

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 137**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2007 PCT/EP2007/060797**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2008 WO08043800**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2007 E 07821164 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2081935**

54 Título: **Polimorfo b de n-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-n-metil-acetamida**

30 Prioridad:

11.10.2006 EP 06122138

11.10.2006 US 850743 P

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

11.10.2017

73 Titular/es:

FERRER INTERNACIONAL, S.A. (100.0%)

GRAN VIA CARLES III 94

08028 BARCELONA, ES

72 Inventor/es:

ANGLADA, LUIS;

PALOMER, ALBERT y

GUGLIETTA, ANTONIO

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 637 137 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 b de n-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-n-metil-acetamida

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo polimorfo de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida, a métodos para su preparación, a su uso como un agente terapéuticamente activo, y a composiciones farmacéuticas que comprenden el nuevo polimorfo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida es un potente ligando de los receptores del ácido γ -aminobutírico A (GABA_A) útil en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, para inducir sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular, y para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración, tal como se describe en los documentos PCT/EP2006/063243

15 y US 60/692866.

A lo largo de toda la presente solicitud, el término "compuesto (I)" se refiere a N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida.

- 20 El compuesto (I) está estructuralmente relacionado con N-{3-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida, también conocido como indiplon. El compuesto y su uso como agente sedante o hipnótico se describe en el documento US 6399621. A diferencia del compuesto (I), este compuesto está únicamente monosustituido en el anillo de fenilo.

- 25 La única forma cristalina del compuesto (I) se describe hasta la fecha por las memorias descriptivas anteriores y muestra un punto de fusión de 165-167 °C. En la presente investigación, esta forma mostró una DSC con un marcado punto de fusión entre 166,2 °C y 167,4 °C. La ligera diferencia con el punto de fusión anteriormente descrito es aceptable y está dentro del intervalo de error experimental. Esta forma se codifica aquí como Polimorfo A.

- 30 Para una sustancia farmacológica es importante que esté en una forma en la que se pueda procesar y manipular de forma conveniente. Esto es importante, no sólo desde el punto de vista de obtener un proceso de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la posterior fabricación de formulaciones farmacéuticas que comprenden el principio activo. La sustancia farmacológica y las composiciones que la contienen, deben ser capaces de ser eficazmente almacenadas durante períodos apreciables de tiempo, sin presentar ningún

- 35 cambio significativo en las características físico-químicas del principio activo. Además, también es importante poder disponer de un fármaco en una forma que sea lo más pura posible. El experto apreciará que, si un fármaco puede obtenerse fácilmente en una forma cristalina estable, los problemas anteriores podrían resolverse. Por tanto, en la fabricación de composiciones de fármacos comercialmente viables y farmacéuticamente aceptables es deseable, siempre que sea posible, proporcionar el fármaco en una forma sustancialmente cristalina y estable. Por lo tanto,
- 40 existe una necesidad de una forma cristalina del compuesto (I) que se pueda manipular y procesar de forma conveniente.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 45 Los inventores han encontrado una nueva forma cristalina del compuesto (I). Esta nueva forma se denomina Polimorfo B.

El Polimorfo B del compuesto (I) muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene los picos más intensos a $2\theta = 7,1^\circ (\pm 0,1^\circ)$ y $21,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$; un espectro Raman por transformada de Fourier (Espectro FT-Raman)

50 con señales características a 3107 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} , 1593 cm^{-1} , 1538 cm^{-1} , 1336 cm^{-1} , y 102 cm^{-1} ; y una Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) con un punto de fusión a aproximadamente 158 °C.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

- 55 La invención se describe en relación con los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 es la curva de difracción de polvo de rayos X del Polimorfo A. La intensidad, en ordenadas, se expresa en cps.

La Figura 2 es la curva de difracción de polvo de rayos X del Polimorfo B. La intensidad, en ordenadas, se expresa en cps.

- 60 La Figura 3 es el espectro FT-Raman del Polimorfo A.

La Figura 4 es el espectro FT-Raman del Polimorfo B.

La Figura 5 es la curva de DSC del Polimorfo A.

La Figura 6 es la curva de DSC del Polimorfo B.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El primer aspecto de la presente invención consiste en el nuevo Polimorfo B del compuesto (I).

El Polimorfo B del compuesto (I) presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene los picos más intensos a $2\theta = 7,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$ y $21,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$ medidos en un difractor de rayos X; radiación Cu K α ; potencia del tubo 35 kV/45 mA, tamaño del salto $0,017^\circ$ (2θ), tiempo del salto 105 ± 5 s por salto; y un intervalo de barrido de $2^\circ - 50^\circ$ (2θ). Dicho polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a $2\theta = 7,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $11,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $12,3^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $12,6^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $13,7^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $14,7^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $15,5^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $19,0^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $20,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $21,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $22,0^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $22,3^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $22,6^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $23,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $23,9^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $25,6^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $26,3^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $27,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $27,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $31,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$ y $36,5^\circ(\pm 0,1^\circ)$. El Polimorfo B del compuesto (I) también presenta un espectro FT-Raman con señales características a 3107 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} , 1593 cm^{-1} , 1538 cm^{-1} , 1336 cm^{-1} , y 102 cm^{-1} , medidas en un espectrómetro con un detector Ge, y una calorimetría diferencial de barrido con un pico de fusión a aproximadamente 158°C en un crisol de oro y una tasa de calentamiento de $2^\circ\text{C} \times \text{min}^{-1}$ o $10^\circ\text{C} \times \text{min}^{-1}$.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El primer aspecto de la presente invención consiste en el nuevo Polimorfo B del compuesto (I).

25 El Polimorfo B del compuesto (I) presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene los picos más intensos a $2\theta = 7,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$ y $21,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$; dicho polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a $2\theta = 7,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $11,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $12,3^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $12,6^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $13,7^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $14,7^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $15,5^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $19,0^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $20,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $21,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $22,0^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $22,3^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $22,6^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $23,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $23,9^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $25,6^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $26,3^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $27,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $27,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $31,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$ y $36,5^\circ(\pm 0,1^\circ)$. El Polimorfo B del compuesto (I) también presenta un espectro FT-Raman con señales características a 3107 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} , 1593 cm^{-1} , 1538 cm^{-1} , 1336 cm^{-1} , y 102 cm^{-1} ; y una calorimetría diferencial de barrido con un pico de fusión a aproximadamente 158°C .

30

El segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación del Polimorfo B del compuesto (I) suspendiendo el Polimorfo A del compuesto (I) a temperatura ambiente (t.a., $20-25^\circ\text{C}$) en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes alifáticos C_1-C_6 , cetonas alifáticas C_1-C_6 , ésteres de alquilo C_1-C_4 de ácidos alifáticos C_1-C_4 , éteres cíclicos saturados C_4-C_5 , nitrilos alifáticos C_1-C_6 , hidrocarburos aromáticos y agua, y mezclas seleccionadas del grupo que consiste en un alcohol alifático C_1-C_6 y un ácido orgánico alifático C_1-C_6 , agua y un alcohol alifático C_1-C_6 , y agua y un éter cíclico saturado C_4-C_5 ; y recuperar los cristales resultantes.

40

Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo consistente en metanol, etanol, 1-metoxi-2-propanol, metil etil cetona, acetato de etilo, dioxano, acetonitrilo, tolueno, agua, una mezcla de etanol y ácido acético, una mezcla de agua y etanol, y una mezcla de agua y tetrahidrofurano. La relación en volumen de etanol con respecto a ácido acético varía preferiblemente de 90:10 a 98:2, respectivamente cuando se emplea una mezcla de etanol y ácido acético. Más preferiblemente, la relación es 95:5. Como alternativa, la relación en volumen de agua con respecto a etanol varía preferiblemente de 5:95 a 95:5, respectivamente cuando se emplea una mezcla de agua y etanol. Más preferiblemente, el intervalo varía de 10:90 a 90:10. Si se usa la mezcla de agua y tetrahidrofurano, la relación en volumen de agua con respecto a tetrahidrofurano varía entonces de 85:15 a 95:5, respectivamente. Más preferiblemente, la relación es 90:10. Los cristales obtenidos se pueden recuperar por procedimientos comunes, por ejemplo, por filtración convencional, por filtración a presión reducida o por filtración centrífuga, seguida de lavado, si fuera necesario, y secado, para obtener el Polimorfo B del compuesto (I) de la presente invención.

45

50

En el segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una variación del proceso anterior, en el que se suspende una mezcla de Polimorfo A del compuesto (I) y Polimorfo B del compuesto (I) en un disolvente aromático a una temperatura entre 80°C y la temperatura de ebullición, seguido de la recuperación de los cristales resultantes. La mezcla de Polimorfo A y Polimorfo B está en el intervalo de peso de 25:75 a 75:25, preferiblemente 50:50. El disolvente aromático seleccionado es tolueno y la temperatura varía preferiblemente de 95°C a 105°C .

