

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 338**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2007** E 12185448 (3)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017** EP 2559689

54 Título: **Procedimiento de preparación de formas cristalinas del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico**

30 Prioridad:

25.09.2006 US 847326 P

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

19.02.2018

73 Titular/es:

**PTC THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
100 Corporate Court Middlesex Business Center
South Plainfield, NJ 07080, US**

72 Inventor/es:

**ALMSTEAD, NEIL G.;
HWANG, PETER SEONGWOO y
MOON, YOUNG-CHOON**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 338 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

Procedimiento de preparación de formas cristalinas del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico

1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formas cristalinas del compuesto ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, a formas de dosificación farmacéutica y composiciones que comprenden las formas cristalinas, a métodos para preparar las formas cristalinas y a métodos para su uso en el tratamiento, prevención y control de enfermedades que mejoran por la modulación de la degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones terminadoras de la traducción o sin sentido.

2. Antecedentes de la invención

10 Compuestos de 1,2,4-oxadiazol de utilidad en el tratamiento, prevención o control de enfermedades que mejoran por la modulación de la degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones terminadoras de la traducción o sin sentido, según se describe en la Patente de EE.UU. N° 6.992.096 B2, emitida el 31 de enero de 2006, que se incorpora en su totalidad al presente documento como referencia. Un compuesto de este tipo es el ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

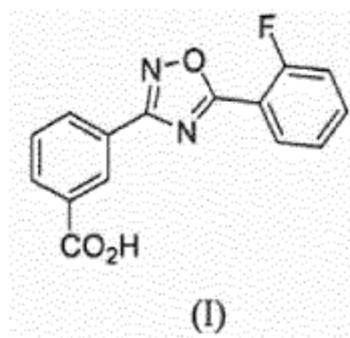
15 En la técnica farmacéutica es conocido el hecho de que las formas sólidas tales como sales, formas cristalinas, por ejemplo, las formas polimórficas de un compuesto, afectan, por ejemplo, a la solubilidad, estabilidad, fluidez, fragilidad y compresibilidad del compuesto, así como a la seguridad y eficacia de productos farmacéuticos basados en el compuesto (véase, por ejemplo, Knapman, K. *Modern Drug Discoveries*, 2000:53). Los potenciales efectos de las formas sólidas en un solo producto farmacéutico sobre la seguridad y eficacia del correspondiente producto farmacéutico son tan críticos que la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. exige la identificación y tratamiento de las formas sólidas, por ejemplo las formas cristalinas, de cada compuesto utilizado en todos los productos farmacéuticos que se comercializan en los Estados Unidos. En consecuencia, nuevas formas cristalinas de los ácidos 1,2,4-oxadiazol benzoicos pueden impulsar el desarrollo de formulaciones para el tratamiento, prevención o control de enfermedades que mejoran por la modulación de la degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones finalizadoras de la traducción o sin sentido. En la presente memoria se describen dichas novedosas formas cristalinas, por ejemplo, formas cristalinas del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

La mención a cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe considerarse como una admisión de dicha referencia como técnica anterior con respecto a la presente solicitud.

30 3. Compendio de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento como se define en las reivindicaciones, para preparar cristales en la forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, a partir de una cristal en la forma B de dicho compuesto.

El ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico tiene la siguiente estructura química (I):



35 De manera particular, las formas cristalinas del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico son útiles para el tratamiento, prevención o control de enfermedades que mejoran por la modulación de la degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones finalizadoras de la traducción o sin sentido, tal como se describe en la Patente de EE.UU. N° 6.992.096 B2, emitida el 31 de enero de 2006. Además, una forma cristalina de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico puede ser sustancialmente pura, es decir, cuya pureza es mayor que aproximadamente 90%.

También se describen en la presente memoria formas de dosificación farmacéutica y composiciones que comprenden una forma cristalina de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptables. Se describen también sus métodos de uso para el tratamiento,

prevención o control de enfermedades que mejoran por la modulación de la degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones finalizadoras de la traducción o sin sentido. También se describen métodos para preparar, aislar y/o caracterizar las formas cristalinas. Las formas cristalinas de la invención son útiles como ingredientes farmacéuticos activos para la preparación de formulaciones para ser usadas en animales o seres humanos. De esta forma, la descripción abarca el uso de estas formas cristalinas como producto farmacéutico final. Las formas cristalinas y los productos farmacéuticos finales son útiles para el tratamiento, prevención o control de las enfermedades descritas en este documento.

4. Descripción detallada de la invención

4.1 Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 ofrece un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) de una muestra que comprende la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

Fig. 2 ofrece termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y de análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) de una muestra que comprende la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

Fig. 3 ofrece una isoterma de sorción de vapor dinámica (DVS, por sus siglas en inglés) de una muestra que comprende la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

Fig. 4 ofrece un espectro de RMN ¹³C en estado sólido de una muestra que comprende la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

Fig. 5 ofrece un patrón XRPD de una muestra que comprende la Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

Fig. 6 ofrece termogramas de DSC y TGA de una muestra que comprende la Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

Fig. 7 ofrece una isoterma de DVS de una muestra que comprende la Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

Fig. 8 ofrece una superposición de patrones XRPD experimentales que muestran un conjunto característico de picos de la Forma A (arriba) con respecto a varias muestras que comprenden la Forma B (segundo, de arriba abajo) del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, lo que ilustra un desplazamiento de picos entre determinadas muestras de la Forma B.

Fig. 9 ofrece un diagrama de empaquetamiento de cristales de la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, considerado a lo largo del eje cristalográfico b y que muestra un esbozo de la celda unitaria.

Fig. 10 ofrece un patrón XRPD de la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico simulado a partir de una estructura cristalina de difracción de rayos X de un único cristal, obtenida de un cristal único representativo de la Forma A.

Fig. 11 ofrece un trazado ORTEP de la unidad asimétrica de la estructura cristalina XRD de un cristal único de la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico. Los átomos se representan mediante elipsoides térmicos anisotrópicos de una probabilidad de 50%.

4.2 Terminología

Las formas cristalinas equivalentes a las formas cristalinas que se describen más adelante y reivindicadas en este documento ponen de manifiesto características analíticas similares, aunque no idénticas, dentro de un margen de error razonable, dependiendo de las condiciones de ensayo, pureza, del equipo y otras variables frecuentes que son conocidas para el experto en la técnica o que se mencionan en la bibliografía. Cuando se utiliza como descripción de una sustancia, componente o producto, el término "cristalino" y expresiones relacionadas que se emplean en este documento significan que la sustancia, componente o producto son sustancialmente cristalinos según la determinación realizada por difracción de rayos X, microscopía, microscopía polarizada y otros procedimientos analíticos conocidos con los que está familiarizado el experto en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing, Easton PA, 173 (1990); *Farmacopea de los EE.UU.*, 23ª edición, 1843-1844 (1995).

Las formas cristalinas de la presente invención se pueden caracterizar usando Datos de Cristal Único, Difracción de Rayos X de Muestras en Polvo (PXRD), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Análisis Termogravimétrico (TGA). Se debe entender que los valores numéricos que se describen y reivindican en este documento son aproximados. Las variaciones dentro de tales valores pueden atribuirse entre otros factores a la calibración del equipo, errores del equipo, pureza de los materiales, tamaño de los cristales y tamaño de la muestra.

Adicionalmente, es posible que haya variaciones aun cuando se obtenga el mismo resultado. Por ejemplo, los valores de difracción de rayos X son, por lo general, exactos hasta un intervalo de $\pm 0,2$ grados y las intensidades (incluidas las intensidades relativas) en el patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar en función de las condiciones de medición usadas. De manera similar, los resultados de DSC son generalmente exactos dentro de un intervalo de aproximadamente 2°C . En consecuencia, se debe entender que las formas cristalinas de la presente invención no se limitan a las formas cristalinas que proporcionan patrones de caracterización (es decir, uno o más de los procedimientos de PXRD, DSC y TGA) completamente idénticos a los patrones de caracterización que se muestran en las Figuras adjuntas descritas en este documento. Cualquier forma cristalina que ofrezca patrones de caracterización sustancialmente iguales a los que se describen en las Figuras adjuntas está incluida en el alcance de la presente invención. La capacidad para determinar sustancialmente los mismos patrones de caracterización incumbe a las personas con experiencia en la técnica.

Las realizaciones que se ofrecen en este documento pueden entenderse más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y a los ejemplos ilustrativos.

