

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 080**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2009 E 09722681 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2276758**

54 Título: **Formas cristalinas de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol**

30 Prioridad:

**17.03.2008 US 69721 P**

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

**31.03.2016**

73 Titular/es:

**BIAL-PORTELA & CA, S.A. (100.0%)  
À Avenida da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:

**LEARMONTH, DAVID ALEXANDER;  
LORIMER, KEITH;  
MEYER, KEVIN WAYNE;  
ESZENYI, TIBOR y  
KOVÁCH, ÁLMOSNÉ**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

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

ES 2 565 080 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).

## DESCRIPCION

Formas cristalinas de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol

Esta invención se refiere a nuevos polimorfos de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), a procedimientos para su preparación, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos polimorfos nuevos como ingrediente farmacéutico activo.

A pesar de ser usada en la práctica clínica durante varias décadas, la levodopa (L-DOPA) continúa siendo el fármaco estándar de oro para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson. Esto ha contribuido a mantener vivo interés en el desarrollo de inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) en base a la hipótesis de que la inhibición de esta enzima puede proporcionar mejoras clínicas en pacientes afectados por enfermedades tales como la enfermedad de Parkinson y que se someten a tratamiento con L-DOPA y un inhibidor periférico de aminoácido-descarboxilasa (AADC).

El fundamento para el uso de inhibidores de la COMT como adyuvantes en la terapia de L-DOPA/AADC se basa en su capacidad para reducir la O-metilación metabólica de la L-DOPA a 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD). La duración de la mejoría clínica inducida por la L-DOPA es breve como resultado de la corta semivida *in vivo* de la L-DOPA, lo que contrasta con la semivida larga de la 3-OMD. Además, la 3-OMD compite con la L-DOPA para el transporte a través de la barrera hematoencefálica (BBB), lo que significa que solo una cantidad muy limitada de una dosis de L-DOPA administrada por vía oral alcanza realmente el sitio de acción, es decir, el cerebro. Normalmente, al cabo de solamente unos pocos años de comenzar la terapia con L-DOPA con el régimen de dosificación habitual, la mejoría clínica inducida por la L-DOPA disminuye al final de cada ciclo de dosis, dando lugar al llamado modelo "deterioro fin de dosis" de fluctuaciones motoras. Se ha descrito una estrecha relación entre el fenómeno "deterioro fin de dosis" y la acumulación de 3-OMD (Tohgi, H., et al., *Neurosci. Letters*, 132:19-22, 1992). Se ha especulado que esto puede ser el resultado de una deteriorada penetración de la L-DOPA en el cerebro debido a la competencia para el sistema de transporte a través de la BBB con la 3-OMD (Reches, A. et al., *Neurology*, 32:887-888, 1982) o más simplemente que hay menos L-DOPA disponible para alcanzar el cerebro (Nutt, J.G., Fellman, J.H., *Clin. Neuropharmacol.*, 7:35-49, 1984). En efecto, la inhibición de la COMT protege a la L-DOPA de la descomposición metabólica en la periferia a través de la O-metilación, de manera que con dosis repetidas de L-DOPA se eleva la concentración de L-DOPA plasmática media. Además de la reducida competencia para el transporte en el cerebro, un porcentaje significativamente mayor de la dosis de L-DOPA administrada por vía oral es capaz de alcanzar el sitio de acción. Por tanto, la inhibición de la COMT sirve para aumentar la biodisponibilidad de la L-DOPA y por tanto la duración de la acción antiparkinsoniana se prolonga con dosis únicas de L-DOPA (Nutt, J.G., *Lancet*, 351:1221-1222, 1998). El documento WO 2007/013830 A describe el compuesto de la presente invención; no se mencionan formas cristalinas.

5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol es un inhibidor de la COMT que presenta una duración de acción excepcionalmente larga, así como propiedades equilibradas de bioactividad, biodisponibilidad y seguridad. Mejora notablemente la biodisponibilidad de la L-DOPA, aumenta el suministro de L-DOPA al cerebro y aumenta significativamente los niveles de dopamina en el cerebro durante prolongados periodos de tiempo.

Como tal, 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol es un candidato prometedor para el tratamiento de un sujeto afectado por un trastorno del sistema nervioso central o periférico, en particular para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson y trastornos parkinsonianos y síndrome de piernas inquietas, perturbaciones gastrointestinales, estados de formación de edema e hipertensión.

En el documento WO2007/013830 A1 se describen métodos para preparar 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol.

La capacidad de una sustancia, por ejemplo 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, para existir en más de una forma cristalina se define como polimorfismo, y estas diferentes formas cristalinas se pueden denominar "modificaciones polimórficas" o "polimorfos". Para los fines de esta memoria descriptiva, el término "polimorfo" puede abarcar también pseudo-polimorfos. En general, el polimorfismo está causado por la capacidad de la molécula de una sustancia para cambiar su conformación o para formar diferentes interacciones intermoleculares e intramoleculares, en particular enlaces de hidrógeno, dando como resultado diferentes disposiciones atómicas en las redes cristalinas de los diferentes polimorfos. Los polimorfos de una sustancia poseen diferentes energías de red cristalina y, por tanto, presentan también diferentes propiedades físicas del estado sólido tales como la morfología, densidad, punto de fusión, color, estabilidad, velocidad de disolución, facilidad de molienda, propiedades de granulación, propiedades de compactación, etc.

Hay una serie de procedimientos para la caracterización de polimorfos. Las tecnologías de vanguardia incluyen tecnologías basadas en rayos-X tales como la difracción de rayos-X de polvo, difracción de rayos-X de monocristales, microscopía, calorimetría diferencial de barrido, y métodos espectroscópicos tales como IR, IR cercano (NIR), Raman y RMN de estado sólido.

En las composiciones farmacéuticas, el uso de diferentes polimorfos influye frecuentemente en factores tales como la preparación de composiciones farmacéuticas, su estabilidad, propiedades en disolución, biodisponibilidad y, en consecuencia, su acción. En otras palabras, el uso de polimorfos permite la modulación del comportamiento de un ingrediente farmacéutico activo (API) tal como 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol así como influir en la formulación del API.

En consecuencia, es objetivo de la presente invención proporcionar una nueva forma polimórfica de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol.

La presente invención se refiere no solamente a la provisión de una nueva forma polimórfica de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol (de aquí en adelante denominado "compuesto de la invención"), sino también a procedimientos para su preparación, y a composiciones farmacéuticas que contienen dicho polimorfo nuevo como ingrediente activo.