55

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de Polimorfo B del compuesto

60

(I) disolviendo Polimorfo A del compuesto (I) en un disolvente adecuado; filtrar; y dejar evaporar completamente el disolvente. Los disolventes adecuados son acetona y tetrahidrofurano.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación del Polimorfo B del compuesto (I) disolviendo Polimorfo A del compuesto (I) en una mezcla de agua y tetrahidrofurano a temperatura ambiente; y recuperar el precipitado cristalino resultante. La relación en volumen de agua con respecto a tetrahidrofurano varía preferiblemente de 5:95 a 15:85, respectivamente. Más preferiblemente, la relación es 10:90. El precipitado cristalino resultante se puede recoger como antes.

10 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de Polimorfo B del compuesto (I) disolviendo Polimorfo A del compuesto (I) en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en sulfóxidos alifáticos C₁-C₆, aminas aromáticas, ácidos orgánicos alifáticos C₁-C₆ y mezclas de un hidrocarburo alifático halogenado C₁-C₂ y un alcohol alifático C₁-C₆; filtrar la solución; añadir la solución a un antidisolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes alifáticos C₁-C₆ y ésteres de alquilo C₁-C₄ de ácidos alifáticos C₁-C₄; y
15 recuperar los cristales resultantes.

Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo consistente en dimetilsulfóxido, piridina, ácido acético y una mezcla de diclorometano y 2-propanol. La relación en volumen de diclorometano con respecto a 2-propanol varía preferiblemente de 0,5:10 a 2:10, respectivamente cuando se emplea una mezcla de diclorometano y 2-propanol.
20 Más preferiblemente, la relación es 1:10. El antidisolvente se selecciona del grupo consistente en etanol, 2-propanol y acetato de etilo.

Para garantizar una producción controlada de Polimorfo B, es claramente aconsejable un proceso con iniciador. Éste podría ser un equilibrio en suspensión con iniciador, precipitación o cristalización en una solución caliente. Por
25 consiguiente, el Polimorfo B del compuesto (I) se puede obtener convenientemente añadiendo cristales iniciadores de dicho polimorfo a una solución de compuesto (I) en un disolvente adecuado para inducir la cristalización y recuperar los cristales resultantes, usando procedimientos conocidos en la química.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el Polimorfo B del compuesto (I) para su uso como medicamento. Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el Polimorfo B del compuesto (I) mezclado con uno o más vehículos, excipientes, diluyentes o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables. Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el Polimorfo B del compuesto (I) para su uso en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, para inducir sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular, y para
35 modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración.

La invención también se refiere al Polimorfo B del compuesto (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece o es susceptible de padecer ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, para inducir sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular y para modular el
40 tiempo necesario para inducir el sueño y su duración, comprendiendo dicho procedimiento la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del Polimorfo B del compuesto de fórmula (I), junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad del
45 trastorno que se esté tratando. La vía más preferida de la presente invención es la vía oral. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

El principio activo se puede combinar con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formulación farmacéutica convencionales. El vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo inyecciones o infusiones intravenosas). En la preparación de composiciones para una forma de dosificación oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Los medios farmacéuticos habituales incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, saporíferos, conservantes, colorantes y similares en el caso de preparaciones
50 líquidas (tales como, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones y elixires); aerosoles; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares, en el caso de preparaciones sólidas orales (tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos) siendo las preparaciones sólidas orales preferidas sobre las preparaciones líquidas orales.

60 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más

ventajosa, en cuyo caso se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir por técnicas convencionales acuosas o no acuosas.

Un intervalo de dosis adecuado para uso varía de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100,00 mg de dosis diaria total, administrada como una administración de una vez al día o en dosis divididas si se requiere.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso del Polimorfo B del compuesto (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, para inducir sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular, y para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración.

Se ha determinado que la acción sedante-hipnótica predictiva del Polimorfo B del compuesto (I) como se muestra más adelante se ha comparado con el efecto producido por indiplon (compuesto de la técnica anterior más cercano descrito en el documento US 6399621).

El efecto de administración oral tanto de indiplon como del compuesto de la presente invención sobre la actividad motora espontánea en ratones es un modelo aceptado para evaluar la inducción de sedación, un experimento considerado predictivo de la eficacia de la hipnosis. En este experimento, se calculó la ED50 - la dosis que induce sedación en el 50 % de los animales. El compuesto de la técnica anterior (indiplon) descrito en el documento US 6399621 mostró una ED50 = 0,2 mg/Kg, mientras que el compuesto de la presente invención mostró una ED50 = 0,13 mg/Kg, un 35% más potente.

Esta mayor eficacia sedante/hipnótica se confirmó por experimentos electroencefalográficos (EEG), cuando se evaluó el registro del ciclo sueño-vigilia en ratones. Sirviéndose del experimento anterior como base, se eligieron dosis y se ensayaron ambos compuestos en dosis farmacológicas de igual potencia farmacológica (la ED50, 3 veces mayor y 6 veces mayor para ambos casos). El compuesto de la presente invención demostró una mejora estadísticamente significativa sobre los tres parámetros evaluados (tiempo de vigilia, sueño de onda lenta y sueño paradójico), como se representa en los gráficos de la figura 7, mientras que el compuesto de la técnica anterior, indiplon, fue eficaz solo en un parámetro (sueño de onda lenta).

En la figura 7, los resultados se expresan como el tiempo medio (minutos ± ETM) consumido en cada estado de comportamiento durante un período de registro de 6 horas en los mismos animales (n = 9). La dosis mayor del compuesto de la presente invención (GF-015535-00) dio lugar a un aumento en el sueño de onda lenta (SOL, de hasta 140 min) y del sueño paradójico (SP) y a una disminución en la vigilia (V), mientras que el compuesto de la técnica anterior (indiplon) solo aumentó el SOL durante un período de tiempo más corto que el compuesto de la presente invención (menos de 140 min), indicando claramente una eficacia mejorada sobre el sueño del compuesto de la presente invención.

Finalmente, se llevó a cabo un tercer experimento para evaluar los efectos adversos. El modelo fue el paradigma de evitación activa de dos vías, que representa un ensayo conductual útil para evaluar procesos de aprendizaje y memoria en ratones. En este caso, se obtuvo el índice de riesgo de amnesia. Puesto que se describió que los fármacos benzodiazepínicos producen amnesia, este índice permite determinar el margen entre las dosis eficaces preclínicas que inducen sedación comparadas con la dosis mínima eficaz que induce un deterioro estadísticamente significativo de la memoria en ratones (MED de amnesia/ED50 de sedación). Por tanto, se calculó el índice de riesgo de amnesia para ambos compuestos. Los resultados obtenidos se incluyen en la [tabla 1](#).

Tabla 1: Índice de riesgo de amnesia (MED de amnesia/ED50 de sedación) en ratones después de la administración oral de los compuestos.

| Compuesto | MED de amnesia | ED50 de sedación | Índice de riesgo de amnesia |
|---------------|----------------|------------------|-----------------------------|
| Indiplon | 10 mg/kg | 0,20 mg/kg | margen de 50 veces |
| Compuesto (I) | 10 mg/kg | 0,13 mg/kg | margen de 75 veces |

Como resultado, el compuesto de la presente invención demostró un margen 25 veces superior entre la inducción de sedación y amnesia que el compuesto de la técnica anterior indiplon.

Para concluir, el compuesto de la presente invención presenta una eficacia inesperadamente superior y un margen de seguridad sorprendentemente mejorado comparado con el compuesto de la técnica anterior indiplon.

El polimorfo de la presente invención se prepara de acuerdo con los siguientes ejemplos que son ilustrativos.

Ejemplo preparativo 1

El material de partida Polimorfo A se preparó de acuerdo con los Ejemplos 2 de las memorias descriptivas PCT/EP2006/063243 y US 60/692866.

5

Ejemplo preparativo 2: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en metanol

Se suspendió el Polimorfo A (151,8 mg) en metanol (2 ml) y se agitó a t.a. durante 3 días. El sólido se retiró por filtración por centrifugación (filtro de 0,22 μm) y se secó al vacío a t.a. durante 15 min. Se obtuvo el Polimorfo B (95 mg).

10

Ejemplo preparativo 3: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en acetonitrilo

Se suspendió el Polimorfo A (151,8 mg) en acetonitrilo (2 ml) y se removió a t.a. durante 3 días. El sólido se retiró por filtración por centrifugación (filtro de 0,22 μm) y se secó al vacío a t.a. durante 15 min. Se obtuvo el Polimorfo B (90 mg).