En la Patente de EE.UU. N° 6.992.096 B2, emitida el 31 de enero de 2006, y en la solicitud de patente de EE.UU. N° 11/899.813, emitida el 9 de septiembre de 2007 se describen procedimientos para preparar el ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

4.3 Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma cristalina Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico como se define en las reivindicaciones. La Forma A se puede obtener por cristalización en diversos disolventes que incluyen, sin limitaciones, metanol, alcohol terc.-butílico (t-BuOH), alcohol 1-butílico (1-BuOH), acetonitrilo, alcohol isopropílico (IPA), éter isopropílico, dimetilformamida, heptano, acetato de isopropilo (IPOAc), tolueno y/o agua. En la Fig. 1 se ofrece un patrón XRPD representativo de la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico. En algunas realizaciones, la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico tiene un patrón XRPD que es sustancialmente similar al patrón que se muestra en la Fig. 1

Las características térmicas representativas de la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico se muestran en la Fig. 2. Un termograma de DSC representativo, que se presenta en la Fig. 2, muestra un proceso endotérmico con una temperatura máxima de aproximadamente 244°C . Un termograma de TGA, que también se presenta en la Fig. 2, muestra una pérdida de masa menor que aproximadamente 1% de la masa total de la muestra después de calentar desde aproximadamente 33°C a aproximadamente 205°C . Estos datos térmicos indican que la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico no contiene cantidades sustanciales de agua o disolvente en la red cristalina. En determinadas realizaciones, la Forma A muestra un proceso de pérdida de peso TGA que se inicia aproximadamente a 212°C , que corresponde a una sublimación previa a la fusión.

A partir de un cristal único representativo de la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico se obtuvo una estructura cristalina de difracción de rayos X (XRD) de cristal único. Con el uso de datos de XRD recopilados a aproximadamente 150 K se obtuvieron los siguientes parámetros de celda unitaria: $a = 24,2240(10) \text{ \AA}$; $b = 3,74640(10) \text{ \AA}$; $c = 27,4678(13) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^{\circ}$; $\beta = 92,9938(15)^{\circ}$; $\gamma = 90^{\circ}$; $V = 2489,38(17) \text{ \AA}^3$. Como Fig. 9 se ofrece un diagrama de empaquetamiento de cristal a partir de la estructura XRD de monocristal de la Forma A, considerada a lo largo del eje cristalográfico B. Se generó un patrón XRPD simulado para la radiación de Cu usando PowderCell 2.3 (PowderCell para Windows, Versión 2.3, Kraus, W; Nolze, G., Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlín; Alemania, UE, 1999) y las coordenadas atómicas, grupo espacial y parámetros de celda unitaria de los datos del cristal único. Como Fig. 10 se ofrece un patrón XRPD simulado de la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

En algunas realizaciones, la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico se distingue por su estabilidad física cuando es sometida a determinadas condiciones de procesamiento. En algunas realizaciones, la Forma A es físicamente estable cuando se almacena durante 6 días bajo una o más de las siguientes condiciones de humedad relativa (HR): 53% de HR a 40°C ; 75% de HR a 40°C ; 50% de HR a 60°C ; y 79% de HR a 60°C . En otras realizaciones, la Forma A es físicamente estable cuando se suspende bajo una o más de las siguientes condiciones: en 1-BuOH durante 4 días a temperatura ambiente; en cloroformo durante 2 días a 50°C ; y en diclorometano durante 2 días a 50°C .

Se evaluó la higroscopicidad de la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico. Se obtuvieron análisis de la sorción de vapor dinámica (DVS) de la captación de humedad y la liberación de humedad como una función de la humedad relativa (HR) por ciclación entre 5% y 95% de HR. La captación máxima fue de aproximadamente 0,06% de la masa total de la muestra tal como se evidencia en la isoterma representativa de DVS de la Forma A en la Fig. 3. En consecuencia, en determinadas realizaciones, la Forma A no es higroscópica.

En la Fig. 4 se ofrece un espectro representativo de la RMN ^{13}C en estado sólido del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico. En algunas realizaciones, la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-

benzoico se distingue por señales de RMN CP/MAS de ^{13}C en estado sólido localizadas en una o más de las siguientes posiciones aproximadas: 172,6, 167,0, 131,3, 128,4 y 117,1 ppm, con calibración externa referida a glicina en 176,5 ppm.

5 En algunas realizaciones, la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico exhibe las características deseables para el procesamiento y/o fabricación de un producto farmacéutico que contiene ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico tiene un punto de fusión relativamente alto, lo cual es una característica importante para, entre otras tareas, el procesamiento y la fabricación. Además, en ciertas realizaciones, se ha encontrado que la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico es sustancialmente no higroscópica. Una forma sólida no higroscópica es deseable por una serie de razones que incluyen, por ejemplo, problemas de procesamiento y almacenamiento. Adicionalmente, en algunas realizaciones, la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico ha demostrado ser física y químicamente estable tras la micronización, que es un método de reducción del tamaño de partícula. La estabilidad física es una propiedad importante de los materiales farmacéuticos durante la fabricación, el procesamiento y el almacenamiento.

15 4.4 Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico

La presente invención proporciona un procedimiento como se define en las reivindicaciones para preparar cristales en forma A a partir de una forma cristalina Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico. En ciertas realizaciones, la Forma B se puede obtener por cristalización en diversos disolventes que incluyen, sin limitaciones, tetrahidrofurano (THF), hexano, alcohol isopropílico (IPA), acetato etílico (EtOAc), ácido acético, acetato de 1-butilo, acetona, éter dimetílico, éter dietílico, dioxano, agua, metil isobutil cetona (MIBK), metil etil cetona (MEK), nitrometano y/o agua.

En ciertas realizaciones de la invención, la Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico tiene disolvente en la red cristalina que depende de una o múltiples condiciones tales como, sin limitaciones, la cristalización, tratamiento, procesamiento, formulación, fabricación o almacenamiento. En ciertas realizaciones de la invención, la Forma B tiene disolvente en la red cristalina. En ciertas realizaciones, la Forma B está esencialmente libre de disolvente en la red cristalina. En ciertas realizaciones, el número máximo de equivalentes molares combinados de disolvente por mol de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico en una muestra de la Forma B es menor que 6, menor que 5, menor que 4, menor que 3, menor que 2, menor que 1,5, menor que 1, menor que 0,75, menor que 0,5 o menor que 0,25 equivalentes molares. Sin pretender que haya alguna limitación impuesta por la teoría, se cree que la variabilidad característica del contenido de disolvente en la Forma B surge de la existencia de un canal de red capaz de aceptar diferentes tipos y/o cantidades de disolvente y que permite la adición y/o eliminación de disolventes, en función de las condiciones particulares. En ciertas realizaciones, la estructura de la Forma B representa la base para una familia isoestructural de formas cristalinas. En ciertas realizaciones, la Forma B es una forma cristalina de solvato desolvatado.

35 En la Fig. 5 se proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico. En ciertas realizaciones, la Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico se caracteriza por picos XRPD situados en una o más de las posiciones siguientes: aproximadamente 6,4, aproximadamente 8,0, aproximadamente 14,1, aproximadamente 15,9, aproximadamente 17,2 y aproximadamente 20,1 grados 2θ . El experto en la técnica entenderá que cuando se agregan o retiran disolventes y/o agua de una red cristalina, ésta se expandirá o contraerá ligeramente, dando lugar a desplazamientos mínimos de posición de los picos XRPD. En ciertas realizaciones de la presente invención, la Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al que se muestra en la Fig. 5. En ciertas realizaciones, la Forma B exhibe un patrón XRPD sustancialmente similar al que se muestra en la Fig. 5, pero presenta ligeros desplazamientos de las posiciones de los picos como consecuencia de la presencia o ausencia de disolventes específicos o de agua en la red cristalina. En la Fig. 8 se comparan algunos patrones XRPD representativos de la Forma B (segunda posición de arriba abajo) con la Forma A (parte superior) del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico. En ciertas realizaciones, la Forma B tiene un patrón XRPD sustancialmente similar a uno o múltiples de los patrones XRPD que se muestran en la Fig. 8.