Un primer polimorfo de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol se denomina en esta memoria polimorfo A. Un procedimiento para la preparación de polimorfo A se da en la sección experimental. El polimorfo A es un polimorfo cristalino y, por tanto, caracterizable por su patrón de difracción de rayos-X de polvo (XRPD). El patrón de difracción se puede registrar experimentalmente o calcular a partir de los resultados de la medida de los parámetros de la celda unidad del polimorfo. En lo que sigue, los picos característicos de los XRPDs de los polimorfos descritos se dan en grados  $2\theta$  (radiación de  $\text{Cu-K}\alpha$ ).

El polimorfo A es caracterizable por uno o más de los picos dados en la tabla siguiente.

tabla 1 - XRPD del polimorfo A

Posición de pico ( $^{\circ}2\theta$ )	Intensidad relativa (%)
6,6	55
6,9	9
11,8	40
13,2	100
17,2	8
17,9	33
19,8	25
22,6	12
23,2	71
23,8	74
24,3	36
25,3	53
25,9	42
26,4	45
27,8	11
28,2	36
28,6	29
29,6	16
29,9	20
30,3	11
30,7	14
32,0	5

Posición de pico ( $^{\circ}2\theta$ )	Intensidad relativa (%)
32,7	14
33,5	6
34,1	6
35,1	9
36,5	9
37,0	8
37,6	4
39,2	5

5 Preferiblemente, el polimorfo A se caracteriza por uno o más de los picos anteriores en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente  $25^{\circ}2\theta$  que es una región muy característica de XRPDs. Más preferiblemente, el polimorfo A se caracteriza por 2 a 10, preferiblemente 3 a 5, picos dentro del intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente  $25^{\circ}2\theta$ . Aún más preferiblemente, el polimorfo A se caracteriza por las señales a 6,6, 13,2, 17,9, 23,2, 23,8 y  $24,3^{\circ}2\theta$ . Lo más preferiblemente, el polimorfo A se caracteriza por las señales a 6,6, 13,2, 17,9 y  $23,8^{\circ}2\theta$ .

10 Un experto en la técnica reconocerá que los grados  $2\theta$  dados anteriormente serán generalmente reproducibles en un intervalo de aproximadamente  $\pm 0,10$  grados  $2\theta$  a aproximadamente  $\pm 0,20$  grados  $2\theta$ , con un intervalo preferido que es de  $\pm 0,10$  grados  $2\theta$ . Ver por ejemplo United States Pharmacopoeia XXV (2002), p. 2088-2089. Esto se aplica también a otros datos de XRPD dados en esta memoria descriptiva.

Además, el polimorfo A se puede caracterizar también por tener un pico exotérmico a  $251^{\circ}\text{C}$  en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

15 Un experto en la técnica reconocerá que el pico exotérmico dado anteriormente será en general reproducible dentro de un intervalo de aproximadamente  $\pm 0,5$  to  $3^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ , y lo más preferiblemente  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Esto se aplica también a otros datos de DSC y también al inicio de la fusión de datos de platina caliente dados en esta memoria descriptiva.

El análisis por microscopía de platina caliente indica también que el polimorfo A se puede caracterizar también por que presenta un inicio de fusión a  $238^{\circ}\text{C}$ .

20 Además, el polimorfo A se puede caracterizar también por ser no higroscópico en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 95%, más preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 80%, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, de humedad relativa a  $25^{\circ}\text{C}$  durante un periodo de 3 meses.

25 Además, el polimorfo A es preferiblemente una forma anhidra como se demuestra por una falta de desorción de disolvente en experimentos combinados de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) antes de la descomposición energética.

El polimorfo A se caracteriza también por uno o más de las siguientes posiciones de pico FT-Raman:

*tabla 2 – Espectros Raman de polimorfo A*

Posición de pico ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidad relativa (%)
145	35
170	22
216	22
237	16
256	23

Posición de pico ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidad relativa (%)
285	14
339	27
370	24
420	14
442	12
465	14
505	37
526	19
710	11
810	43
974	10
1007	14
1059	16
1159	40
1228	38
1254	23
1277	23
1325	44
1387	30
1414	32
1448	25
1498	23
1537	63
1589	100
1628	50
2927	17

5 Preferiblemente, el polimorfo A se caracteriza por uno o más, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 3 a 5, posiciones de pico de la tabla anterior. Más preferiblemente, el polimorfo A se caracteriza por uno o más de los picos a 145, 505, 810, 1159, 1228, 1325, 1537, 1589, y 1628  $\text{cm}^{-1}$ . Lo más preferiblemente, el polimorfo A se caracteriza por los picos a 810, 1325, 1537, 1589, y 1628  $\text{cm}^{-1}$ .

Un experto en la técnica reconocerá que las posiciones de pico FT-Raman serán generalmente reproducibles en un intervalo de aproximadamente  $\pm 0 \text{ cm}^{-1}$  a  $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$ , preferiblemente de  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  a  $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ , lo más preferiblemente  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . Esto se aplica también a los demás datos Raman presentados en esta memoria descriptiva.

10 El polimorfo A se caracteriza también por una o más de las siguientes posiciones de pico en  $^{13}\text{C}$ -RMN de estado sólido:

tabla 3 -  $^{13}\text{C}$ -RMN de estado sólido de polimorfo A

Posición de pico (ppm)
174,0
163,9
150,4

Posición de pico (ppm)
148,8
144,5
140,2
134,8
133,2
129,8
124,9
124,0
122,1
114,6
22,5
15,7

Preferiblemente, el polimorfo A se caracteriza por uno o más, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 3 a 5, posiciones de pico de la tabla anterior. Lo más preferiblemente, el polimorfo A se caracteriza por los picos a 15,7, 114,6, 148,8 y 174,0 ppm.

- 5 Un experto en la técnica reconocerá que los picos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de estado sólido serán generalmente reproducibles en un intervalo de aproximadamente  $\pm 0,1$  ppm a  $\pm 0,3$  ppm, preferiblemente  $\pm 0,2$  ppm. Esto se aplica también a los demás datos de RMN presentados en esta memoria descriptiva.

- 10 La presente invención se refiere a un polimorfo de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol denominado polimorfo B. En la sección experimental se da un procedimiento para la preparación de polimorfo B.

El polimorfo B es un polimorfo cristalino y, por tanto, se puede caracterizar mediante su patrón de difracción de rayos-X de polvo (XRPD). El patrón de difracción se registró con radiación de  $\text{Cu-K}\alpha$  y se caracteriza por uno o más de los picos dados en la tabla siguiente.