15

Ejemplo preparativo 4: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en etanol

Se suspendió el Polimorfo A (153,3 mg) en etanol (2 ml) y se removió a t.a. durante 3 días. El sólido se retiró por filtración por centrifugación (filtro de 0,22 μm) y se secó al vacío a t.a. durante 15 min. Se obtuvo el Polimorfo B (110 mg).

20

Ejemplo preparativo 5: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en 1-metoxi-2-propanol

Se suspendió el Polimorfo A (152,4 mg) en 1-metoxi-2-propanol (2 ml) y se removió a t.a. durante 3 días. El sólido se retiró por filtración por centrifugación (filtro de 0,22 μm) y se secó al vacío a t.a. durante 15 min. Se obtuvo el Polimorfo B (90 mg).

25

Ejemplo preparativo 6: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en metil etil cetona

Se suspendió el Polimorfo A (150,6 mg) en metil etil cetona (2 ml) y se removió a t.a. durante 3 días. El sólido se retiró por filtración por centrifugación (filtro de 0,22 μm) y se secó al vacío a t.a. durante 15 min. Se obtuvo el Polimorfo B (100 mg).

30

Ejemplo preparativo 7: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en acetato de etilo

Se suspendió el Polimorfo A (150,0 mg) en acetato de etilo (2 ml) y se removió a t.a. durante 3 días. El sólido se retiró por filtración por centrifugación (filtro de 0,22 μm) y se secó al vacío a t.a. durante 15 min. Se obtuvo el Polimorfo B (105 mg).

35

Ejemplo preparativo 8: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en tolueno

Se suspendió el Polimorfo A (150,0 mg) en tolueno (2 ml) y se removió a t.a. durante 3 días. El sólido se retiró por filtración por centrifugación (filtro de 0,22 μm) y se secó al vacío a t.a. durante 15 min. Se obtuvo el Polimorfo B (90 mg).

45

Ejemplo preparativo 9: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en 95:5 de etanol/ácido acético

Se removió el Polimorfo A (156,0 mg) con 95:5 de etanol/ácido acético (2 ml) durante 8 días a t.a. La muestra se eliminó por filtración y se secó al vacío durante 10 min. Se obtuvo el Polimorfo B (100 mg).

50

Ejemplo preparativo 10: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en acetona

Se disolvió el Polimorfo A (157,9 mg) en acetona (8 ml). La solución se filtró y se dejó evaporar a t.a. Se formaron cristales amarillos correspondientes al Polimorfo B tras completar la evaporación del disolvente después de varios días.

55

Ejemplo preparativo 11: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en tetrahidrofurano

60

Se disolvió el Polimorfo A (157,8 mg) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se filtró y se dejó evaporar a t.a. Se formaron cristales amarillos correspondientes al Polimorfo B tras completar la evaporación del disolvente después de varios días.

5 **Ejemplo preparativo 12: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en 10:90 de agua/etanol**

Se suspendió el Polimorfo A (148 mg) en H₂O (0,2 ml) y etanol (1,8 ml) y se removió a t.a. durante 3 días. El sólido se eliminó por filtración y se secó al vacío durante 10 min. Se obtuvo el Polimorfo B (110 mg).

10 **Ejemplo preparativo 13: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en 90:10 de agua/etanol**

Se suspendió el Polimorfo A (146 mg) en H₂O (1,8 ml) y etanol (0,2 ml) y se removió a t.a. durante 3 días. El sólido se eliminó por filtración y se secó al vacío durante 10 min. Se obtuvo el Polimorfo B (160 mg, húmedo).

15 **Ejemplo preparativo 14: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en 10:90 de agua/tetrahidrofurano**

Se disolvió el Polimorfo A (154 mg) en H₂O (0,2 ml) y tetrahidrofurano (1,8 ml) y se removió a t.a. durante 3 días. Se había formado un precipitado después de dicho tiempo que se eliminó por filtración y se secó al vacío durante 10 minutos. Se obtuvo el Polimorfo B (40 mg).

Ejemplo preparativo 15: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en 90:10 de agua/tetrahidrofurano

25 Se suspendió el Polimorfo A (151 mg) en H₂O (1,8 ml) y tetrahidrofurano (0,2 ml) y se removió a t.a. durante 3 días. El sólido se eliminó por filtración y se secó al vacío durante 10 min. Se obtuvo el Polimorfo B (165 mg, húmedo).

Ejemplo preparativo 16: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en dioxano

30 Se suspendió el Polimorfo A (151 mg) en dioxano (1 ml). La suspensión se removió a t.a. durante 6 días. Después, el sólido se eliminó por filtración y se secó al vacío durante unos pocos minutos, habiéndose identificado como el Polimorfo B.

35 **Ejemplo preparativo 17: Preparación del Polimorfo B a partir de una mezcla 50:50 del polimorfo A/polimorfo B en tolueno**

Se suspendió una mezcla de Polimorfo A (75,7 mg) y Polimorfo B (75,3 mg) en tolueno (1 ml) y se agitó a 99 °C durante 1 día. Se tomó una muestra de la solución caliente y se identificó inmediatamente como Polimorfo B.

40 **Ejemplo preparativo 18: Preparación del polimorfo B a partir de polimorfo A en 1:10 de dimetilsulfóxido/2-propanol**

Se disolvió el Polimorfo A (180,0 mg) en dimetilsulfóxido (1,5 ml). La solución filtrada se añadió gota a gota a 2-propanol (15 ml). La formación de un precipitado se inició varios minutos después de completarse la adición de la solución. Después de removerse durante 10 min, el sólido se eliminó por filtración, se lavó con 2-propanol y se secó al vacío durante 15 min para dar 75 mg de Polimorfo B.

Ejemplo preparativo 19: Preparación del polimorfo B a partir de polimorfo A en 1:10 de piridina/2-propanol

50 Se disolvió el Polimorfo A (182,8 mg) en piridina (1 ml). La solución se filtró y se añadió gota a gota a 2-propanol (10 ml). La formación de un precipitado se inició hacia el final de la adición de la solución. La suspensión se removió durante 5 min, el sólido se eliminó por filtración, se lavó con 2-propanol y se secó al vacío durante 15 min para dar 90 mg de Polimorfo B.

55 **Ejemplo preparativo 20: Preparación del polimorfo B a partir de polimorfo A en 1:10 de ácido acético/2-propanol**

Se disolvió el Polimorfo A (180,9 mg) en ácido acético (1 ml). La solución se filtró y se añadió gota a gota a 2-propanol (10 ml). La formación de un precipitado se inició 1-2 min después del final de la adición de la solución. La suspensión se removió durante 5 min, el sólido se eliminó por filtración, se lavó con 2-propanol y se secó al vacío

durante 15 min para dar 95 mg de Polimorfo B.

Ejemplo preparativo 21: Preparación del polimorfo B a partir de polimorfo A en 1:10 de ácido acético/etanol

- 5 Se disolvió el Polimorfo A (155 mg) en ácido acético (1 ml). La solución filtrada se añadió gota a gota a etanol (10 ml). La cristalización comenzó 5 min después de completar la adición de la solución. La suspensión se removió durante 1 hora, los cristales se eliminaron por filtración al vacío para dar 75 mg de Polimorfo B.

10 **Ejemplo preparativo 22: Preparación del polimorfo B a partir de polimorfo A en 1:10 de ácido acético/acetato de etilo**

- 15 Se disolvió el Polimorfo A (158 mg) en ácido acético (1 ml). La solución filtrada se añadió gota a gota a acetato de etilo (10 ml). La cristalización comenzó 2 horas después de completar la adición de la solución. La suspensión se removió durante 2 horas más, los cristales se eliminaron por filtración y se secaron al vacío para dar 45 mg de Polimorfo B.

Ejemplo preparativo 23: Preparación del polimorfo B a partir de polimorfo A en 1:10 de diclorometano/2-propanol

- 20 Se disolvió el Polimorfo A (177,4 mg) en diclorometano (1,5 ml). La solución se filtró y se añadió gota a gota a 2-propanol (15 ml). La formación de un precipitado comenzó aprox. 3 minutos después de finalizar la adición de la solución y aumentó lentamente con el tiempo. La suspensión se removió durante 30 min más, el sólido se eliminó por filtración y se secó al vacío durante 15 min para dar 80 mg de Polimorfo B.

25 **Ejemplo preparativo 24: Preparación del Polimorfo B a partir del polimorfo A en agua**

Se suspendió el Polimorfo A (149 mg) en agua y se agitó a t.a. durante 5 días. Los cristales resultantes se identificaron como polimorfo B.