50 En la Fig. 6 se muestran las características térmicas de una muestra de la Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico cristalizada en una mezcla de THF:hexano 2,5:1. Un termograma TGA de esta muestra de la Forma B, que se presenta en la Fig. 6, exhibe dos procesos de pérdida de masa: un proceso de pérdida de masa de aproximadamente 5% de la masa total de la muestra tras calentarla desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 165°C, y un segundo proceso de pérdida de masa que se inicia aproximadamente a 220°C. La microscopia de platina caliente ("hotstage") reveló que el primer proceso de pérdida de masa fue resultado de la pérdida de disolvente y/o agua desde la red cristalina, y el segundo proceso de pérdida de masa se produjo como resultado de la sublimación de la Forma B. El análisis de XRPD del sublimado resultante indicó que se había formado la Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico. Un termograma de esta muestra de la Forma B, que se presenta en la Fig. 6, exhibe un proceso endotérmico intenso, con un pico de temperatura a aproximadamente 243°C, correspondiente a la fusión del sublimado de Forma A. La DSC de esta muestra de la Forma B exhibe también al menos un proceso adicional a una temperatura menor que aproximadamente 220°C. Estos datos térmicos indican que esta muestra de la Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-

[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico contuvo agua y/o disolvente en la red cristalina. A causa del contenido variable de agua y/o disolvente de ciertas muestras de la Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, en ciertas realizaciones de la invención, las características térmicas de la Forma B mostrarán cierta variación. Por ejemplo, en realizaciones específicas de la invención, las muestras de Forma B que están esencialmente libres de agua y disolvente no experimentan una pérdida sustancial de masa TGA o un proceso térmico DSC por debajo de aproximadamente 220°C. Dado que la Forma B sublima y cristaliza como Forma A, en la Fig. 6 se muestra el calor de fusión para la endoterma después de que la muestra se haya convertido en Forma A.

En una realización de la invención, una muestra de la Forma B que ha cristalizado en IPA tenía aproximadamente 0,1 equivalente molar de IPA y aproximadamente 1 equivalente molar de agua por mol de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, en base al análisis realizado usando TGA de RMN ¹H. En realizaciones específicas de la invención, una muestra de Forma B que posee aproximadamente 1 equivalente molar de agua por equivalente molar de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico se designa como monohidrato. En otra realización de la invención, una muestra de Forma B que ha sido tratada por desecación al vacío a 105°C durante 10 min mostró una pérdida total de peso de 2% de la masa de la muestra cuando se analiza subsiguientemente por TGA a temperaturas de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 185°C. En ciertas realizaciones, las características de la Forma B, dependientes de la cantidad y/o identidad del disolvente y/o agua presentes en la red cristalina (por ejemplo, pérdida de masa después de calentar o secar), mostrarán variaciones con respecto a la cantidad total o a la identidad del disolvente y/o agua en la red cristalina. En ciertas realizaciones, independientemente de la cantidad y/o identidad del disolvente y/o agua en la red cristalina, el patrón XRPD de la Forma B exhibirá picos característicos de la Forma B, tal como se ha descrito anteriormente, pero con ligeros desplazamientos de los picos causados por diferencias en la cantidad y/o identidad del disolvente y/o agua en la red cristalina de la Forma B. En la Fig. 8 se superponen patrones XRPD representativos que ilustran los desplazamientos de picos entre algunas muestras de la Forma B (segunda desde arriba abajo).

En ciertas realizaciones de la invención, después de triturar a temperaturas ambiente o subambiental, se observa la conversión de Forma B a Forma A. En otras realizaciones de la invención, la Forma B es físicamente estable tras la conservación durante 6 días bajo una de las condiciones de humedad relativa (HR) siguientes: 53% de HR a 40°C; 75% de HR a 40°C; y 50% de HR a 60°C. En otras realizaciones de la invención, La Forma B es sustancialmente no higroscópica, tal como se ilustra por la isoterma DVS representativa de la Forma B en la Fig. 7. En otras realizaciones de la invención, la Forma B exhibió una conversión parcial a Forma A después de estar almacenada durante 6 días bajo la condición de 79% de HR a 60°C. En otras realizaciones de la invención, la Forma B es físicamente estable bajo compresión solamente o bajo compresión en presencia de una mezcla 1:1 de t-BuOH y agua. En otras realizaciones, la Forma B es físicamente estable cuando se suspende durante 1 día a temperatura ambiente en una mezcla 1:1 de THF y heptano. En otras realizaciones, la conversión de Forma B a Forma A se observa tras suspender la Forma B en metil isobutil cetona o en una mezcla 1:1 de dioxano y agua.

4.5 Métodos de uso

En la presente memoria se describen métodos para tratar, prevenir y controlar enfermedades o trastornos que mejoran por la supresión de la degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones terminadoras de la traducción o sin sentido en un paciente, que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de una forma sólida del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.

En la presente memoria se describen métodos para tratar, prevenir o controlar de cualquier enfermedad que esté asociada con un gen que exhiba una degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones terminadoras de la traducción o sin sentido. La enfermedad puede ser debida, en parte, a la ausencia de expresión del gen, como resultado de un codón de detención prematuro. Ejemplos específicos de genes que pueden exhibir una degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones terminadoras de la traducción o sin sentido y de enfermedades asociadas con una degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones terminadoras de la traducción o sin sentido se encuentran en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2005-0233327, titulada: "*Methods For Identifying Small Molecules That Modulate Premature Translation Termination And Nonsense Mediated mRNA Decay*".

Las enfermedades o trastornos asociados o que mejoran por la supresión de la degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones terminadoras de la traducción y/o sin sentido incluyen, sin limitaciones: una enfermedad genética, cáncer, una enfermedad autoinmune, una enfermedad de la sangre, una enfermedad del colágeno, diabetes, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad proliferativa, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad pulmonar, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad del sistema nervioso central.

Enfermedades genéticas específicas según se describen en la presente memoria, incluyen, sin limitaciones, la neoplasia endocrina múltiple (tipos 1, 2 y 3), amiloidosis, mucopolisacaridosis (tipos I y III), hipoplasia adrenal congénita, poliposis adenomatosa del colon, enfermedad de Von Hippel Landau, síndrome de Menkes, hemofilia A, hemofilia B, colágeno VII, síndrome de Alagille, síndrome de Townes-Brocks, tumor rabdoide, epidermolisis bullosa, síndrome de Hurler, síndrome de Coffin-Lowry, aniridia, enfermedad de Charcot-Maria-Tooth, miopatía miotubular, miopatía miotubular ligada al cromosoma X, condrodysplasia ligada al cromosoma X, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, enfermedad renal poliquística, atrofia muscular espinal, poliposis adenomatosa familiar, deficiencia de