15

*tabla 4 - XRPD de polimorfo B*

Posición de pico ( $^{\circ}2\theta$ )	Intensidad relativa (%)
5,7	69
6,9	68
8,0	24
9,8	26
11,3	36
11,9	93
13,8	100
14,4	27
16,9	63
19,6	87
20,4	28

Preferiblemente, el polimorfo B se caracteriza por uno o más de los picos anteriores en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente  $25^{\circ}2\theta$  que es una región muy característica de los XRPDs. Más

preferiblemente, el polimorfo B se caracteriza por 2 a 10, preferiblemente 3 a 5, picos en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °/2θ. Incluso más preferiblemente, el polimorfo B se caracteriza por las señales a 5,7, 6,9, 11,9, 13,8, 16,9 y 19,6 °/2θ. Lo más preferiblemente, el polimorfo B se caracteriza por las señales a 5,7, 6,9, 13,8 y 19,6 °/2θ.

- 5 Además, el polimorfo B se puede caracterizar también por tener un pico exotérmico a 237°C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC). Tales análisis pueden indicar también un pico hombro a 231°C.

Además, el polimorfo B es preferiblemente una forma anhidra como se demuestra por una falta de desorción de disolvente en experimentos combinados de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) antes de la descomposición energética. Sin embargo, el empaquetamiento molecular del polimorfo B permite la acomodación de agua cristalina sin alterar sustancialmente la red cristalina.

10

El polimorfo B se caracteriza también por una o más de las siguientes posiciones de pico FT-Raman:

*tabla 5 – Espectros Raman de polimorfo B*

Posición de pico (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa (%)
141	26
214	23
235	16
253	20
280	14
339	25
361	18
372	19
399	15
415	18
440	12
463	15
505	49
526	21
710	14
812	54
887	11
926	13
970	12
1001	22
1059	19
1157	10
1227	14
1292	49
1317	43
1385	50
1406	34
1444	32

Posición de pico (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa (%)
1504	27
1537	44
1583	100
1630	69
2933	31

5 Preferiblemente, el polimorfo B se caracteriza por una o más, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 3 a 5, posición de pico de la tabla anterior. Más preferiblemente, el polimorfo B se caracteriza por uno o más de los picos a 505, 1292, 1317, 1385, 1537, 1583, y 1630 cm<sup>-1</sup>. Lo más preferiblemente, el polimorfo B se caracteriza por los picos a 505, 1292, 1385, 1583, y 1630 cm<sup>-1</sup>.

El polimorfo B se caracteriza también por una o más de las siguientes posiciones de pico en <sup>13</sup>C-RMN de estado sólido:

*tabla 6 - <sup>13</sup>C-RMN de estado sólido de polimorfo B*

Posiciones de pico (ppm)
174,4
164,7
150,3
139,1
133,9
132,8
123,5
120,3
114,0
112,6
19,8
16,6

10 Preferiblemente, el polimorfo B se caracteriza por una o más, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 3 a 5, posiciones de pico de la tabla anterior. Lo más preferiblemente, el polimorfo B se caracteriza por los picos a 150,3, 133,9, 112,6 y 19,8 ppm.

15 También se describe un polimorfo de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol denominado polimorfo C. En la sección experimental se da un procedimiento para la preparación de polimorfo C.

El polimorfo C es un polimorfo cristalino y, por tanto, se caracteriza por uno o más de los picos de su patrón de difracción de rayos-X de polvo (XRPD). El patrón de difracción se registró con radiación de Cu-K $\alpha$  y se da en la tabla siguiente.

20

*tabla 7 - XRPD de polimorfo C*

Posición de pico (°2 $\theta$ )	Intensidad relativa (%)
4,9	100
7,3	22



## ES 2 565 080 T3

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
9,5	13
9,9	8
10,3	10
13,3	61
13,8	6
14,5	13
17,2	8
18,0	19
19,1	34
19,9	13
20,7	19
21,9	5
22,6	21
23,4	11
24,0	44
24,6	16
24,9	31
25,3	24
25,8	8
26,7	25
27,2	16
27,6	8
28,4	23
28,8	9
29,3	11
29,9	5
30,5	5
31,8	8
32,8	8
33,9	6
34,6	5
35,4	5
35,8	5
36,6	5
37,6	5
38,2	3
38,7	6

Preferiblemente, el polimorfo C se caracteriza por uno o más de los picos anteriores en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °/2θ, que es una región muy característica de los XRPDs. Más preferiblemente, el polimorfo C se caracteriza por 2 a 10, preferiblemente 3 a 5, picos en el intervalo de

## ES 2 565 080 T3

aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °/2θ. Incluso más preferiblemente, el polimorfo C se caracteriza por las señales a 4,9, 7,3, 13,3, 19,1, 21,9, 23,4 y 24,0 °/2θ. Lo más preferiblemente, el polimorfo C se caracteriza por las señales a 4,9, 13,3, 19,1 y 24,0 °/2θ.

5 El polimorfo C también se puede caracterizar mostrando un pico exotérmico a 203°C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

El polimorfo C también se caracteriza por una o más de las siguientes posiciones de pico FT-Raman:

*tabla 8 – Espectros Raman de polimorfo C*

Posición de pico (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa (%)
143	38
214	19
237	14
253	17
282	14
299	13
339	30
370	20
401	13
418	14
444	10
465	12
507	40
530	15
667	13
710	14
739	11
810	41
972	11
1003	14
1061	20
1147	21
1244	42
1281	34
1317	36
1352	36
1387	55
1406	45
1450	30
1483	22
1506	24
1537	42

Posición de pico (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa (%)
1585	100
1630	59
2918	15

5 Preferiblemente, el polimorfo C se caracteriza por una o más, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 3 a 5, posiciones de pico de la tabla anterior. Más preferiblemente, el polimorfo C se caracteriza por uno o más de los picos a 143, 507, 810, 1244, 1281, 1317, 1352, 1387, 1406, 1537, 1585, y 1630 cm<sup>-1</sup>. Lo más preferiblemente, el polimorfo C se caracteriza por los picos a 1387, 1406, 1537, 1585, y 1630 cm<sup>-1</sup>.

El polimorfo C también se caracteriza por una o más de las siguientes posiciones de pico en <sup>13</sup>C-RMN de estado sólido:

*tabla 9 – <sup>13</sup>C-RMN de estado sólido de polimorfo C*

Posiciones de pico (ppm)
173,9
165,0
150,7
141,0
138,6
133,5
122,8
120,3
114,0
112,4
41,1
20,2
17,9

10 Preferiblemente, el polimorfo C se caracteriza por una o más, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 3 a 5, posiciones de pico de la tabla anterior. Lo más preferiblemente, el polimorfo C se caracteriza por los picos a 150,7, 133,5, 114,0 y 20,2 ppm.

15 Se describe también un polimorfo de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol denominado polimorfo D. En la sección experimental se da un procedimiento para la preparación de polimorfo D.