30 **Ejemplo de composición 1: Comprimidos de 5 mg**

| | |
|-------------------------------------|----------|
| Polimorfo B del compuesto (I) | 5,0 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,6 mg |
| Croscarmelosa sódica | 12,0 mg |
| Talco | 4,0 mg |
| Estearato de magnesio | 1,5 mg |
| Polisorbato 80 | 1,0 mg |
| Lactosa | 75,0 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa | 3,0 mg |
| Polietilenglicol 4000 | 0,5 mg |
| Dióxido de titanio E171 | 1,5 mg |
| Celulosa microcristalina q.s. hasta | 125,0 mg |

Ejemplo de composición 2: Cápsulas de 10 mg

| | |
|-------------------------------------|----------|
| Polimorfo B del compuesto (I) | 10,0 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,6 mg |
| Crospovidona | 12,0 mg |
| Talco | 4,0 mg |
| Estearato de magnesio | 1,5 mg |
| Laurilsulfato sódico | 1,5 mg |
| Lactosa | 77,0 mg |
| Gelatina | 28,5 mg |
| Dióxido de titanio E171 | 1,5 mg |
| Indigotina E132 | 0,02 mg |
| Celulosa microcristalina q.s. hasta | 155,0 mg |

Ejemplo de composición 3: gotas orales

| | |
|-------------------------------|----------|
| Polimorfo B del compuesto (I) | 0,5 g |
| Propilenglicol | 10,0 g |
| Glicerina | 5,0 g |
| Sacarina sódica | 0,1 g |
| Polisorbato 80 | 1,0 g |
| Aroma de limón | 0,2 g |
| Etanol | 25,0 ml |
| Agua purificada q.s. hasta | 100,0 ml |

Ejemplo de composición 4: Comprimidos de 2,5 mg

| | |
|-------------------------------------|----------|
| Polimorfo B del compuesto (I) | 2,5 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,6 mg |
| Croscarmelosa sódica | 12,0 mg |
| Talco | 4,0 mg |
| Estearato de magnesio | 1,5 mg |
| Polisorbato 80 | 1,0 mg |
| Lactosa | 75,0 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa | 3,0 mg |
| Polietilenglicol 4000 | 0,5 mg |
| Dióxido de titanio E171 | 1,5 mg |
| Celulosa microcristalina q.s. hasta | 125,0 mg |

5 *Ejemplo de composición 5: Cápsulas de 5 mg*

| | |
|-------------------------------|----------|
| Polimorfo B del compuesto (I) | 5,0 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,6 mg |
| Crospovidona | 12,0 mg |
| Talco | 4,0 mg |
| Estearato de magnesio | 1,5 mg |
| Laurilsulfato sódico | 1,5 mg |
| Lactosa | 77,0 mg |
| Gelatina | 28,5 mg |
| Dióxido de titanio E171 | 1,5 mg |
| Indigotina E132 | 0,02 mg |
| Microcristalina q.s. hasta | 155,0 mg |

Ejemplo de composición 6: Gotas orales

| | |
|-------------------------------|----------|
| Polimorfo B del compuesto (I) | 0,25 g |
| Propilenglicol | 10,0 g |
| Glicerina | 5,0 g |
| Sacarina sódica | 0,1 g |
| Polisorbato 80 | 1,0 g |
| Aroma de limón | 0,2 g |
| Etanol | 25,0 ml |
| Purificada q.s. hasta | 100,0 ml |

CARACTERIZACIÓN DE POLIMORFOS

10

Los polimorfos del compuesto (I) se caracterizaron usando los siguientes procedimientos.

Condiciones instrumentales y experimentales

15 *Difracción de polvo de rayos X*: Bruker D8 Advance. Radiación Cu K α ; potencia del tubo 35 kV/45 mA; detector VANTEC1; tamaño del salto 2 θ 0,017°, 105 \pm 5 s por salto, intervalo de barrido 2°-50° 2 θ (el intervalo impreso puede ser distinto). Se usaron portamuestras de monocristal de silicio, diámetro de muestra 12 mm, profundidad 0,1 mm.

Espectroscopia FT-Raman: Bruker RFS100. Nd:YAG excitación a 1064 nm, potencia del láser 100 mW, Detector Ge, 20 64 barridos, intervalo 50-3500 cm⁻¹, resolución 2 cm⁻¹, portamuestras de aluminio.

Calorimetría diferencial de barrido: DSC 7 de Perkin Elmer. Crisoles de Oro, velocidades de calentamiento de 2 °C min⁻¹ o 10 °C min⁻¹, temperaturas de inicio y final variables.

5 *Difracción de rayos X de monocristal:* El cristal se midió en un difractor Nonius Kappa CCD a 173 °K usando radiación monocromática Mo K α con grafito con $\lambda = 0,71073$ Å. Se usó la suite COLLECT para la obtención de datos y la integración. La estructura se solucionó por métodos directos usando el programa SIR92. Se llevó a cabo un reajuste por mínimos cuadrados frente a F en todos los átomos distintos de hidrógeno usando el programa CRYSTALS. Para completar el ajuste se usaron pesos de Sheldrick. Las gráficas se produjeron usando ORTEP III
10 para Windows.

Características del Polimorfo A

Difracción de polvo de rayos X: El difractograma de rayos X se caracteriza por un pico extremadamente intenso a $2\theta = 5,7^\circ$. Considerando la forma altamente anisotrópica de los cristales, cabe esperar que esta alta intensidad sea debida a una orientación preferente de los cristales. El difractograma de rayos X se muestra en la Figura 1.

Espectroscopia FT-Raman: Las señales Raman características son el pico más intenso de la región C-H a 3073 cm⁻¹, picos a 1616 cm⁻¹, 1590 cm⁻¹, 1544 cm⁻¹, 1326 cm⁻¹, y un doble pico a 117 cm⁻¹/79 cm⁻¹. El espectro FT-Raman se muestra en la figura 3.

Calorimetría diferencial de barrido: La DSC mostró un pico de fusión marcado entre 166,2 °C y 167,4 °C (ligeras variaciones dependiendo de la velocidad de barrido) con $\Delta_{\text{fus}}H = 85$ J/g. La sustancia no recristalizó tras el enfriamiento, ni siquiera a una velocidad de enfriamiento de únicamente 2 °C/min y mostró una transición vítrea a
25 61,3 °C. La curva DSC se muestra en la figura 5.

Características del Polimorfo B

Difracción de polvo de rayos X: Los picos más intensos en el difractograma de rayos X están localizados a $2\theta = 7,1^\circ$ y $21,4^\circ$. El difractograma de rayos X se muestra en la figura 2.

Espectroscopia FT-Raman: Las señales características en el espectro Raman del Polimorfo B se encuentran a 3107 cm⁻¹ (pico más intenso en la región C-H), 1605 cm⁻¹, 1593 cm⁻¹, 1538 cm⁻¹, 1336 cm⁻¹, y 102 cm⁻¹. El espectro FT-Raman se muestra en la figura 4.

Calorimetría diferencial de barrido: La medida del DSC mostró un pico de fusión marcado a aproximadamente 158 °C con una entalpía de fusión $\Delta_{\text{fus}}H = 104$ J/g. La curva DSC se muestra en la figura 6.

Estructura monocristalina: El compuesto cristaliza en el grupo espacial con un centro simétrico P-1. La estructura muestra dos moléculas en la unidad asimétrica que no están relacionadas por simetría de grupo espacial. Estas dos moléculas pueden superponerse casi perfectamente por rotación alrededor del eje "a", pero la celda unitaria no se puede transformar con el fin de ganar una mayor simetría de la red. La estructura se puede interpretar como basada en dímeros del compuesto. Lo más probable es que la fuerza impulsora para la formación de estos dímeros sea una interacción π - π entre el anillo de fenilo y el anillo de tiofeno por un lado y los N-heterociclos por otro lado. Los dos tipos diferentes de moléculas en la celda unitaria forman dos tipos diferentes de dímeros con distancias cortas con pocas diferencias entre los N-heterociclos condensados (3,348 Å y 3,308 Å para la distancia más corta, respectivamente). Los dímeros están dispuestos en capas con una estructura de espina de pescado. Las bandas de los dos tipos de dímeros siempre se alternan en la estructura de espina de pescado, además de que alternan de una capa a la siguiente. Los datos del cristal se presentan en la
50 tabla 2.