- piruvato deshidrogenasa, fenilcetonuria, neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Tay Sachs, síndrome de Rett, síndrome de Hermansky-Pudlack, displasia ectodérmica/síndrome de fragilidad cutánea, discondrosteosis de Leri-Weill, raquitismo hipofosfatémico, adrenoleucodistrofia, atrofia girada, aterosclerosis, sordera sensorineural, distonía, enfermedad de Dent, porfiria aguda intermitente, enfermedad de Cowden, epidermólisis bullosa de Herlitz, enfermedad de Wilson, síndrome de Treacher-Collins, deficiencia de piruvato quinasa, gigantismo, enanismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, envejecimiento, obesidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Niemann Pick tipo C, fibrosis quística, distrofia muscular, cardiopatía, cálculos renales, ataxia-telangiectasia, hipercolesterolemia familiar, retinitis pigmentosa, enfermedad de almacenamiento lisosómico, esclerosis tuberosa, distrofia muscular de Duchenne y síndrome de Marfan.
- 5
- 10 La enfermedad genética puede ser una enfermedad autoinmune. La enfermedad autoinmune puede ser artritis reumatoide o enfermedad de injerto contra huésped.
- La enfermedad genética puede ser una enfermedad de la sangre. En particular, la enfermedad hemática puede ser hemofilia A, enfermedad de von Willebrand (tipo 3), ataxia-telangiectasia, beta-talasemia o cálculos renales.
- 15 La enfermedad genética puede ser una enfermedad del colágeno. En particular, la enfermedad del colágeno puede ser osteogénesis imperfecta o cirrosis.
- La enfermedad genética puede ser diabetes.
- La enfermedad genética puede ser una enfermedad inflamatoria. En particular, la enfermedad inflamatoria puede ser artritis.
- 20 La enfermedad genética puede ser una enfermedad de sistema nervioso central. La enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad neurodegenerativa. En particular, la enfermedad del sistema nervioso central puede ser esclerosis múltiple, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Tay Sachs, lipofuscinosis cerioidea neuronal infantil tardía (LINCL) o enfermedad de Parkinson.
- En particular, la enfermedad genética puede ser cáncer. En particular, el cáncer puede ser de cabeza y cuello, ojo, piel, boca, garganta, esófago, tórax, hueso, pulmón, colon, sigmoideo, recto, estómago, próstata, mama, ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón o suprarrenales. El cáncer puede ser primario o metastásico. Los cánceres incluyen tumores sólidos, cánceres hematológicos y otras neoplasias.
- 25
- En particular, el cáncer puede estar asociado con genes supresores de tumores (véanse, por ejemplo, Garinis et al. 2002, *Hum Gen* 111:115-117; Meyers et al.1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 15587-15591; Kung et al. 2000, *Nature Medicine* 6(12): 1335-1340). Estos genes supresores de tumores incluyen, sin limitaciones, los genes APC, ATM, BRAC1, BRAC2, MSH1, pTEN, Rb, CDKN2, NF1, NF2, WT1 y p53.
- 30
- En particular, el gen supresor de tumores puede ser el gen p53. Se han identificado mutaciones sin sentido en el gen p53, que han sido implicadas en el cáncer. Se han identificado varias mutaciones sin sentido en el gen p53 (véanse, por ejemplo, Masuda et al., 2000, *Tokai J Exp Clin Med.* 25(2):69-77; Oh et al., 2000, *Mol Cells* 10(3):275-80; Li et al., 2000, *Lab Invest.* 80(4):493-9; Yang et al., 1999, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 21(2):114-8; Finkelstein et al., 1998, *Mol Diagn.* 3(1):37-41; Kajiyama et al., 1998, *Dis Esophagus.* 11 (4):279-83; Kawamura et al., 1999, *Leuk Res.* 23(2): 115-26; Radig et al., 1998, *Hum Pathol.* 29(11):1310-6; Schuyer et al., 1998, *Int J Cancer* 76(3):299-303; Wang-Gohrke et al., 1998, *Oncol Rep.* 5(1):65-8; Fulop et al., 1998, *J Reprod Med.* 43(2):119-27; Ninomiya et al., 1997, *J Dermatol Sci.* 14(3):173-8; Hsieh et al., 1996, *Cancer Lett.* 100(1-2):107-13; Rall et al., 1996, *Pancreas.* 12(1):10-7; Fukutomi et al., 1995, *Nippon Rinsho.* 53(11):2764-8; Frebourg et al., 1995, *Am J Hum Genet.* 56(3):608-15; Dove et al., 1995, *Cancer Surv.* 25:335-55; Adamson et al., 1995, *Br J Haematol.* 89(1):61-6; Grayson et al., 1994, *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 16(4):341-7; Lepelley et al., 1994, *Leukemia.* 8(8): 1342-9; McIntyre et al., 1994, *J Clin Oncol.* 12(5):925-30; Horio et al., 1994, *Oncogene.* 9(4):1231-5; Nakamura et al., 1992, *Jpn J Cancer Res.* 83(12):1293-8; Davidoff et al., 1992, *Oncogene.* 7(1):127-33; e Ishioka et al., 1991, *Biochem Biophys Res Commun.* 177(3):901-6).
- 35
- 40
- 45 Las enfermedades que se deben tratar, prevenir o controlar mediante la administración a un paciente que lo necesite de una dosis efectiva de una forma sólida de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico incluyen, sin limitaciones, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, fibrosarcomas, mixosarcomas, liposarcomas, condrosarcomas, sarcomas osteogénicos, cordomas, angiosarcomas, endoteliosarcomas, linfangiosarcomas, linfangioendoteliosarcomas, sinoviomias, mesoteliomias, tumor de Ewing, leiomiosarcomas, rabdomiosarcomas, carcinomas de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cánceres de células escamosas, carcinomas de células basales, adenocarcinomas, carcinomas de glándulas sudoríparas, carcinomas de glándulas sebáceas, carcinomas papilares, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinomas medulares, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatomas, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinomas, seminomas, carcinomas embrionarios, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, un tumor de origen
- 50
- 55

hemático, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia no diferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células peludas o mieloma múltiple. Véase, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Eugene Braunwald et al., compiladores, págs. 491-762 (15ª edición, 2001).

4.6 Composiciones farmacéuticas

Se describen también en la presente memoria composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de dosis única que comprenden un compuesto de la invención o un polimorfo, profármaco, sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las formas de dosificación individuales de la invención pueden ser adecuadas para la administración por vía oral, a través de la mucosa (incluidas las mucosas sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluidas las vías subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transcutánea o tópica.

Las formas de dosificación de dosis única son apropiadas para la administración a un paciente por vía oral, a través de la mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, vías subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial) o transcutánea.

De manera típica, la composición, forma y tipo de forma de dosificación variarán en función de su uso. Estos y otros modos en los que las forma de dosificación específicas variarán entre sí resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing, Easton PA (1995).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o múltiples vehículos, excipientes o diluyentes. Los expertos en la técnica farmacéutica conocen bien los excipientes adecuados y en este documento se describen ejemplos no limitantes de excipientes apropiados. Que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, sin limitaciones, la manera de administración de la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes cuyo uso no es adecuado para formas de dosificación parenterales. La adecuación de un determinado excipiente puede depender también de los ingredientes activos específicos que contiene la forma de dosificación.

5. Ejemplos

5.1 Síntesis de formas sólidas del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico

El producto de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico que se obtiene de la síntesis descrita anteriormente puede cristalizar o recristalizar de una serie de formas para dar las formas sólidas de la invención. A continuación, se ofrecen diversos ejemplos no limitantes.

5.1.1 Síntesis de la Forma A

5.1.1.1 Evaporación lenta (como referencia)

El producto de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico obtenido de la forma descrita en este documento cristalizó como Forma A por el método de evaporación lenta en cada uno de los siguientes disolventes: acetonitrilo, t-butanol, alcohol isopropílico y éter isopropílico. Se preparó una solución de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico en el disolvente indicado y se trató por ultrasonidos entre adiciones de partes alícuotas para contribuir a la disolución. Cuando la mezcla alcanzó la disolución completa, evaluada por observación visual, la solución se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. La solución filtrada se dejó evaporar a una temperatura de 60°C (50°C en el caso de t-butanol), en un vial cubierto con una lámina de aluminio con perforaciones. Se aislaron los sólidos formados, que se caracterizaron por XRPD como Forma A.

5.1.1.2 Evaporación rápida (como referencia)

El producto de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico obtenido de la forma descrita en este documento cristalizó como Forma A por el método de evaporación rápida en cada uno de los siguientes disolventes o sistemas de disolventes: 1-butanol, dimetoxi éter, t-butanol, una mezcla de dimetilformamida y agua, éter isopropílico y una mezcla de t-butanol:agua (en proporción 3:2), 1 equivalente molar de metanol y 1 equivalente molar de cloruro sódico. Las soluciones se prepararon en el disolvente o sistema de disolventes indicados y se trataron por ultrasonidos entre adiciones de partes alícuotas para contribuir a la disolución. Cuando la mezcla alcanzó la disolución completa, evaluada por observación visual, la solución se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. La solución filtrada se dejó evaporar a una temperatura de 60°C (50°C en los casos de t-butanol y éter isopropílico; 81°C en el caso del sistema de t-butanol/agua/metanol/NaCl), en un vial abierto. Se aislaron los sólidos formados, que se caracterizaron por XRPD como Forma A.

5.1.1.3 Conversión de suspensión

La Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico como ácido libre, obtenida del modo descrito en este documento, se convirtió en Forma A por el método de suspensión en el sistema de disolventes 1:1 dioxano:agua. Se preparó una suspensión agregando una cantidad suficiente de sólidos de la Forma B en un disolvente determinado, de manera que hubo un exceso de sólidos. A continuación, la mezcla se agitó en un vial sellado a una temperatura de 60°C. Después de 2 días, se aislaron los sólidos por filtración al vacío y se les caracterizó por XRPD como Forma A, con una mínima cantidad de Forma B.

5.1.1.4 Sublimación y calentamiento

La Forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, obtenida del modo descrito en este documento, se convirtió en Forma A por el método de sublimación y calentamiento. En un experimento, la Forma B se sublimó a 160-208°C, al vacío, durante 35 min para dar agujas de color blanco que se caracterizaron por XRPD como Forma A. En otro experimento, la Forma B se fundió a 255°C, tras lo cual se introdujo directamente en nitrógeno líquido para dar un material cristalino que se caracterizó por XRPD como Forma A. En otro experimento, la Forma B se fundió a 255°C y, a continuación, se enfrió lentamente para dar un material cristalino que se caracterizó por XRPD como Forma A.

5.1.2 Síntesis de la Forma B (como referencia)

5.1.2.1 Evaporación lenta

El producto de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico obtenido de la forma descrita en este documento cristalizó como Forma B por el método de evaporación lenta en cada uno de los disolventes siguientes: acetona, éter dimetílico y metil etil cetona. Se preparó una solución de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico en el disolvente indicado y se trató por ultrasonidos entre adiciones de partes alícuotas para contribuir a la disolución. Cuando la mezcla alcanzó la disolución completa, evaluada por observación visual, la solución se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. La solución filtrada se dejó evaporar a una temperatura de 50°C (60°C en el caso de metil etil cetona), en un vial cubierto con una lámina de aluminio dotada de perforaciones.