El polimorfo D es un polimorfo cristalino y, por tanto, se caracteriza por uno o más de los picos de su patrón de difracción de rayos-X de polvo (XRPD). El patrón de difracción se registró con radiación de Cu-K $\alpha$  y se da en la tabla siguiente.

20

*tabla 10 - XRPD de polimorfo D*

Posición de pico (°2 $\theta$ )	Intensidad relativa (%)
11,6	21
12,3	23
20,0	43

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
20,7	100
21,4	69
23,8	25
24,8	26
26,6	11
27,4	12
28,0	12
29,1	31
31,1	56
32,0	20
33,3	39
35,0	23
36,0	35

5 Preferiblemente, el polimorfo D se caracteriza por uno o más de los picos anteriores en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °/2θ, que es una región muy característica de los XRPDs. Más preferiblemente, el polimorfo D se caracteriza por 2 a 10, preferiblemente 3 a 5, picos en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °/2θ. Incluso más preferiblemente, el polimorfo D se caracteriza por las señales a 11,6, 12,3, 20,0, 20,7, 21,4 y 24,8 °/2θ. Lo más preferiblemente, el polimorfo D se caracteriza por las señales a 12,3, 20,0, 20,7 y 21,4 °/2θ.

10 Se describe también un polimorfo de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol denominado polimorfo E. En la sección experimental se da un procedimiento para la preparación de polimorfo E.

El polimorfo E es un polimorfo cristalino y, por tanto, se caracteriza por uno o más de los picos de su patrón de difracción de rayos-X de polvo (XRPD). El patrón de difracción se registró con radiación de Cu-Kα y se da en la tabla siguiente.

15

*tabla 11 - XRPD de polimorfo E*

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
4,5	8
5,4	34
6,2	36
6,9	4
7,8	52
8,4	3
9,8	100
10,8	89
11,2	69
11,5	11
12,2	87
12,4	31

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
13,8	22
14,6	44
15,6	16
16,2	4
17,1	5
17,6	15
18,7	30
19,8	48
20,1	37
21,7	8
22,6	21
22,9	26
24,0	16
24,5	30
25,1	16
26,0	81
27,3	68
28,8	13
30,6	9
31,5	11
32,7	8
33,5	20
34,1	21
35,8	8
36,9	9
39,2	7

5 Preferiblemente, el polimorfo E se caracteriza por uno o más de los picos anteriores en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °/2θ, que es una región muy característica de los XRPDs. Más preferiblemente, el polimorfo E se caracteriza por 2 a 10, preferiblemente 3 a 5, picos en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °/2θ. Incluso más preferiblemente, el polimorfo E se caracteriza por las señales a 7,8, 9,8, 12,2, 15,6, 16,2, 17,6, 19,8, 21,7, 22,9, y 24,5 °/2θ. Lo más preferiblemente, el polimorfo E se caracteriza por las señales a 9,8, 11,2, 19,8 y 24,5 °/2θ.

10 El polimorfo E se puede caracterizar además mostrando un pico endotérmico a 159°C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC). El polimorfo E incluso se puede caracterizar además mostrando un pico exotérmico a 243°C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

El polimorfo E se caracteriza también por una o más de las siguientes posiciones de pico FT-Raman:

*tabla 12 – Espectros Raman de polimorfo E*

Posiciones de pico (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa (%)
127	58
216	16

Posiciones de pico (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa (%)
231	17
260	16
341	21
384	20
461	15
498	20
526	14
712	13
739	26
769	10
816	19
893	15
922	19
972	17
1005	27
1022	45
1057	17
1174	15
1209	23
1234	31
1269	34
1288	33
1327	35
1356	100
1412	35
1460	29
1506	31
1533	52
1556	58
1583	97
1635	79
2931	11

Preferiblemente, el polimorfo E se caracteriza por una o más, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 3 a 5, posiciones de pico de la tabla anterior. Más preferiblemente, el polimorfo E se caracteriza por uno o más de los picos a 127, 1022, 1269, 1288, 1327, 1356, 1412, 1533, 1556, 1583, y 1635 cm<sup>-1</sup>. Lo más preferiblemente, el polimorfo E se caracteriza por los picos a 1356, 1533, 1556, 1583, y 1635 cm<sup>-1</sup>.

El polimorfo E se caracteriza también por una o más de las siguientes posiciones de pico en <sup>13</sup>C-RMN de estado sólido:

*tabla 13 - <sup>13</sup>C-RMN de estado sólido de polimorfo E*

Posiciones de pico (ppm)
175,2
164,2
158,8
151,8
147,1
145,5
143,4
139,4
136,4
133,6
130,7
127,3
124,8
123,3
118,1
108,3
105,1
19,4
17,6

Preferiblemente, el polimorfo E se caracteriza por una o más, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 3 a 5, posiciones de pico de la tabla anterior. Lo más preferiblemente, el polimorfo C se caracteriza por los picos a 151,8, 133,6, 105,1 y 19,4 ppm.

- 5 Se describe también un polimorfo de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol denominado polimorfo F. En la sección experimental se da un procedimiento para la preparación de polimorfo F.

10 El polimorfo F es un polimorfo cristalino y, por tanto, se caracteriza por uno o más de los picos de su patrón de difracción de rayos-X de polvo (XRPD). El patrón de difracción se registró con radiación de Cu-K $\alpha$  y se da en la tabla siguiente.

*tabla 14 - XRPD de polimorfo F*

Posición de pico ( $^{\circ}2\theta$ )	Intensidad relativa (%)
4,9	62
6,3	64
8,2	80
10,7	81
11,4	58
12,6	65
13,5	59
14,4	49
16,4	58

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
18,8	55
20,5	56
21,5	66
23,9	58
24,8	65
25,4	100
26,4	46
27,5	57
28,5	42
29,7	42
33,2	33
34,7	28

Preferiblemente, el polimorfo F se caracteriza por uno o más de los picos anteriores en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °/2θ, que es una región muy característica de los XRPDs. Más preferiblemente, el polimorfo F se caracteriza por 2 a 10, preferiblemente 3 a 5, picos en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °/2θ. Incluso más preferiblemente, el polimorfo F se caracteriza por las señales a 8,2, 10,7, 12,6, 13,5, 16,4 y 25,4 °/2θ. Lo más preferiblemente, el polimorfo F se caracteriza por las señales a 10,7, 12,6, 16,4 y 25,4 °/2θ.

En experimentos de interconversión, se descubrió que los polimorfos C, D, E y F se convierten en el polimorfo A o B, es decir, las modificaciones A y B son polimorfos cinéticamente estables. Además, se descubrió que el polimorfo B se convierte en el polimorfo A cuando se forma suspensión en agua que contiene semillas cristalinas de la modificación A durante periodos prolongados de tiempo. Por tanto, el polimorfo A es el polimorfo estable termodinámicamente.

