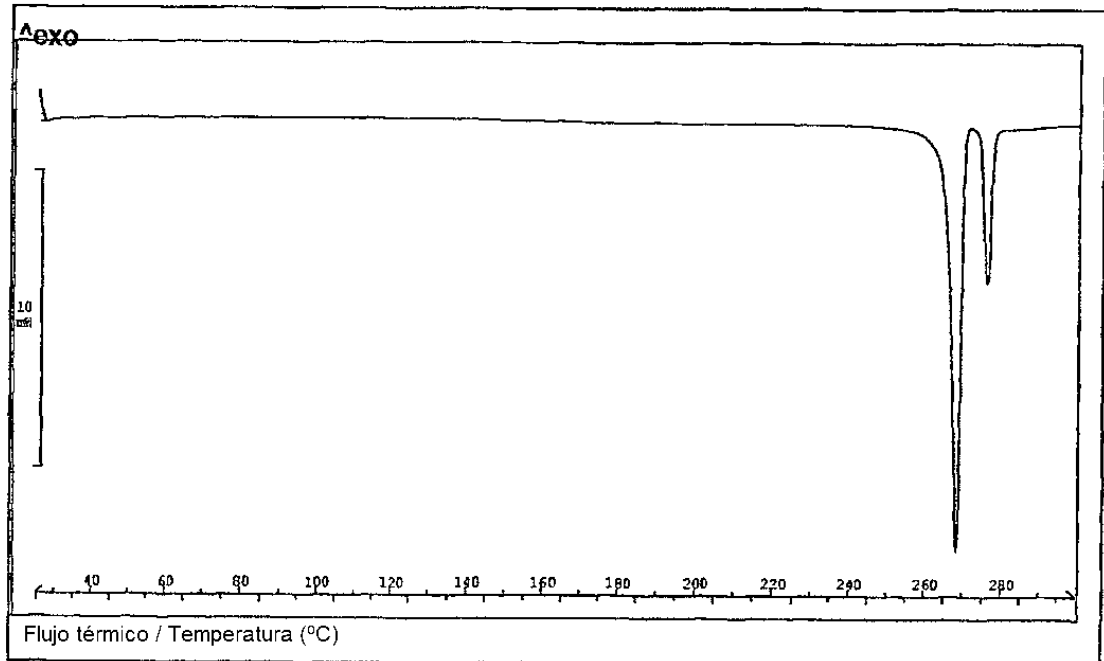


Figura 13. Espectro IR (ATR) de la forma polimórfica  $\delta$  de mesilato de bifeprunox.

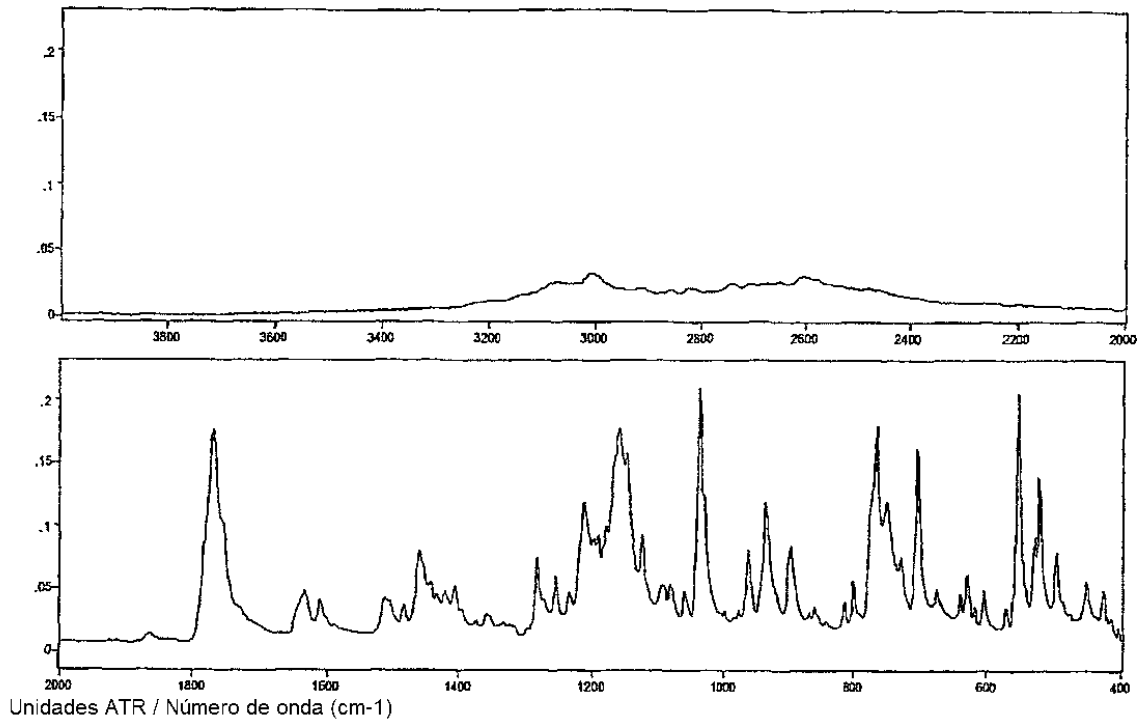


Figura 14. Espectro de RMN- $C^{13}$  en estado sólido de la forma polimórfica  $\delta$  de mesilato de bifeprunox.

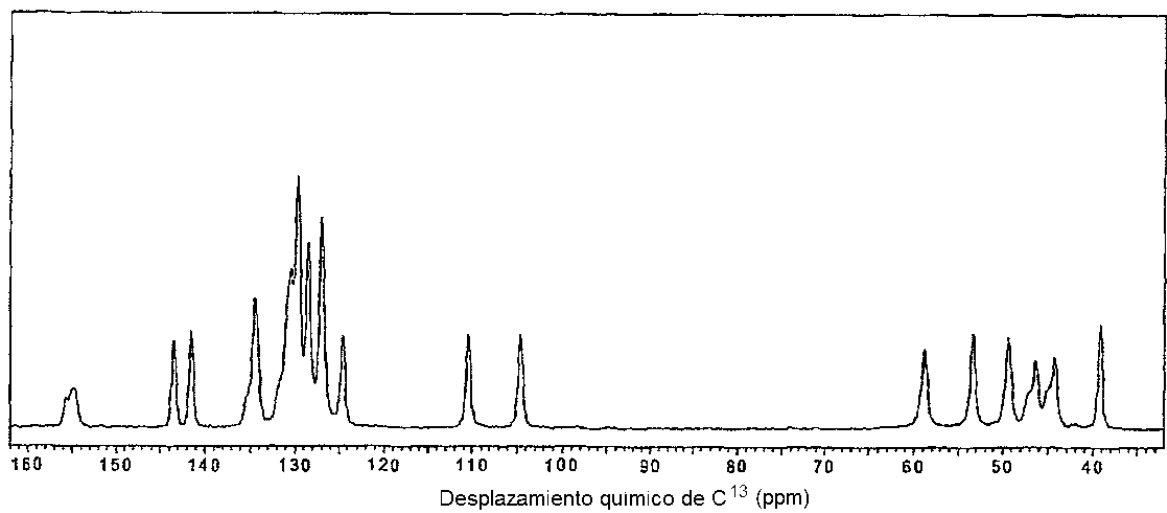


Figura 15. Configuración de la forma polimórfica  $\delta$  de mesitato de bifeprunox, derivada de cristalografía de rayos X.