En un experimento, el ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico se disolvió en dimetoxi éter. La solución se introdujo en un vial limpio. El vial se filtró a través de un filtro de 0,2 µm cubierto con una lámina de aluminio dotada de perforaciones, y se permitió la evaporación del disolvente. Los sólidos formados se aislaron y caracterizaron por XRPD como Forma B. El análisis de XRPD se ilustra en la Tabla 8 (P.O.).

5.1.2.2 Evaporación rápida

El producto de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico obtenido de la forma descrita en este documento cristalizó como Forma B por el método de evaporación rápida en cada uno de los siguientes disolventes o sistemas de disolventes: acetona, ácido acético, acetato de 1-butilo, éter dimetílico, THF y éter dietílico, dioxano, metil etil cetona, nitrometano, metil isobutil cetona, THF:hexano (2,5:1) y dioxano:agua (3:2). Las soluciones se prepararon en el disolvente o sistema de disolventes indicados y se trataron por ultrasonidos entre adiciones de partes alícuotas para contribuir a la disolución. Cuando la mezcla alcanzó la disolución completa, evaluada por observación visual, la solución se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. La solución filtrada se dejó evaporar a una temperatura elevada en un vial abierto. Los sólidos formados se aislaron y caracterizaron por XRPD como Forma B.

5.1.2.3 Conversión de suspensión

La Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, obtenida del modo descrito en este documento, se convirtió en Forma B por el método de suspenderla en cada uno de los disolventes siguientes: ácido acético, acetato de 1-butilo y nitrometano. En un experimento, el ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico se suspendió en un agitador orbital en acetato de 1-butilo (13 mL) a temperatura ambiente durante 3 días. Después de tres días, el disolvente se retiró por medio de una pipeta, se secó y se caracterizó por XRPD como Forma B (Tabla 5).

5.1.2.4 Conversión en agitador orbital

La Forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, obtenida del modo descrito en este documento, se convirtió en Forma B por calentamiento en un agitador orbital en 1-propanol (10 mL) a 60°C durante 1 día. La solución resultante se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm, con introducción en un vial limpio. Después de 1 día, se decantó el disolvente y se secó la muestra bajo nitrógeno. El análisis de XRPD como Forma B se ilustra en la Tabla 4.

5.1.2.5 Otros experimentos

Se suspendió ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico (20 mg, Forma B) en una mezcla de tetrahidrofurano/heptano 1/1 (2 mL) a temperatura ambiente durante 1 día. Después de 1 día, la suspensión se

se sembró con Forma A (10 mg) y Forma B (9 mg) y se continuó suspendiendo durante un día adicional, periodo tras el cual se agregó una cantidad adicional de Forma A (30 mg). Después de suspender la muestra durante un total de 7 días, se agregó una cantidad adicional de Forma A (30 mg) y se elevó la temperatura a 50°C. Los sólidos se recogieron después de suspender a 50°C durante un día. Los sólidos formados se aislaron y caracterizaron por XRPD como Forma B. El análisis de XRPD se ilustra en la Tabla 6.

Ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico (CANTIDAD NO MEDIDA; Forma B) se sometió a una prueba de estrés en 75% de humedad relativa a 40°C durante 6 días. Los sólidos formados se aislaron y caracterizaron por XRPD como Forma B. El análisis de XRPD se ilustra en la Tabla 7.

5.2 Procedimientos analíticos

Los siguientes métodos de análisis en estado sólido ofrecen ejemplos del modo en que se pueden caracterizar las formas sólidas de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico de la presente invención. Se emplearon los métodos específicos que se describen a continuación para obtener los datos de caracterización en estado sólido descritos en este documento.

5.2.1 Difracción de Rayos X de Muestras en Polvo (XRPD)

Algunos análisis de XRPD se llevaron a cabo usando un difractómetro de rayos X de muestras en polvo Shimadzu XRD-6000, aplicando radiación α de CuK. El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de foco fino largo. El voltaje y amperaje del tubo se fijaron en 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y dispersión se establecieron en 1° y la ranura de recepción se fijó en 0,15 mm. La radiación difractada se detectó mediante un detector de centelleo de NaI. Se utilizó un barrido continuo θ -2 θ a 3°/min (0,4 seg/etapas de 0,02°) desde 2,5 a 40° 2 θ . Para comprobar la alineación del instrumento se analizó un estándar de silicio. Se recogieron los datos y se analizaron usando XRD-6100/7000 v. 5.0. Las muestras se prepararon para análisis situándolas en el soporte de muestras.

Algunos análisis de XRPD se llevaron a cabo usando un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector CPS (sensible a la posición curva) con un rango de 2 θ de 120°. Los datos en tiempo real se recopilaron usando radiación $K\alpha$ de Cu con una resolución de 0,03° 2 θ . El voltaje y amperaje del tubo se fijaron en 40 kV y 30 mA, respectivamente. La ranura del monocromador se fijó en 5 mm por 160 μ m. El patrón se muestra desde 2,5 a 40° 2 θ . Se utilizó un soporte de muestras de aluminio con inserto de silicio /o/ Las muestras se prepararon para el análisis empaquetándolas 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 seg. La calibración del instrumento se llevó a cabo usando un estándar de referencia de silicio.

Algunos patrones XRPD se recogieron con un difractómetro Bruker D-8 Discover y un Sistema de Detección de Difracción General de Área Bruker (GADDS, v. 4.1.20). Se produjo un rayo incidente de radiación $K\alpha$ de Cu usando un tubo de enfoque fino (40 kV, 40 mA), un espejo Göbel y un colimador de doble perforación de 0,5 mm. Se empaquetó un espécimen de la muestra en un capilar y se fijó de manera segura a una etapa de traslación. Se utilizaron una cámara de vídeo y láser para posicionar el área de interés para intersectar el rayo incidente en la geometría de transmisión. Se barrió el rayo incidente para optimizar la estadística de orientación. Se usó un tope de rayo para minimizar la dispersión en el aire del rayo incidente en ángulos bajos. Los patrones de difracción se recogieron empleando un detector de área Hi-Star situado a 15 cm de la muestra y se procesaron usando GADDS. La intensidad de la imagen de GADDS del patrón de difracción se integró usando un tamaño de etapa de 0,04° 2 θ . Los patrones integrados muestran la intensidad de difracción como una función de 2 θ . Antes del análisis, se analizó un patrón de silicio para verificar la posición máxima de Si 111.

Algunos archivos de XRPD generados por los instrumentos de XRPD de Inel se convirtieron en archivos Shimadzu.raw usando File Monkey versión 3.0.4. El archivo Shimadzu.raw se procesó con el software Shimadzu XRD-6000 versión 2.6 para hallar automáticamente las posiciones máximas. "Posición máxima" significa la intensidad máxima de un perfil de intensidad en picos. En la mitad inferior de cada conjunto de parámetros de los datos se muestran los parámetros usados en la selección de picos. Se usaron los siguientes procesos con el algoritmo de la versión 2.6 de Shimadzu XRD-6000 "Proceso Básico":

- Se realizó un suavizado en todos los patrones.
- Se sustrajo el fondo para hallar la intensidad relativa neta de los picos.
- Se sustrajo un pico de la longitud de onda de Cu K alfa2 (1,5444 Å) del pico generado por el pico de Cu K alfa1 (1,5406 Å) al 50% de intensidad para todos los patrones.

5.2.2 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevó a cabo usando un calorímetro diferencial de barrido 2920 de TA Instruments. La muestra se depositó en una bandeja DSC de aluminio y se registró el peso con precisión. La

bandeja se cubrió con una tapa y, a continuación, se sometió a ondulación. La celda de muestra se equilibró a 25°C y se calentó bajo purga de nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, hasta una temperatura final de 350°C. Como estándar de calibración se usó el metal indio. Las temperaturas notificadas se hallan en la máxima de transición.

5.2.3 Análisis termogravimétrico (TGA)

- 5 Los análisis termogravimétricos (TG) se llevaron a cabo usando un dispositivo de análisis termogravimétrico 2950 de TA Instruments. Cada muestra se dispuso en una bandeja de muestras de aluminio que se introdujeron en el horno TG. El horno se equilibró, en primer lugar, a 35°C, a continuación se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, hasta una temperatura final de 350°C. Como estándares de calibración se usaron níquel y Alumel®.

5.2.4 Sorción/Desorción de Vapor Dinámica (DVS)

- 10 Los datos de sorción/desorción de humedad se recogieron en un dispositivo de Análisis de Sorción de Vapor VTI SGA-100. Los datos de sorción y desorción se recopilaron sobre un intervalo de 5% a 95% de humedad relativa (HR) a intervalos de HR de 10%, bajo purga de nitrógeno. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los criterios de equilibrio usados para el análisis fueron una variación de peso menor que 0,0100% en 5 minutos, con un tiempo de equilibrado máximo de 3 horas en el caso de no satisfacer el criterio de peso. Los datos no se corrigieron para el contenido inicial de humedad de las muestras. Como estándares de calibración se usaron NaCl y PVP.