En particular, el secado del polimorfo C en vacío a temperatura ambiente o a 60°C produjo el polimorfo B, y el secado del polimorfo E en vacío a temperatura ambiente o a 60°C produjo el polimorfo A.

Dado el hecho de que las modificaciones A y B son termodinámicamente estables y cinéticamente estables, respectivamente, se caracterizarán en particular por buena estabilidad en almacenamiento. La estabilidad en almacenamiento del polimorfo se define en esta memoria como una falta de reordenación de una modificación polimórfica en otra modificación en condiciones de almacenamiento de 60% de humedad relativa y 25°C durante un periodo de 3 meses. En consecuencia, los parámetros físicos relacionados con la modificación polimórfica tales como el XRPD, espectros Raman y el termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) no cambiarán durante el almacenamiento en las condiciones especificadas anteriormente.

Además, estos polimorfos presentarán también propiedades de disolución estables, ya que estas propiedades dependen de la estabilidad del polimorfo en almacenamiento definida anteriormente. En consecuencia, las modificaciones A y B se caracterizan también por que no están sujetas a un cambio en su perfil de disolución tras el almacenamiento. Una falta de cambio en el perfil de disolución se define en esta memoria como una variación del periodo de tiempo hasta que el 80% del polimorfo se ha disuelto en las condiciones de prueba según el USP Paddle Test Method, USP, 30ª Edición, The National Formulary 25ª Edición, 2007, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, volumen 1, capítulo 711, inferior al 10%, preferiblemente inferior al 5% y lo más preferiblemente inferior al 1%, tras el almacenamiento en condiciones de 60% de humedad relativa a 25°C durante un periodo de al menos 3 meses.

El polimorfo de la presente invención se puede usar como un ingrediente farmacéutico activo en formulaciones farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas o inyecciones, sin o en combinación con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como azúcar, almidón, derivados del almidón, celulosa, derivados de la celulosa, agentes de liberación, agentes anti-adhesivos y agentes para la regulación de la fluidez.

Con respecto a las formulaciones farmacéuticas que comprenden el polimorfo A, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica, caracterizada por que comprende 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol y por que el difractograma de rayos-X de polvo de la composición presenta uno o más, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, ángulos 2θ de la



siguiente lista de ángulos  $2\theta$ : 6,6, 6,9, 11,8, 13,2, 17,2, 17,9, 19,8, 22,6, 23,2, 23,8, 24,3, y 25,3. Preferiblemente, dicha formulación se caracteriza por un XRPD que tiene uno o más de los siguientes picos característicos para el polimorfo A: 6,6, 23,2 y 24,3.

5 Además, dicha composición farmacéutica se puede caracterizar además por que su espectro Raman presenta al menos uno, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, picos de la siguiente lista de picos [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 145, 170, 216, 237, 256, 285, 339, 370, 420, 442, 465, 505, 526, 710, 810, 974, 1007, 1059, 1159, 1228, 1254, 1277, 1325, 1387, 1414, 1448, 1498, 1537, 1589, 1628, 2927.

10 Además, dicha composición farmacéutica se puede caracterizar además por que su espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de estado sólido (100 MHz) presenta al menos uno, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, picos de la siguiente lista de picos [ppm]: 174,0, 163,9, 150,4, 148,8, 144,5, 140,2, 134,8, 133,2, 129,8, 124,9, 124,0, 122,1, 114,6, 22,5, y 15,7.

Las formulaciones farmacéuticas que comprenden polimorfo A pueden presentar también un pico exotérmico a  $251^\circ\text{C}$  en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

15 En una realización, con respecto a formulaciones farmacéuticas que comprenden polimorfo B, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica caracterizada por que comprende 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol y por que su difractograma de rayos-X de polvo presenta uno o más, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, ángulos  $2\theta$  de la siguiente lista de ángulos  $2\theta$ : 5,7, 6,9, 8,0, 9,8, 11,3, 11,9, 13,8, 14,4, 16,9, 19,6, y 20,4. Preferiblemente, dicha formulación se caracteriza por un XRPD que tiene uno o más de los siguientes picos característicos de polimorfo B: 5,7, 16,9 y 19,6.

20 Además, dicha composición farmacéutica se puede caracterizar además por que su espectro Raman presenta al menos uno, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, picos de la siguiente lista de picos [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 141, 214, 235, 253, 280, 339, 361, 372, 399, 415, 440, 463, 505, 526, 710, 812, 887, 926, 970, 1001, 1059, 1157, 1227, 1292, 1317, 1385, 1406, 1444, 1504, 1537, 1583, 1630, y 2933.

25 Además, dicha composición farmacéutica también se puede caracterizar además por que su espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de estado sólido (100 MHz) presenta al menos uno, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, picos de la siguiente lista de picos [ppm]: 174,4, 164,7, 150,3, 139,1, 133,9, 132,8, 123,5, 120,3, 114,0, 112,6, 19,8, y 16,6.

Las formulaciones farmacéuticas que comprenden polimorfo B pueden presentar también un pico exotérmico a  $237^\circ\text{C}$  en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

30 Se describen también formulaciones farmacéuticas que comprenden polimorfo C, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica caracterizada por que comprende 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol y por que su difractograma de rayos-X de polvo presenta uno o más, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, ángulos  $2\theta$  de la siguiente lista de  $2\theta$ : 4,9, 7,3, 9,5, 9,9, 10,3, 13,3, 13,8, 14,5, 17,2, 18,0, 19,1, 19,9, 20,7, 21,9, 22,6, 23,4, 24,0, 24,6, 24,9, y 25,3. Preferiblemente, dicha formulación se caracteriza por un XRPD que tiene uno o más de los siguientes picos característicos para el polimorfo C: 7,3, 19,1, 21,9 y 23,4.

35 Además, dicha composición farmacéutica se puede caracterizar además por que su espectro Raman presenta al menos uno, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, picos de la siguiente lista de picos [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 143, 214, 237, 253, 282, 299, 339, 370, 401, 418, 444, 465, 507, 530, 667, 710, 739, 810, 972, 1003, 1061, 1147, 1244, 1281, 1317, 1352, 1387, 1406, 1450, 1483, 1506, 1537, 1585, 1630, y 2918.

Además, dicha composición farmacéutica también se puede caracterizar además por que su espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de estado sólido (100 MHz) presenta al menos uno, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, picos de la siguiente lista de picos [ppm]: 173,9, 165,0, 150,7, 141,0, 138,6, 133,5, 122,8, 120,3, 114,0, 112,4, 41,1, 20,2 y 17,9.