Tabla 2. Datos del cristal para el Polimorfo B

| | |
|---|--|
| Fórmula molecular | C ₂₀ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S |
| Peso molecular | 394,43 g/mol |
| Moléculas por celda unitaria Z | 4 |
| Densidad calculada | 1,478 g/cm ³ |
| Números de electrones por celda unitaria F(000) | 816 |
| Tamaño del cristal | 0,14 x 0,18 x 0,24 mm ³ |
| Coeficiente de absorción | 0,218 mm ⁻¹ |
| Transmisión mín./máx. | 0,96/0,97 |

ES 2 637 137 T3

| | |
|--|--|
| Temperatura | 173 °K |
| Radiación (longitud de onda) | Mo K α ($\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$) |
| Sistema cristalino | triclinico |
| Grupo espacial | P-1 |
| a | 8,9236(2) \AA |
| b | 14,0292(3) \AA |
| c | 15,6218(3) \AA |
| α | 65,3449(14) $^\circ$ |
| β | 87,0440(14) $^\circ$ |
| γ | 86,0799(14) $^\circ$ |
| Volumen de la celda unitaria | 1772,69(7) \AA^3 |
| θ mín./máx. | 1,435 $^\circ$ /27,883 $^\circ$ |
| Número de reflexiones recogidas | 16548 |
| Número de reflexiones independientes | 8448 (r combinada = 0,034) |
| Número de reflexiones observadas ($I > 2,00\sigma(I)$) | 5430 |
| Número de parámetros refinados | 506 |
| r (datos observados) | 0,0455 |
| rW (todos los datos) | 0,0734 |
| bondad del ajuste | 0,9980 |
| densidad electrónica residual | -0,37/0,39 e \AA^{-3} |

REIVINDICACIONES

1. Polimorfo B de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a $2\theta = 7,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$ y $21,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$ medidos en un difractómetro de rayos X; radiación Cu K α ; potencia del tubo 35 kV/45 mA, tamaño del salto $0,017^\circ$ (2θ), tiempo del salto 105 ± 5 s por salto; y un intervalo de barrido de $2^\circ - 50^\circ$ (2θ).
2. El polimorfo de la reivindicación 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a $2\theta = 7,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $11,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $12,3^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $12,6^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $13,7^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $14,7^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $15,5^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $19,0^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $20,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $21,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $22,0^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $22,3^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $22,6^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $23,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $23,9^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $25,6^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $26,3^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $27,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $27,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$, $31,8^\circ(\pm 0,1^\circ)$ y $36,5^\circ(\pm 0,1^\circ)$.
3. El polimorfo de la reivindicación 1, adicionalmente **caracterizado por** un espectro FT-Raman que muestra señales características a 3107 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} , 1593 cm^{-1} , 1538 cm^{-1} , 1336 cm^{-1} , y 102 cm^{-1} medidas en un espectrofotómetro con un detector Ge.
4. El polimorfo de la reivindicación 1, adicionalmente **caracterizado por** una calorimetría diferencial de barrido que muestra un pico de fusión a aproximadamente 158°C en un crisol de oro y una tasa de calentamiento de 2°C min^{-1} o $10^\circ\text{C min}^{-1}$.
5. Un proceso para la preparación del polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuyo proceso comprende:
- a) suspender el Polimorfo A de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida a temperatura ambiente en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes alifáticos C₁-C₆, cetonas alifáticas C₁-C₆, ésteres de alquilo C₁-C₄ de ácidos alifáticos C₁-C₄, éteres cíclicos saturados C₄-C₅, nitrilos alifáticos C₁-C₆, hidrocarburos aromáticos y agua, y mezclas seleccionadas del grupo que consiste en un alcohol alifático C₁-C₆ y un ácido orgánico alifático C₁-C₆, agua y un alcohol alifático C₁-C₆, y agua y un éter cíclico saturado C₄-C₅; y
- b) recuperar los cristales resultantes,
- donde el Polimorfo A está **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a $2(\theta) = 5,7^\circ$, $11,4^\circ$, $13,2^\circ$, $14,1^\circ$, $15,6^\circ$, $17,1^\circ$, $17,5^\circ$, $18,3^\circ$, $19,2^\circ$, $22,4^\circ$, $26,1^\circ$, $34,6^\circ$, y $40,7^\circ$, medidos en un difractómetro de rayos X; radiación Cu K α ; potencia del tubo 35 kV/45 mA, tamaño del salto $0,017^\circ$ (2θ), tiempo del salto 105 ± 5 s por salto; y un intervalo de barrido de $2^\circ - 50^\circ$ (2θ).
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el disolvente se selecciona del grupo consistente en metanol, etanol, 1-metoxi-2-propanol, metil etil cetona, acetato de etilo, dioxano, acetonitrilo, tolueno, agua, una mezcla de etanol y ácido acético, una mezcla de agua y etanol, y una mezcla de agua y tetrahidrofurano.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la mezcla de etanol y ácido acético está en el intervalo de 90:10 a 98:2 (v/v) respectivamente, preferiblemente es 95:5 (v/v) respectivamente.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la mezcla de agua y etanol está en el intervalo de 5:95 a 95:5 (v/v) respectivamente, preferiblemente en el intervalo de 10:90 a 90:10 (v/v) respectivamente.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la mezcla de agua y tetrahidrofurano está en el intervalo de 85:15 a 95:5 (v/v) respectivamente, preferiblemente es 90:10 (v/v) respectivamente.
10. Un proceso para la preparación del polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuyo proceso comprende:
- a) suspender una mezcla de Polimorfo A de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida y Polimorfo B de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida en un disolvente aromático a una temperatura entre 80°C y la temperatura de ebullición; y
- b) recuperar los cristales resultantes,
- donde el Polimorfo A está **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a $2(\theta) = 5,7^\circ$, $11,4^\circ$, $13,2^\circ$, $14,1^\circ$, $15,6^\circ$, $17,1^\circ$, $17,5^\circ$, $18,3^\circ$, $19,2^\circ$, $22,4^\circ$, $26,1^\circ$, $34,6^\circ$, y $40,7^\circ$, medidos en un difractómetro de rayos X; radiación Cu K α ; potencia del tubo 35 kV/45 mA, tamaño del salto $0,017^\circ$ (2θ), tiempo del salto 105 ± 5 s por salto; y un intervalo de barrido de $2^\circ - 50^\circ$ (2θ).

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la mezcla del Polimorfo A y el Polimorfo B está en el intervalo de 25:75 a 75:25 (p/p) respectivamente, preferiblemente es 50:50 (p/p).
- 5 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el disolvente aromático es tolueno.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la temperatura está en el intervalo de 95 °C a 105 °C.
- 10 14. Un proceso para la preparación del polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuyo proceso comprende:
- a) disolver el Polimorfo A de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetona y tetrahidrofurano;
- 15 b) filtrar; y
c) permitir la evaporación completa del disolvente,
- donde el Polimorfo A está **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a $2(\theta) = 5,7^\circ, 11,4^\circ, 13,2^\circ, 14,1^\circ, 15,6^\circ, 17,1^\circ, 17,5^\circ, 18,3^\circ, 19,2^\circ, 22,4^\circ, 26,1^\circ, 34,6^\circ$, y $40,7^\circ$, medidos en un difractómetro de rayos X; radiación Cu K α ; potencia del tubo 35 kV/45 mA, tamaño del salto $0,017^\circ (2\theta)$, tiempo del salto 105 ± 5 s por salto; y un intervalo de barrido de $2^\circ - 50^\circ (2\theta)$.
- 20 15. Un proceso para la preparación del polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuyo proceso comprende:
- 25 a) disolver el Polimorfo A de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida en una mezcla de agua y tetrahidrofurano a temperatura ambiente; y
b) recuperar el precipitado cristalino resultante,
- 30 donde el Polimorfo A está **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a $2(\theta) = 5,7^\circ, 11,4^\circ, 13,2^\circ, 14,1^\circ, 15,6^\circ, 17,1^\circ, 17,5^\circ, 18,3^\circ, 19,2^\circ, 22,4^\circ, 26,1^\circ, 34,6^\circ$, y $40,7^\circ$, medidos en un difractómetro de rayos X; radiación Cu K α ; potencia del tubo 35 kV/45 mA, tamaño del salto $0,017^\circ (2\theta)$, tiempo del salto 105 ± 5 s por salto; y un intervalo de barrido de $2^\circ - 50^\circ (2\theta)$.
- 35 16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, donde la mezcla de agua y tetrahidrofurano está en el intervalo de 5:95 a 15:85 (v/v) respectivamente, preferiblemente es 10:90 (v/v) respectivamente.
17. Un proceso para la preparación del polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuyo proceso comprende:
- 40 a) disolver el Polimorfo A de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en sulfóxidos alifáticos C₁-C₆, aminas aromáticas, ácidos orgánicos alifáticos C₁-C₆ y mezclas de un hidrocarburo alifático halogenado C₁-C₂ y un alcohol alifático C₁-C₆;
b) filtrar la solución;
- 45 c) añadir la solución a un antidisolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes alifáticos C₁-C₆ y ésteres de alquilo C₁-C₄ de ácidos alifáticos C₁-C₄; y
d) recuperar los cristales resultantes,
- donde el Polimorfo A está **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a $2(\theta) = 5,7^\circ, 11,4^\circ, 13,2^\circ, 14,1^\circ, 15,6^\circ, 17,1^\circ, 17,5^\circ, 18,3^\circ, 19,2^\circ, 22,4^\circ, 26,1^\circ, 34,6^\circ$, y $40,7^\circ$, medidos en un difractómetro de rayos X; radiación Cu K α ; potencia del tubo 35 kV/45 mA, tamaño del salto $0,017^\circ (2\theta)$, tiempo del salto 105 ± 5 s por salto; y un intervalo de barrido de $2^\circ - 50^\circ (2\theta)$.
- 50 18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, donde el disolvente se selecciona de entre el grupo consistente en dimetilsulfóxido, piridina, ácido acético y una mezcla de diclorometano y 2-propanol.
19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 18, donde la mezcla de diclorometano y 2-propanol está en el intervalo de 0,5:10 a 2:10 (v/v) respectivamente, preferiblemente es 1:10 (v/v) respectivamente.
- 60 20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, donde el antidisolvente se selecciona de entre el grupo