5.2.5 Karl Fischer (KF)

- 20 El análisis colorimétrico de Karl Fischer (KF) para la determinación de agua se llevó a cabo usando un titulador Karl Fischer Mettler Toledo DL39. Se depositaron aproximadamente 21 mg de muestra en un recipiente de titulación KF que contenía Hydranal – Coloumat AD y se mezcló durante 42 a 50 segundos para asegurar la disolución. A continuación, se tituló la muestra por medio de un electrodo generador que produce yodo por oxidación electroquímica: $2I^- \Rightarrow I_2 + 2e^-$. Para garantizar la reproducibilidad, se obtuvieron tres replicados.

5.2.6 Microscopia de platina caliente (“hotstage”)

- 25 La microscopia de platina caliente se llevó a cabo usando una platina caliente Linkam FTIR 600 con un controlador TMS93 montado sobre un microscopio Leica DM LP equipado con una cámara de color Spot Insight para la adquisición de imágenes. Las imágenes se adquieren usando el software Spot Advanced, versión 4.5.9, preparado con fecha 9 de junio de 2005, a menos que se indique lo contrario. La cámara se equilibró en blanco antes de usarla. Las muestras se observaron y fueron adquiridas usando un objetivo de larga distancia de trabajo 20 x 0,40 N.A., con nicoles cruzados y compensador rojo de primer orden. Las muestras se depositaron sobre un cubreobjetos. Seguidamente, se dispuso otro cubre sobre la muestra. Se observó visualmente la muestra mientras se calentó la platina. La platina caliente se calibró usando estándares de puntos de fusión de la USP.

5.2.7 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C de Estado Sólido, con Giro en el Ángulo Mágico y Polarización Cruzada (^{13}C CP/MAS ssNMR)

- 35 Las muestras se prepararon para la espectroscopia de RMN de estado sólido por empaquetamiento en rotores de zirconia tipo PENCIL de 4 mm. Los barridos se recogieron a temperatura ambiente con un retraso de relajación de 120,000 seg, un ancho de pulso de 2,2 μ s (90,0 grados), un tiempo de adquisición de 0,030 s y un ancho de espectro de 44994,4 Hz (447,520 ppm). Se recopiló un total de 100 barridos. La polarización cruzada se obtuvo usando ^{13}C como el núcleo observado y 1H como núcleo desacoplado con un tiempo de contacto de 10,0 ms. Se utilizó una velocidad de giro en el ángulo mágico de 12.000 Hz. Los espectros se calibran externamente con referencia a glicina a 176,5 ppm.

40 5.2.8 Difracción de Rayos X de Cristal Único

Preparación de muestras

Los cristales que se usaron para la determinación de la estructura de la Forma A se prepararon por sublimación de la Forma A. Los cristales se retiraron del criostato tipo “dedo frío” después de haber calentado la muestra a entre 155 y 206°C durante aproximadamente 90 min. (Tabla 3, Experimental).

45 Recogida de Datos

- 50 Una aguja incolora de $C_{15}H_9FN_2O_3$ con dimensiones aproximadas de 0,44 x 0,13 x 0,03 mm se montó sobre una fibra de vidrio con una orientación aleatoria. El examen preliminar y la recogida de datos se llevaron a cabo con radiación K_{α} de Mo ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) en un difractómetro Nonius KappaCCD. Los refinamientos se efectuaron en un ordenador personal LINUX usando el programa SHELX97 (Sheldrick, G. M. SHELX97, *A Program for Crystal Structure Refinement*, Universidad de Gotinga, Alemania, 1997).

Las constantes de celda y una matriz de orientación para la recogida de datos se obtuvieron por refinamiento de mínimos cuadrados, usando los ángulos de ajuste de 13.862 reflexiones en el intervalo de $2^\circ < \theta < 24^\circ$. La

5 mosaicidad refinada de DENZO/SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307) fue de 0,33°, lo que indicó un cristal de buena calidad. El grupo espacial se determinó por el programa XPREP (Bruker, XPREP in SHELXTL v. 6.12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, EE.UU., 2002). Sobre la base de la presencia sistemática de las siguientes condiciones: $h0l$ $h + l = 2n$; $0k0$ $k=2n$, y a partir del subsiguiente refinamiento de mínimos cuadrados, se determinó que el grupo espacial fue $P_{21/n}$ (N° 14).

Los datos se recopilaron hasta un valor 2θ máximo de 2.469°, a una temperatura de 150 ± 1 K.

Reducción de datos

10 Los marcos se integraron con DENZO-SMN (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307). Se recogió un total de 13.862 reflexiones, de las cuales 3.201 fueron únicas. Se aplicaron a los datos las correcciones de Lorentz y de polarización. El coeficiente de absorción lineal es $0,110 \text{ mm}^{-1}$ para la radiación $K\alpha$ de Mo. Se aplicó una corrección de absorción empírica usando SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307). Los coeficientes de transmisión estuvieron en el intervalo de 0,951 a 0,997. Se aplicó una corrección de extinción secundaria (Sheldrick, G. M. SHELX97, *A Program for Crystal Structure Refinement*, Universidad de Gotinga, Alemania, 1997). El coeficiente final, refinado en mínimos cuadrados, fue de 0,0046 (en unidades absolutas). Se promediaron las intensidades de las reflexiones equivalentes. El factor de acuerdo para la obtención del promedio fue de 10,1% basado en la intensidad.

Solución y refinamiento de estructuras

20 La estructura se resolvió por métodos directos, usando SIR2004 (Burla, M.C., et al., *J. Appl. Cryst.* 2005, 38, 381). Los átomos remanentes se localizaron en síntesis de Fourier de diferencia subsiguientes. En el refinamiento se incluyeron los átomos de hidrógeno, pero se restringió su acceso al átomo al que están unidos. La estructura se refinó en mínimos cuadrados de la matriz completa minimizando la función:

$$\sum w \left(|F_o|^2 - |F_c|^2 \right)^2$$

El peso w se define como $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0975P)^2 + (0,0000P)]$, en donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

25 Los factores de dispersión se tomaron de "Tablas Internacionales para Cristalografía" (*International Tables for Crystallography*, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Países Bajos, 1992, Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4). De las 3.201 reflexiones usadas en los refinamientos, se utilizaron solamente las reflexiones con $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ para calcular R . En el cálculo se usó un total de 2.010 reflexiones. El ciclo final de refinamiento incluyó 382 parámetros variables y convergió (la mayor desviación de parámetros fue $<0,01$ veces su desviación estándar estimada) con los factores de acuerdo no ponderados y ponderados de:

$$30 \quad R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.062$$

$$R_w = \sqrt{\left(\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w (F_o^2)^2 \right)} = 0.152$$

La desviación estándar de una observación de peso unitario fue de 1,01. El pico más alto en la diferencia final de Fourier tuvo una altura de $0,64 \text{ e}/\text{Å}^3$. El pico negativo mínimo tuvo una altura de $-0,33 \text{ e}/\text{Å}^3$.

Patrón Calculado de Difracción de Rayos X de una Muestra en Polvo (XRPD)

35 Se generó un patrón calculado de XRPD para la radiación de Cu usando PowderCell 2.3 (PowderCell para Windows Versión 2.3 Kraus, W.; Nolze, G. Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlín, Alemania, UE, 1999) y las coordenadas atómicas, grupo espacial y los parámetros de la celda unitaria de los datos de cristal único.

Diagramas ORTEP y de Empaquetamiento

40 El diagrama ORTEP se preparó usando ORTEP III (Johnson, C. K. ORTEP III, Informe ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, TN, EE.UU. 1996, y OPTeP-3 para Windows V1.05., Farrugia, L.J., *J. Appl. Cryst.* 1997, 30, 565). Los átomos se representan por elipsoides térmicos anisotrópicos de 50% de probabilidad. Los diagramas de empaquetamiento se prepararon usando el modelamiento de CAMERON (Watkin, D. J. et al., CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, Universidad de Oxford, Oxford, 1996).