45 Las formulaciones farmacéuticas que comprenden polimorfo C pueden presentar también un pico exotérmico a  $203^\circ\text{C}$  en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

50 Se describen también formulaciones farmacéuticas que comprenden polimorfo D, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica, caracterizada por que comprende 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol y por que su difractograma de rayos-X de polvo presenta uno o más, preferiblemente 2 a 10, más preferiblemente 3 a 5, y lo más preferiblemente 4, ángulos  $2\theta$  de la siguiente lista de ángulos  $2\theta$ : 11,6, 12,3, 20,0, 20,7, 21,4, 23,8, 24,8, 26,6, 27,4, 28,0, 29,1, 31,1, 32,0, 33,3, 35,0, y 36,0.

55 También se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden polimorfo E, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica caracterizada por que comprende 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol y por que su difractograma de rayos-X de polvo presenta uno o más, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, ángulos  $2\theta$  de la siguiente

lista de ángulos 2 $\theta$ : 4,5, 5,4, 6,2, 6,9, 7,8, 8,4, 9,8, 10,8, 11,2, 11,5, 12,2, 12,4, 13,8, 14,6, 15,6, 16,2, 17,1, 17,6, 18,7, 19,8, 20,1, 21,7, 22,6, 22,9, 24,0, 24,5, 25,1, 26,0, 27,3, 28,8, 30,6, 31,5, 32,7, 33,5, 34,1, 35,8, 36,9, y 39,2. Preferiblemente, dicha formulación se caracteriza por un XRPD que tiene uno o más de los siguientes picos característicos para el polimorfo E: 7,8, 15,6, 16,2, 17,6, 21,7 y 22,9.

- 5 Además, dicha composición farmacéutica se puede caracterizar además por que su espectro Raman presenta al menos uno, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 2 a 4, y lo más preferiblemente 3, picos de la siguiente lista de picos [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 127, 216, 231, 260, 341, 384, 461, 498, 526, 712, 739, 769, 816, 893, 922, 972, 1005, 1022, 1057, 1174, 1209, 1234, 1269, 1288, 1327, 1356, 1412, 1460, 1506, 1533, 1556, 1583, 1635, y 2931.

- 10 Además, dicha composición farmacéutica también se puede caracterizar además por que su espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de estado sólido (100 MHz) presenta al menos uno, preferiblemente 2 a 10, más preferiblemente 3 a 5, y lo más preferiblemente 4, picos de la siguiente lista de picos [ppm]: 175,2, 164,2, 158,8, 151,8, 147,1, 145,5, 143,4, 139,4, 136,4, 133,6, 130,7, 127,3, 124,8, 123,3, 118,1, 108,3, 105,1, 19,4, y 17,6.

Las formulaciones farmacéuticas que comprenden polimorfo E pueden presentar también un pico exotérmico a 243°C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

- 15 Se describen también formulaciones farmacéuticas que comprenden polimorfo F, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica caracterizada por que comprende 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol y por que su difractograma de rayos-X de polvo presenta uno o más, preferiblemente 2 a 10, más preferiblemente 3 a 5, y lo más preferiblemente 4, ángulos 2 $\theta$  de la siguiente lista de ángulos 2 $\theta$ : 4,9, 6,3, 8,2, 10,7, 11,4, 12,6, 13,5, 14,4, 16,4, 18,8, 20,5, 21,5, 23,9, 24,8, 25,4, 26,4, 27,5, 28,5, 29,7, 33,2, y 34,7. Preferiblemente, dicha formulación se caracteriza por un XRPD que tiene uno o más de los siguientes picos característicos para el polimorfo F: 8,2, 12,6, 13,5 y 16,4.

- 20 Cuando se formula adecuadamente por el experto en la técnica, las propiedades físicas de los polimorfos se reflejan en las formulaciones farmacéuticas. En consecuencia, las formulaciones farmacéuticas que comprenden los polimorfos estables A y/o B serán también estables durante el almacenamiento. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas que contienen las modificaciones A y/o B se caracterizan además por que no estarán sujetas a un cambio en su perfil de disolución tras el almacenamiento. Una falta de cambio en el perfil de disolución se define en esta memoria como una falta de variación del periodo de tiempo hasta que el 80% del ingrediente farmacéutico activo ha sido liberado en las condiciones de prueba según el USP Paddle Test Method, USP, 30ª Edición, The National Formulary 25ª Edición, 2007, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, volumen 1, capítulo 711, inferior al 10%, preferiblemente inferior al 5% y lo más preferiblemente inferior al 1%, tras el almacenamiento en condiciones de 60% de humedad relativa a 25°C durante un periodo de al menos 3 meses.

- 25 Además, la estabilidad de las modificaciones A y B se puede usar para convertir las modificaciones metaestables, tales como las modificaciones C a F, en las modificaciones A o B más estables. Asimismo, debido a la estabilidad de las modificaciones A y B, las mezclas de modificaciones metaestables se pueden convertir en modificaciones A y B polimórficamente puras, por ejemplo sembrando suspensiones de tales mezclas con la modificación A o B. La modificación B se puede convertir también en la modificación A, por ejemplo sembrando una suspensión de la modificación B con cristales de siembra de la modificación A.

- 30 En particular se prefiere convertir las modificaciones menos estables que la modificación A, tales como modificaciones amorfas, metaestables y modificaciones polimórficamente impuras, en la modificación A termodinámicamente más estable. El procedimiento más preferido para hacerlo es sembrar tales modificaciones o mezclas de modificaciones con cristales de siembra de la modificación A. Otro procedimiento preferido para lograr una conversión es la disolución de dichas modificaciones, seguido por la siembra con cristales de la modificación A.

#### Sección experimental

##### Procedimiento para la preparación de polimorfo A:

- 45 Un reactor de 1600 L se cargó con 245 kg de ácido fórmico y 10 kg de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol. La mezcla se calentó a 70-75°C hasta que el sólido se disolvió. Después la disolución caliente se filtró en un reactor de 250 L, y después se enfrió a 25-35°C. Se aplicó vacío y la mezcla se destiló a 50°C hasta que quedaban 50-70 litros. En esta mezcla se introdujeron 160 kg de isopropanol. La mezcla se enfrió a 5-10°C y se dejó en agitación durante 10 horas. Después la suspensión se centrifugó y se lavó con 13 kg de isopropanol. El material húmedo se retiró de la centrifuga y se secó en un secador de bandejas a vacío. El peso de material seco fue 8,995 kg después del muestreo. El rendimiento de polimorfo A fue 9,395 kg, 93,0%.