consistente en etanol, 2-propanol y acetato de etilo.

21. Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como un medicamento.
- 5 22. Un material compuesto farmacéutico que comprende un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en mezcla con uno o más vehículos, excipientes, diluyentes o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables.
- 10 23. Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño o insomnio, para inducir sedación-hipnosis, anestesia o relajación muscular, o para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración.

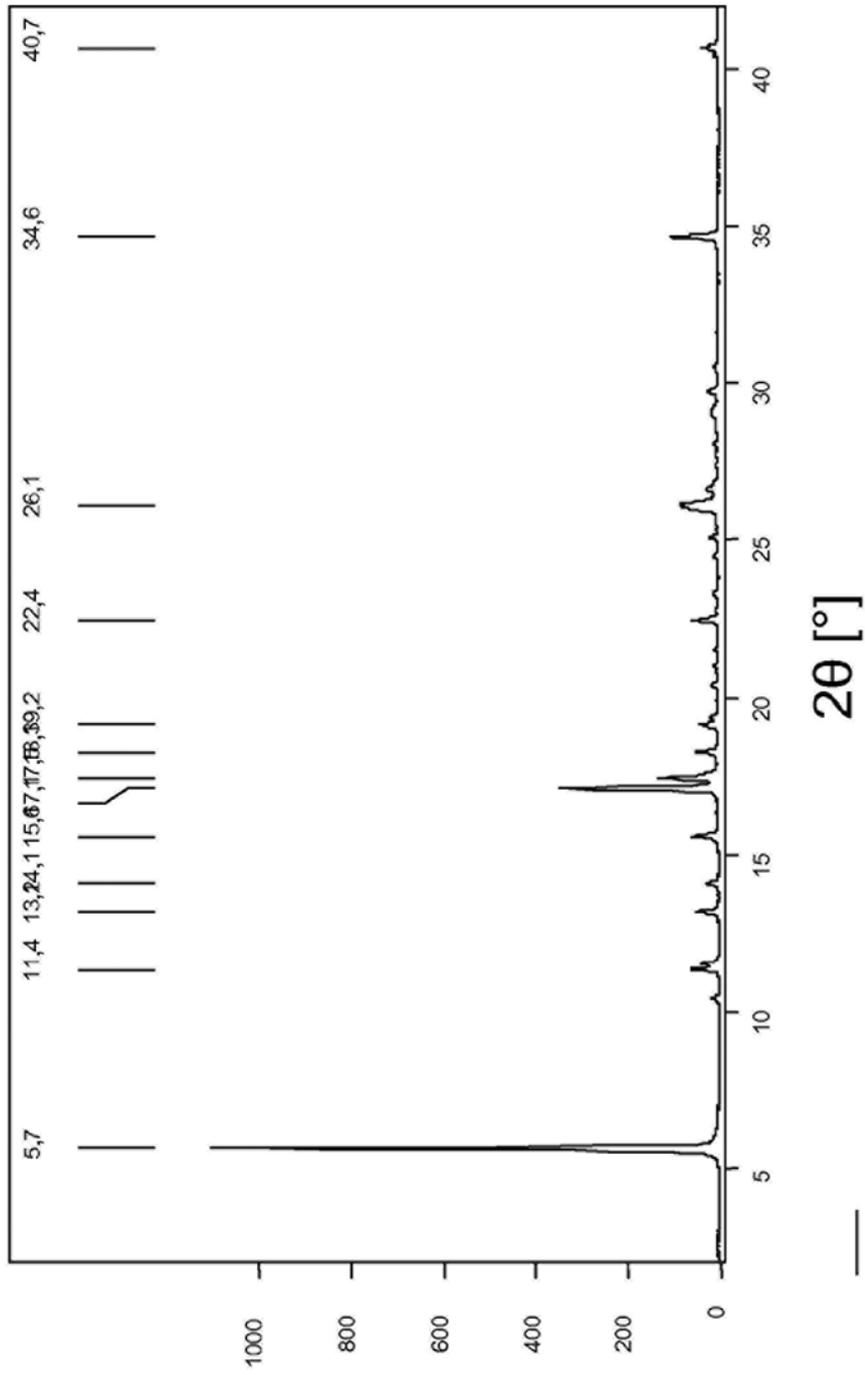


FIG. 1

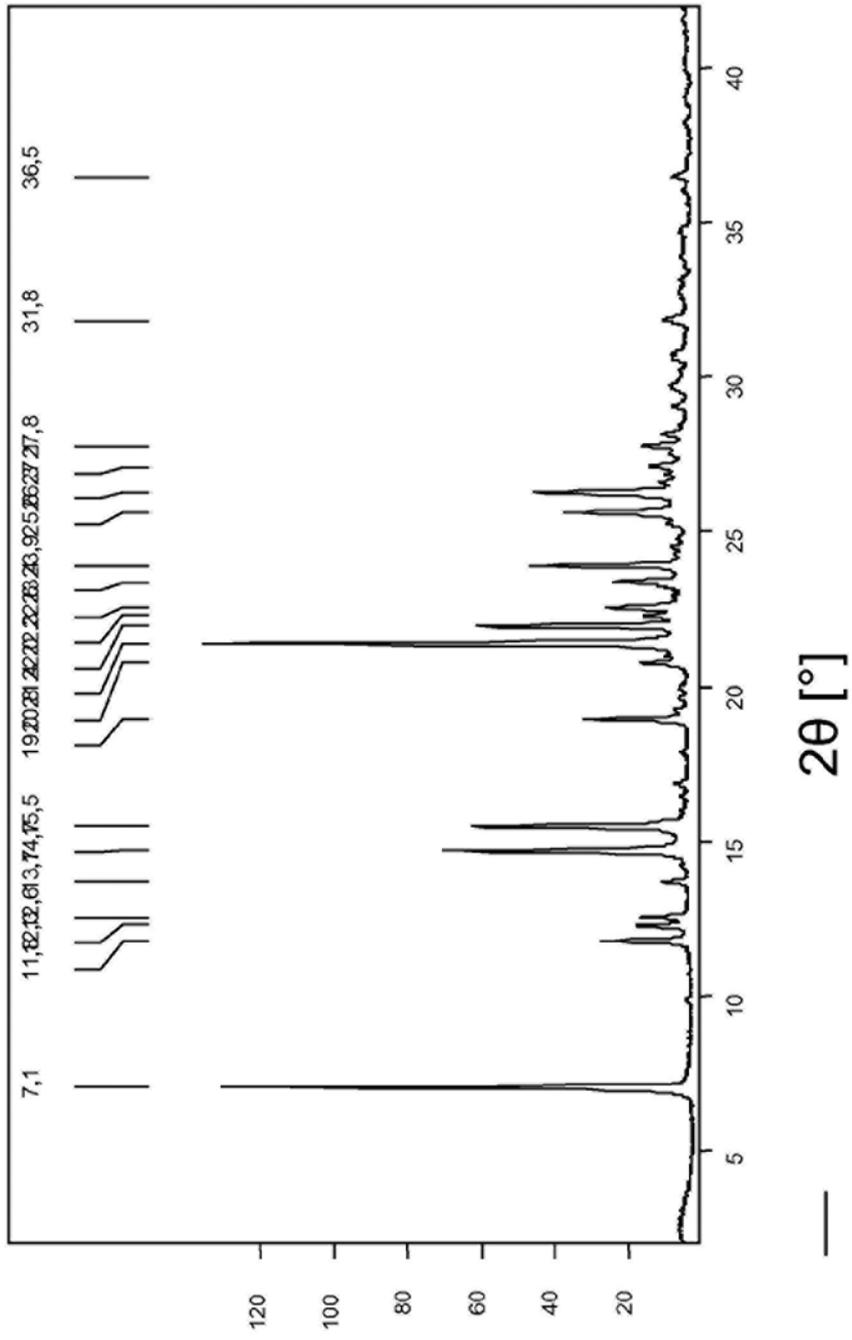