Resultados y Discusión

45 Los parámetros de celda monocíclica y el volumen calculado de la Forma A son: $a = 24,2240(10) \text{ Å}$, $b = 3,74640(10) \text{ Å}$, $c = 27,4678(13) \text{ Å}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 92,9938(15)^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 2489,38(17) \text{ Å}^3$. El peso molecular es de $284,25 \text{ g/mol}^{-1}$ y $Z = 8$ (en donde Z es el número de moléculas de medicamento por unidad asimétrica), que da como resultado una densidad calculada (d_{calc} , g cm^{-3}) de $1,517 \text{ g cm}^{-3}$ para esta estructura cristalina. Se determinó que el

ES 2 655 338 T3

grupo espacial fue $P2_1/n$ (Nº 14), que es un grupo espacial aquiral. Se ofrece un resumen de los parámetros recopilados de datos de cristal y datos cristalográficos de la forma siguiente:

fórmula	$C_{15}H_9FN_2O_3$
peso de la fórmula	284,25
grupo espacial	$P 1 21/n1$ (No. 14)
a , Å	24,2240(10)
b , Å	3,74640(10)
c , Å	27,4678(13)
β , grados	92,9938(15)
V , Å ³	2489,38(17)
Z	8
d_{calc} , g cm ⁻³	1,517
dimensiones del cristal, mm	0,44x0,13x0,03
temperatura, K	150.
radiación (longitud de onda, Å)	Mo K _a (0,71073)
monocromador	grafito
coeficiente absoluto lineal, mm ⁻¹	0,110
aplicación de la corrección de absorción	empírica
factores de transmisión: min, max	0,951 a 0,997
difractómetro	Nonius KappaCCD
intervalo h, k, l	0 a 28 0 a 4 -32 a 32
intervalo 2θ , grados	4,45-49,38
mosaicidad, grados	0,33
programas usados	SHELXTL
F_{000}	1168,0
pesaje	
	$1/[s^2(F_o^2)+(0,0975P)^2+0,0000P]$ donde $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
datos recopilados	13.862

datos únicos	3.201
R_{int}	0,101
datos usados en el refinamiento	3.201
corte usado en los cálculos del factor R	$F_o^2 > 2,0s(F_o^2)$
datos con $I > 2,0s(I)$	2.010
coeficiente de extinción refinado	0,0046
número de variables	382
desviación máxima/DEE en el ciclo final	0,00
$R(F_o)$	0,062
$R_w(F_o^2)$	0,152
calidad de ajuste	1,006

La calidad de la estructura obtenida es alta a moderada, tal como lo indica el valor R de 0,062 (6,2%). Por lo general, se mencionan los valores R en el intervalo de 0,02 a 0,06 como las estructuras determinadas de manera más fiable. Aunque la calidad de la estructura cristalina se encuentra ligeramente fuera del intervalo aceptado para las estructuras determinadas de manera más fiable, los datos son de la calidad suficiente para garantizar que la localización de las posiciones atómicas en la estructura molecular es correcta.

En la Fig. 11 se muestra un dibujo ORTEP de la Forma A. La unidad asimétrica que se muestra contiene un dímero de dos moléculas dispuestas para formar un posible puente de hidrógeno a través de los grupos de ácido carboxílico adyacentes. Dado que los protones ácidos no se localizaron a partir de mapa de Fourier, se supone que las moléculas son neutras. En la Fig. 9 se muestra un diagrama de empaquetamiento de la Forma A, visto a lo largo del eje cristalográfico b.

El patrón XRPD simulado que se muestra en la Fig. 10 se generó a partir de los datos de cristal único y concuerda correctamente con el patrón XRPD experimental de la Forma A (véase, por ejemplo, la Fig. 1). Las diferencias de intensidades pueden surgir de la orientación preferida. Orientación preferida es la tendencia de los cristales, habitualmente placas o agujas, a alinearse con un determinado grado de orden. La orientación preferida puede afectar a las intensidades de los picos, pero no a las posiciones de éstos, en los patrones XRPD. Es posible que se produzcan ligeras desviaciones en la localización de los picos debidas al hecho de que el patrón de polvo experimental se recogió a temperatura ambiente y que los datos de cristal único se recogieron a 150 K. En el análisis de cristal único se usan temperaturas bajas para mejorar la calidad de la estructura.

La Tabla 1 muestra las coordenadas atómicas fraccionales para la unidad asimétrica de la Forma A

Tabla 1: Parámetros posicionales y sus desviaciones estándar estimadas para la Forma A

Átomo	x	y	z	U(Å ²)
F(122)	0,43198(12)	0,7655(8)	-0,17546(10)	0,0487(10)
F(222)	-0,20343(15)	0,7129(10)	0,06378(14)	0,0781(14)
O(13)	0,42977(13)	0,4875(8)	-0,08927(11)	0,0324(10)
O(23)	-0,12941(13)	0,4507(9)	0,12653(12)	0,0402(10)
O(151)	0,25519(13)	0,4795(9)	0,10765(12)	0,0382(10)

ES 2 655 338 T3

<u>Átomo</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(Å²)</u>
O(152)	0,29215(13)	0,2155(9)	0,17515(12)	0,0403(10)
O(251)	0,16226(13)	0,4813(9)	0,15012(12)	0,0385(10)
O(252)	0,19645(13)	0,1939(9)	0,21659(12)	0,0393(10)
N(11)	0,35817(15)	0,5856(9)	-0,04386(14)	0,0279(10)
N(14)	0,44373(16)	0,3409(10)	-0,04263(14)	0,0327(12)
N(21)	-0,04134(16)	0,5165(9)	0,11065(14)	0,0305(12)
N(24)	-0,09772(17)	0,3201(11)	0,16787(15)	0,0388(14)
C(12)	0,37827(18)	0,6256(11)	-0,08637(17)	0,0266(14)
C(15)	0,40019(19)	0,4091(11)	-0,01823(17)	0,0261(14)
C(22)	-0,0926(2)	0,5601(12)	0,09502(18)	0,0319(15)
C(25)	-0,0471(2)	0,3690(11)	0,15580(17)	0,0302(15)
C(121)	0,35225(19)	0,7961(11)	-0,12930(17)	0,0291(14)
C(122)	0,3784(2)	0,8567(12)	-0,17244(18)	0,0345(15)
C(123)	0,3519(2)	1,0117(12)	-0,21257(19)	0,0407(17)
C(124)	0,2973(2)	1,1101(13)	-0,21014(19)	0,0416(17)
C(125)	0,2694(2)	1,0543(12)	-0,1677(2)	0,0409(17)
C(126)	0,2966(2)	0,8996(12)	-0,12784(18)	0,0349(15)
C(151)	0,39702(19)	0,3013(11)	0,03319(16)	0,0260(14)
C(152)	0,34897(19)	0,3623(11)	0,05704(16)	0,0261(15)
C(153)	0,34631(18)	0,2594(11)	0,10554(16)	0,0253(14)
C(154)	0,39150(19)	0,0970(11)	0,13029(17)	0,0279(14)
C(155)	0,43977(19)	0,0412(11)	0,10614(17)	0,0291(15)
C(156)	0,44250(19)	0,1421(11)	0,05765(17)	0,0292(15)
C(157)	0,2955(2)	0,3188(12)	0,13209(18)	0,0312(15)
C(221)	-0,1109(2)	0,7083(12)	0,04727(19)	0,0388(17)
C(222)	-0,1643(3)	0,7823(15)	0,0331(2)	0,053(2)
C(223)	-0,1825(3)	0,9272(15)	-0,0122(3)	0,064(2)
C(224)	-0,1415(4)	0,9930(16)	-0,0433(3)	0,068(3)

ES 2 655 338 T3

<u>Átomo</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(Å²)</u>
C(225)	-0,0870(3)	0,9202(15)	-0,0316(2)	0,066(2)
C(226)	-0,0678(3)	0,7766(12)	0,01365(17)	0,0543(19)
C(251)	0,00110(19)	0,2695(11)	0,18877(17)	0,0300(15)
C(252)	0,05426(19)	0,3352(11)	0,17481(17)	0,0289(15)
C(253)	0,09949(19)	0,2449(11)	0,20524(17)	0,0277(15)
C(254)	0,0919(2)	0,0940(11)	0,25087(17)	0,0296(15)
C(255)	0,0389(2)	0,0335(11)	0,26491(17)	0,0300(15)
C(256)	-0,0064(2)	0,1185(12)	0,23430(17)	0,0322(15)
C(257)	0,1559(2)	0,3165(12)	0,18902(17)	0,0305(15)
H(123)	0,371	1,050	-0,241	0,048
H(124)	0,278	1,217	-0,238	0,050
H(125)	0,232	1,123	-0,166	0,049
H(126)	0,278	0,862	-0,099	0,042
H(151)	0,227	0,491	0,125	0,057
H(152)	0,318	0,473	0,041	0,031
H(154)	0,389	0,025	0,163	0,033
H(155)	0,471	-0,066	0,123	0,035
H(156)	0,475	0,103	0,041	0,035
H(223)	-0,220	0,975	-0,020	0,077
H(224)	-0,151	1,094	-0,074	0,082
H(225)	-0,061	0,969	-0,055	0,080
H(226)	-0,030	0,729	0,021	0,065
H(252)	0,226	0,213	0,202	0,059
H(254)	0,123	0,034	0,272	0,035
H(255)	0,033	-0,068	0,296	0,036
H(256)	-0,043	0,074	0,244	0,039
H(25A)	0,060	0,443	0,144	0,035

$$U_{eq} = (1/3)\sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

ES 2 655 338 T3

Átomo x y z U(Å²)

Los átomos de hidrógeno están incluidos en los factores del cálculo de estructura, pero no están refinados.