##### Procedimiento para la preparación de polimorfo B:

- 55 A un vial de vidrio se añadieron 161,6 mg de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol. Se añadió ácido fórmico (2,0 mL) y la muestra se calentó a 73°C en un baño de aceite. La

mezcla resultante se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2  $\mu\text{m}$  en un vial limpio a temperatura ambiente. Sólidos de polimorfo B precipitaron mediante la adición de agua (2,0 mL) y se recogieron por filtración.

Procedimiento para la preparación de polimorfo C:

5 A un vial de vidrio se añadieron 161,0 mg de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol y se disolvieron en DMSO (4,0 mL). La disolución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2  $\mu\text{m}$  en un vial limpio y se evaporó a sequedad en un evaporador centrífugo fijado en 50°C al vacío para producir polimorfo C.

Procedimiento para la preparación de polimorfo D:

10 Una disolución saturada de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol se generó en una mezcla (1,0 mL) de dioxano:agua 1:1. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2  $\mu\text{m}$  en un vial limpio y se evaporó a sequedad en condiciones ambientales para producir polimorfo D.

Procedimiento para la preparación de polimorfo E:

15 151,2 mg de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol se añadieron a un vial de vidrio y se disolvieron en piridina (3,0 mL). La disolución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2  $\mu\text{m}$  en un vial limpio y se evaporó a sequedad bajo una corriente de nitrógeno produciendo polimorfo E.

Procedimiento para la preparación de polimorfo F:

20 Una disolución saturada de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol se generó en DMSO (0,500 mL). La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2  $\mu\text{m}$  en un vial limpio. Aproximadamente 60  $\mu\text{L}$  de esta disolución se suministraron a un capilar. El capilar se colocó en un evaporador centrífugo a temperatura ambiente y el disolvente se separó a presión reducida produciendo polimorfo F.

El análisis se realizó con la siguiente instrumentación:

#### 1. Difractómetro PANalytical X'Pert Pro

25 Las muestras de polimorfo A, C y E se analizaron usando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro. La muestra se analizó usando radiación de Cu producida usando una fuente Optix de enfoque fino y largo. Se usó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos-X de Cu  $K\alpha$  de la fuente a través de la muestra y sobre el detector. La muestra se insertó entre películas gruesas de 3 micrómetros, se analizó en geometría de transmisión, y se hizo girar para optimizar las estadísticas de orientación. Se usó un deflector de haz y helio para minimizar el fondo generado por la dispersión del aire. Se usaron rendijas Soller para los haces incidentes y difractados para minimizar la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector de barrido sensible a la posición (X'Ceerator), situado a 240 mm de la muestra. Los parámetros de adquisición de datos de cada patrón de difracción se muestran por encima de la imagen de cada patrón en la sección de datos del apéndice. Antes del análisis se analizó una muestra de silicio (material de referencia estándar NIST 640c) para verificar la posición del pico de silicio 111.

#### 2. Difractómetro Shimadzu XRD-6000

35 Las muestras de polimorfo B se analizaron usando un difractómetro de rayos-X de polvo, Shimadzu XRD-6000, usando radiación de Cu  $K\alpha$ . El instrumento está dotado de un tubo de rayos-X de enfoque fino y largo. El voltaje y amperaje del tubo se fijaron en 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las rendijas de divergencia y de dispersión se fijaron en 1° y la rendija receptora se fijó en 0,15 mm. La radiación difractada se detectó mediante un detector de centelleo de NaI. Se usó un barrido continuo de theta–dos theta a 3°/min (0,4 s/paso de 0,02°), de 2,5 a 40° 2 $\theta$ . Se analizó un patrón de silicio para comprobar la alineación del instrumento. Las muestras se prepararon para análisis colocándolas en un soporte de muestras de aluminio/silicio.

#### 3. Difractómetro Bruker D8 Discover

45 Las muestras de polimorfo D se analizaron usando un difractómetro Bruker D-8 Discover y un detector General Area Diffraction Detection System (GADDS, v. 4.1.20) de Bruker. Se produjo un haz incidente de radiación Cu $K\alpha$  usando un tubo de enfoque fino (40 kV, 40 mA), un espejo Göbel, y un 0,5 mm colimador de orificio delimitante doble. La muestra se empacó entre dos películas de 3 micrómetros de espesor para formar un espécimen portátil en forma de disco y se analizó usando una geometría de transmisión. El haz incidente barrió por trama sobre la muestra durante el análisis para optimizar las estadísticas de orientación. Se usó un deflector de haz para minimizar la dispersión en el aire del haz incidente a ángulos bajos. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector de área Hi-Star situado a 15 cm de la muestra y se procesaron usando GADDS. La intensidad de la imagen GADDS del patrón de difracción se integró usando un tamaño de paso de 0,04° 2 $\theta$ . Los patrones integrados muestran la intensidad de difracción como una función de 2 $\theta$ . Antes del análisis se analizó un patrón de silicio para verificar la posición del pico de Si 111.