FIG. 2

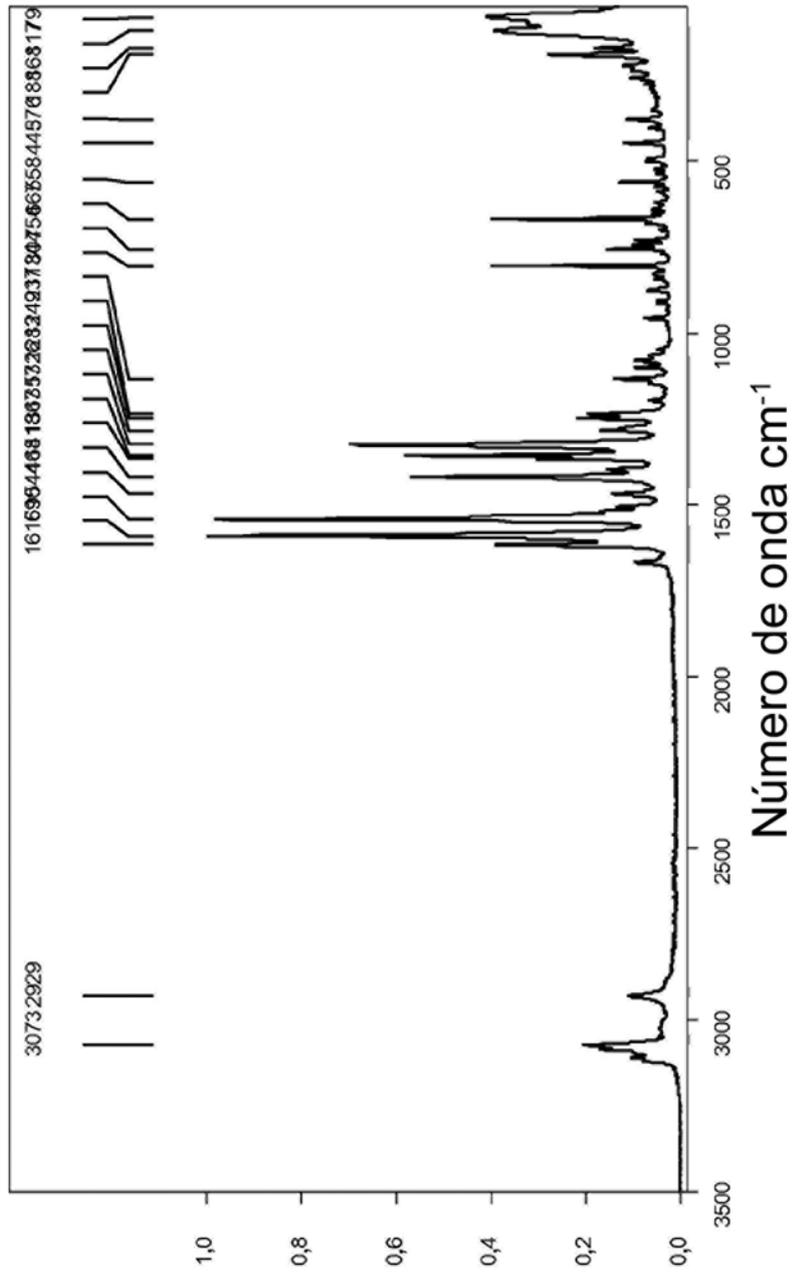


FIG. 3

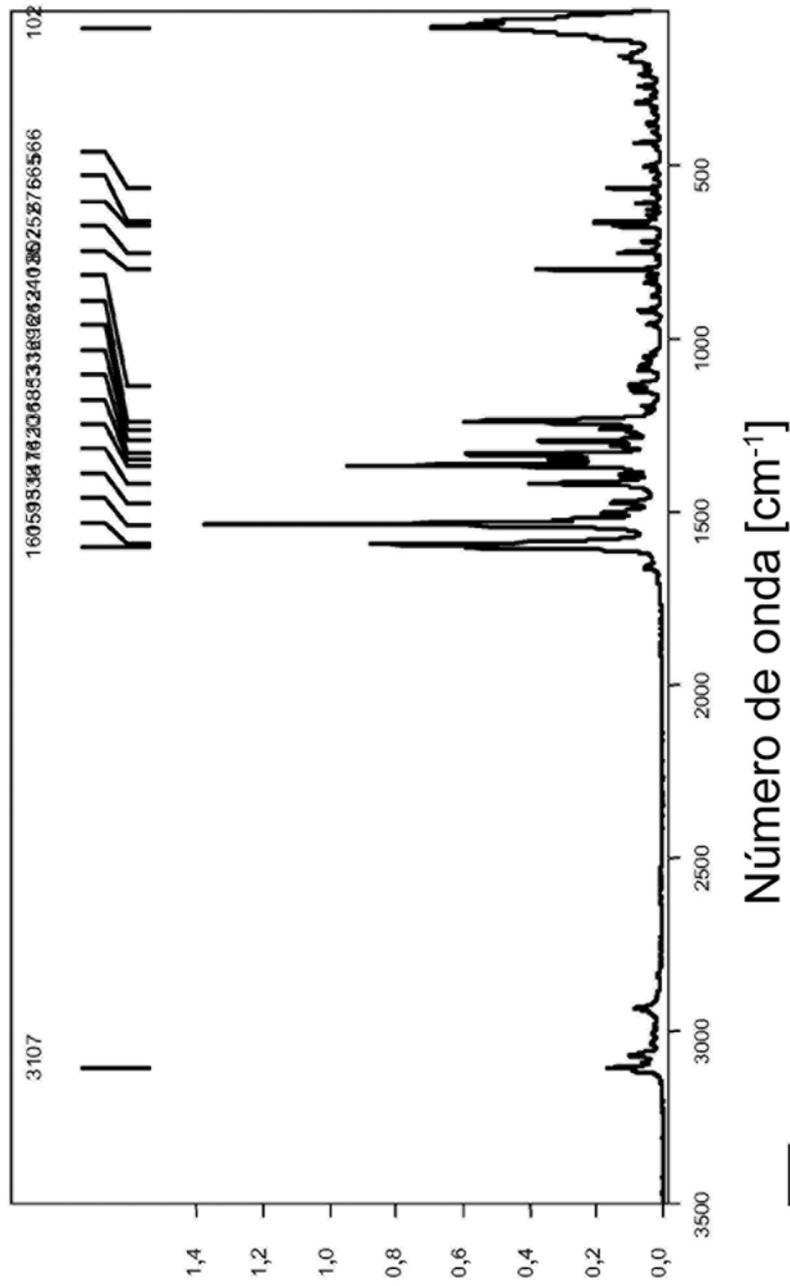


FIG. 4

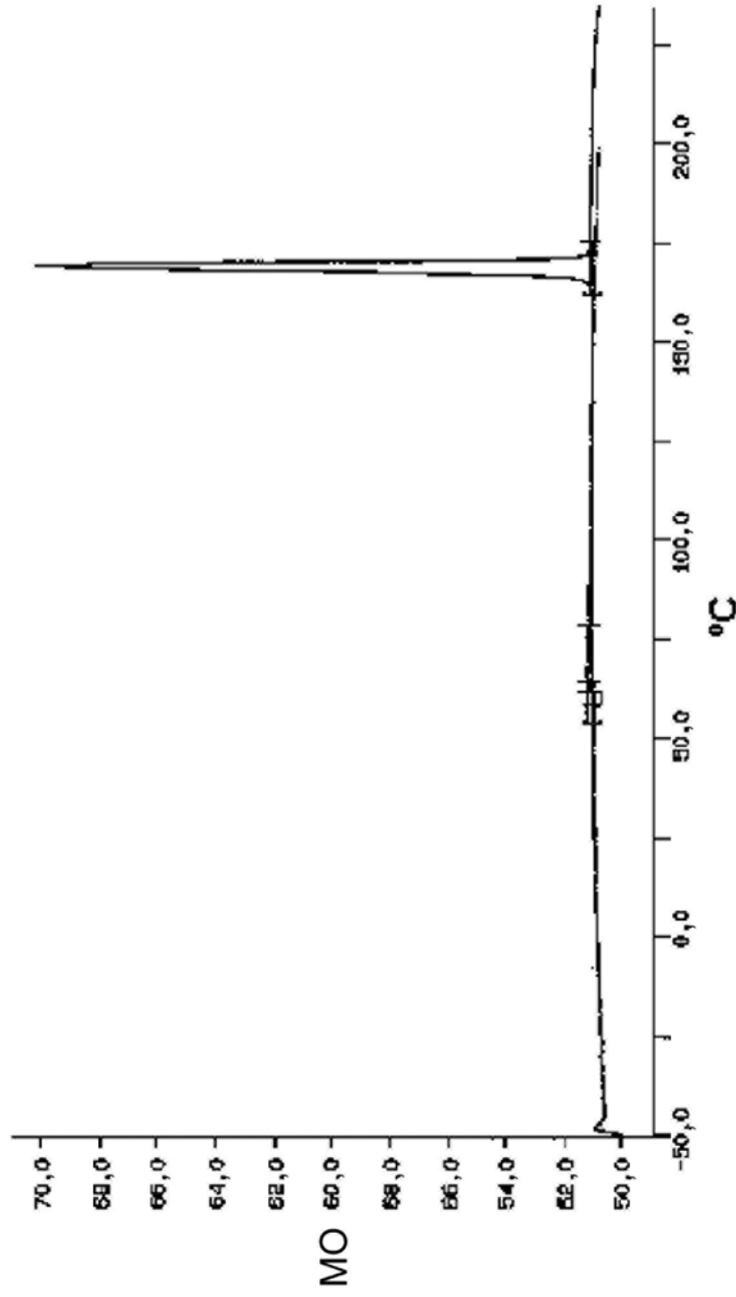


FIG. 5

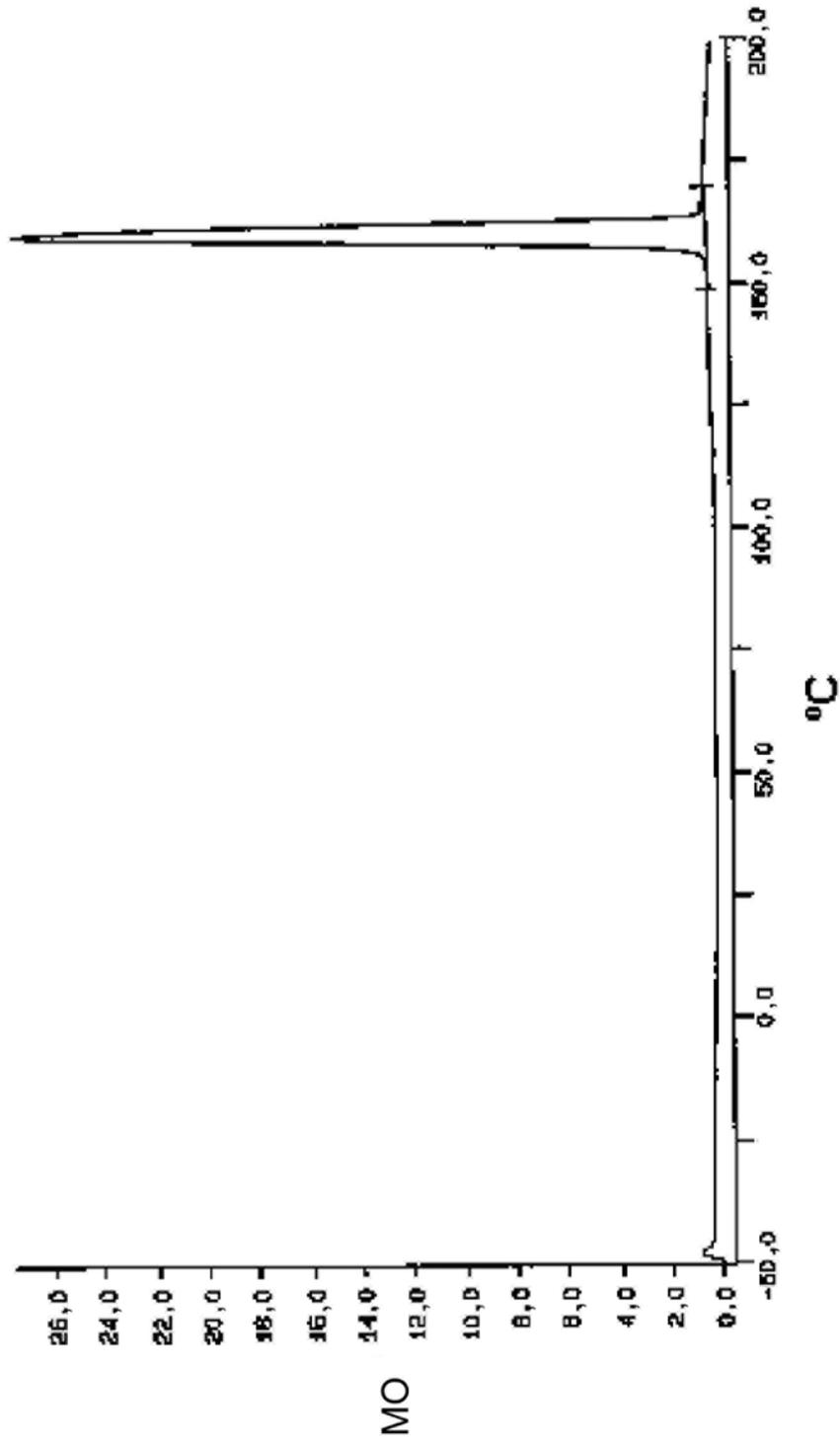
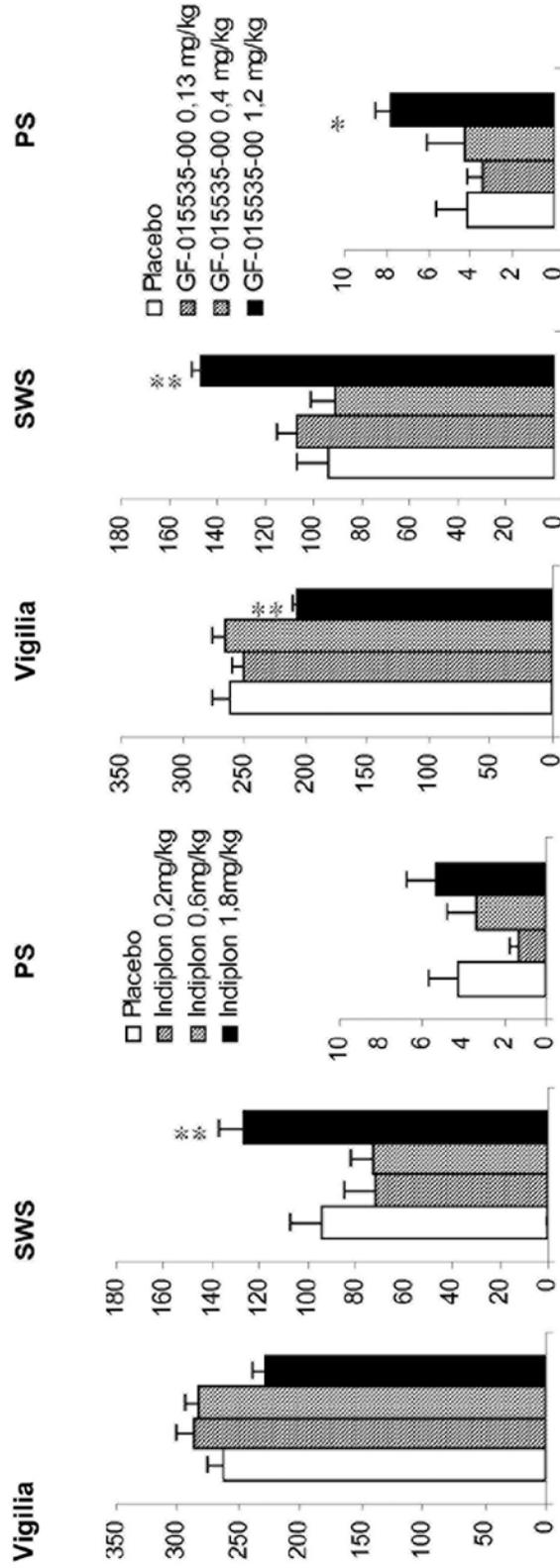


FIG. 6



* P < 0,05; ** , p < 0,01, Ensayo no paramétrico de Mann-Whitney

FIG. 7