## 4. Difractómetro Inel XRG-3000

- Los análisis de difracción de rayos-X de polvo (XRPD) de polimorfo F se realizaron usando un difractómetro Inel XRG-3000 dotado de un detector CPS (curvado sensible a la posición) con un intervalo  $2\theta$  de  $120^\circ$ . Los datos en tiempo real se recogieron usando radiación de  $\text{Cu-K}\alpha$ . El voltaje y amperaje del tubo se fijaron en 40 kV y 30 mA, respectivamente. La rendija del monocromador se fijó en 1-5 mm por  $160\ \mu\text{m}$ . Los patrones se muestran a partir de  $2,5\text{-}40^\circ\ 2\theta$ . Las muestras se prepararon para análisis empacándolas en capilares de vidrio de paredes delgadas. Cada capilar se montó en un cabezal de goniómetro que está motorizado para permitir el giro del capilar durante la adquisición de datos. Las muestras se analizaron durante 300 segundos. La calibración del instrumento se realizó usando un patrón de referencia de silicio.
- La DSC para el polimorfo A se realizó usando un calorímetro TA Instruments modelo Q2000. Las muestras se colocaron en una bandeja de aluminio para DSC, el peso se registró con exactitud y la bandeja se engarzó. La celda de muestra se equilibró a  $25^\circ\text{C}$  y se calentó bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  hasta una temperatura final de 250 a  $300^\circ\text{C}$ . Como patrón de calibración se usó indio metal. Para los demás polimorfos se realizaron análisis usando un calorímetro TA Instruments modelo 2920. La celda de muestra se equilibró a  $25^\circ\text{C}$  y se calentó bajo purga de nitrógeno a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  hasta una temperatura final de 250 a  $300^\circ\text{C}$ . Como patrón de calibración se usó indio metal.
- Los análisis TGA se realizaron en un analizador termogravimétrico TA Instruments modelo 2950. El horno se equilibró a  $25^\circ\text{C}$  y se calentó bajo purga de nitrógeno a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  hasta una temperatura final de 300 a  $350^\circ\text{C}$ . Como patrones de calibración se usaron Niquel y Alume<sup>TM</sup>.
- Se realizó microscopía de platina caliente usando una platina caliente Linkam (modelo FTIR 600) montada en un microscopio Leica DMLP. Las muestras se observaron usando luz polarizada cruzada. Las muestras se intercalaron entre cubreobjetos y se observaban visualmente mientras se calentaba la platina. La platina caliente se calibró usando patrones de puntos de fusión USP.
- Los espectros FT-Raman se adquirieron en un espectrómetro FT-Raman 960 (Thermo Nicolet) usando una longitud de onda de excitación de 1064 nm. Para irradiar las muestras se usó aproximadamente 0,2-0,3 W de potencia de laser de  $\text{Nd:YVO}_4$ . Los espectros Raman se midieron con un detector de germanio. Las muestras se prepararon para análisis colocando el material en un tubo de vidrio y situando el tubo en un soporte de tubo revestido de oro del accesorio. Se recogieron 256 barridos de muestra de  $3600 - 100\ \text{cm}^{-1}$  con una resolución espectral de  $4\ \text{cm}^{-1}$ , usando apodización Happ-Genzel. La calibración de longitudes de onda se realizó usando azufre y ciclohexano.
- Para la espectroscopía  $^{13}\text{C}$ -RMN MAS (con giro en ángulo mágico) de estado sólido, las muestras se prepararon empacándolas en rotores de circonia de tipo PENCIL de 4 mm. La adquisición se realizó en INOVA-400 a temperatura ambiente usando VNMR6.1C (parche a11205) como software de adquisición. Los parámetros de adquisición fueron los siguientes:
- Secuencia: xpolvt1rho1
- Retraso en la relajación: 40,000 s
- Anchura de pulso:  $2,2\ \mu\text{s}$  ( $90,0$  grados) ó  $2,2\ \mu\text{s}$  ( $76,2$  grados) para el polimorfo E
- Tiempo de adquisición: 0,030 s
- Anchura espectral: 44994,4 Hz (447,517 ppm)
- 400 barridos
- 2 barridos simulados
- Puntos adquiridos: 2700
- Núcleo observado: C13 (100 MHz)
- Núcleo desacoplado: H1 (400 MHz)
- Desacoplamiento SPINAL-64
- Polarización cruzada
- RAMPA-PC tangente sobre C13
- Tiempo de contacto: 5,0 ms
- Velocidad de giro: 12000 Hz

## REIVINDICACIONES

1. Polimorfo de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, caracterizado por que su difractograma de rayos-X de polvo presenta los siguientes ángulos 2θ: 5,7, 6,9, 13,8 y 19,6.
- 5 2. Polimorfo según la reivindicación 1, en donde el difractograma de rayos-X de polvo presenta los ángulos 2θ de 11,9 y 16,9.
3. Polimorfo según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además por los picos Raman a 505, 1292, 1385, 1583, y 1630  $\text{cm}^{-1}$ , y/o caracterizado además por los picos a 150,3, 133,9, 112,6 y 19,8 ppm en  $^{13}\text{C}$ -RMN de estado sólido y/o caracterizado además por que presenta un pico exotérmico a 237°C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- 10 4. Composición farmacéutica que comprende un polimorfo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Composición farmacéutica que comprende 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, en donde el compuesto se caracteriza por que su difractograma de rayos-X de polvo presenta los siguientes ángulos 2θ: 5,7, 6,9, 13,8 y 19,6; y por que presenta un pico exotérmico a 237°C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- 15 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en donde el compuesto se caracteriza por que su difractograma de rayos-X de polvo presenta también uno o más ángulos 2θ seleccionados de la siguiente lista de ángulos 2θ: 8,0, 9,8, 11,3, 11,9, 14,4, 16,9 y 20,4.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 ó 6, en donde el XRPD del compuesto presenta los siguientes picos adicionales: 11,9 y 16,9 y/o caracterizado además por que su espectro Raman presenta al menos 3 picos de la siguiente lista de picos [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 141, 214, 235, 253, 280, 339, 361, 372, 399, 415, 440, 463, 505, 526, 710, 812, 887, 926, 970, 1001, 1059, 1157, 1227, 1292, 1317, 1385, 1406, 1444, 1504, 1537, 1583, 1630, y 2933 y/o caracterizado además por que su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de estado sólido (100 MHz) presenta al menos 3 picos de la siguiente lista de picos [ppm]: 174,4, 164,7, 150,3, 133,9, 139,1, 132,8, 123,5, 120,3, 114,0, 112,6, 19,8, y 16,6.
- 20 8. Procedimiento para la preparación de un polimorfo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas de secar en vacío un segundo polimorfo de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol caracterizado por que el difractograma de rayos-X de polvo del segundo polimorfo presenta los siguientes ángulos 2θ: 4,9, 13,3, 19,1 y 24,0.
- 25 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en donde el difractograma de rayos-X de polvo del segundo polimorfo presenta también los siguientes ángulos 2θ: 7,3, 21,9 y 23,4.
- 30 10. Procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, en donde el secado tiene lugar en un intervalo de temperatura de temperaturas ambiente a 60°C.
11. Uso de una forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para preparar un polimorfo adicional de 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, que comprende la etapa de sembrar una suspensión de una forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 con dicho polimorfo adicional, presentando dicho polimorfo adicional un difractograma de rayos-X de polvo del segundo polimorfo que presenta los siguientes ángulos 2θ: 6,6, 13,2, 17,9 y 23,8.
- 35 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en donde el difractograma de rayos-X de polvo del polimorfo adicional presenta también los siguientes ángulos 2θ: 23,2 y 24,3.
- 40 13. Polimorfo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 para usar en el tratamiento de un sujeto afectado por un trastorno del sistema nervioso central o periférico, en donde el trastorno es preferiblemente un trastorno del estado de ánimo, enfermedad de Parkinson y trastorno parkinsoniano, perturbación gastrointestinal, estado de formación de edema e hipertensión.
- 45 14. Polimorfo o una composición farmacéutica para usar según la reivindicación 13, en donde el trastorno es la enfermedad de Parkinson.
15. Polimorfo o una composición farmacéutica según la reivindicación 13 para usar en el tratamiento de los trastornos de las reivindicaciones 13 ó 14 mediante terapia de L-DOPA/AADC.