Tabla 2: Posiciones de los picos de la Forma A a partir del patrón XRPD calculado, generado en base a los datos de cristal único

Posición (°2θ) ^a	espaciado d	I/I ₀ ^c
4,74	18,63	3,24
4,99	17,69	20,99
6,44	13,72	4,46
7,30	12,10	6,46
10,15	8,70	32,47
10,51	8,41	1,90
11,27	7,85	6,14
11,59	7,63	13,97
12,90	6,86	15,05
14,25	6,21	100,00
14,50	6,10	8,25
14,64	6,05	75,70
15,17	5,84	65,12
15,69	5,64	47,56
16,31	5,43	8,61
16,37	5,41	8,11
16,74	5,29	14,82
18,44	4,81	2,04
18,78	4,72	3,13
19,04	4,66	4,05
19,07	4,65	3,81
19,40	4,57	2,85

ES 2 655 338 T3

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I/I ₀ ^c
20,03	4,43	11,28
20,06	4,42	5,41
20,30	4,37	1,92
20,39	4,35	10,87
21,11	4,20	21,30
21,20	4,19	7,07
22,03	4,03	4,07
22,64	3,92	4,72
23,16	3,84	4,71
23,86	3,73	2,64
23,95	3,71	9,76
24,21	3,67	12,14
24,27	3,67	32,98
24,61	3,61	61,89
24,84	3,58	3,05
24,86	3,58	8,00
24,94	3,57	7,15
25,00	3,56	2,17
25,02	3,56	2,09
25,13	3,54	10,36
25,61	3,48	1,67
25,79	3,45	3,04
25,87	3,44	25,14
26,02	3,42	15,19
26,20	3,40	3,41
26,48	3,36	10,64

ES 2 655 338 T3

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I/I ₀ ^c
26,87	3,31	3,11
26,87	3,32	5,65
27,08	3,29	5,60
27,10	3,29	33,71
27,16	3,28	93,68
27,26	3,27	82,52
27,45	3,25	4,42
27,92	3,19	5,61
28,05	3,18	3,96
28,20	3,16	59,41
28,28	3,15	3,04
28,53	3,13	6,29
28,83	3,09	13,36
28,93	3,08	15,74
28,96	3,08	6,42
29,05	3,07	3,93
29,18	3,06	2,42
29,24	3,05	2,10
29,42	3,03	2,64
29,52	3,02	2,19
29,57	3,02	15,65
29,94	2,98	2,66
30,00	2,98	4,98
30,43	2,94	1,68
30,58	2,92	1,21
30,79	2,90	1,79

ES 2 655 338 T3

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I/I ₀ ^c
30,93	2,89	1,07
31,07	2,88	3,23
31,18	2,87	7,65
31,42	2,84	2,68
31,97	2,80	2,16
32,46	2,76	1,99
32,65	2,74	1,23
32,88	2,72	1,02
33,13	2,70	2,89
33,17	2,70	4,30
33,40	2,68	2,97
33,64	2,66	2,39
33,90	2,64	1,46
34,25	2,62	2,54
34,74	2,58	1,40
35,18	2,55	1,60
35,59	2,52	1,21
35,96	2,50	1,50
36,64	2,45	7,44
a. I/I ₀ = intensidad relativa		
b. No se muestran los picos con I/I ₀ = intensidad relativa menor que 1 y posiciones de pico mayores de 36,6 $^{\circ}2\theta$		

Tabla 3: Posiciones de los picos del patrón XRPD experimental de la Forma A

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
4,96	17,79	59	4
6,39	13,83	52	4

ES 2 655 338 T3

Posición (°2θ) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
10,10	8,75	417	31
11,54	7,66	144	11
12,62	7,01	101	7
12,81	6,91	341	25
13,92	6,36	197	14
14,16	6,25	737	54
14,55	6,08	621	46
14,88	5,95	379	28
15,07	5,87	1364	100
15,58	5,68	223	16
16,27	5,44	288	21
16,61	5,33	405	30
18,74	4,73	52	4
18,94	4,68	84	6
19,28	4,60	115	8
19,94	4,45	248	18
20,27	4,38	240	18
20,74	4,28	131	10
20,97	4,23	602	44
21,22	4,18	126	9
21,93	4,05	44	3
22,58	3,93	60	4
22,80	3,90	88	6
23,00	3,86	146	11
23,79	3,74	173	13
24,14	3,68	161	12

ES 2 655 338 T3

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
24,46	3,64	61	4
25,44	3,50	104	8
25,64	3,47	87	6
26,07	3,42	111	8
26,34	3,38	100	7
26,74	3,33	559	41
27,06	3,29	55	4
27,79	3,21	173	13
28,42	3,14	154	11
29,09	3,07	63	5
30,48	2,93	55	4

a. I/I₀ = intensidad relativa

b. **Negrita** indica el conjunto característico de picos (ausencia de picos en 0,2 $^{\circ}2\theta$ en relación con los archivos PTC 124 de Forma B 169490, 172972, 172173, 170901, 169284 y 168717).

Tabla 4. Posiciones de los picos del patrón XRPD de la Forma B (archivo 169490)

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
6,14	14,38	73	7
6,39	13,82	386	35
6,96	12,70	57	5
7,92	11,16	171	15
10,78	8,20	163	15
12,44	7,11	66	6
12,61	7,01	163	15
12,88	6,87	41	4
13,52	6,54	261	23
13,78	6,42	351	31

ES 2 655 338 T3

Posición (°2θ) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
13,97	6,33	1115	100
14,30	6,19	35	3
15,46	5,73	46	4
15,68	5,65	227	20
15,89	5,57	754	68
16,33	5,42	204	18
16,76	5,29	105	9
17,03	5,20	485	43
20,10	4,41	603	54
21,03	4,22	110	10
23,34	3,81	42	4
23,86	3,73	199	18
24,18	3,68	294	26
24,42	3,64	120	11
24,64	3,61	49	4
26,62	3,35	121	11
26,96	3,30	134	12
27,29	3,27	949	85
27,64	3,22	155	14
27,96	3,19	93	8
28,81	3,10	101	9
31,05	2,88	55	5
32,38	2,76	43	4
32,58	2,75	39	3
36,23	2,48	89	8
37,81	2,38	38	3

ES 2 655 338 T3

Posición (°2θ) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
38,28	2,35	53	5
38,44	2,34	83	7
39,16	2,30	45	4
a. I/I ₀ = intensidad relativa.			
b. Negrita indica el conjunto característico de picos en comparación con la Forma A.			

Tabla 5. Posiciones de los picos del patrón XRPD de la Forma B (desplazado 1) (archivo 168717)

Posición (°2θ) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
6,42	13,75	214	34
7,00	12,63	23	4
7,89	11,20	98	15
10,85	8,15	97	15
12,61	7,01	117	18
12,92	6,85	29	5
13,47	6,57	208	33
13,97	6,33	558	88
15,81	5,60	635	100
16,45	5,38	143	23
17,12	5,18	320	50
20,05	4,42	544	86
21,05	4,22	66	10
23,92	3,72	110	17
24,28	3,66	21	3
27,00	3,30	48	8
27,39	3,25	126	20
27,84	3,20	32	5

ES 2 655 338 T3

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
28,04	3,18	68	11
28,94	3,08	90	14
31,10	2,87	35	6
32,58	2,75	42	7
36,11	2,49	89	14
37,71	2,38	19	3
38,15	2,36	20	3
38,61	2,33	52	8

a. I/I₀ = intensidad relativa

b. **Negrita** indica el conjunto característico de picos, en comparación con la Forma A.

Tabla 6. Posiciones de los picos del patrón XRPD de la Forma B (desplazado 2) (archivo 172972)

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
6,10	14,48	155	3
6,38	13,84	1068	23
6,54	13,50	1371	29
7,10	12,44	270	6
8,02	11,02	653	14
10,91	8,11	376	8
12,71	6,96	195	4
13,50	6,55	601	13
13,62	6,50	404	9
13,86	6,38	702	15
14,10	6,27	4633	99
15,56	5,69	158	3
15,70	5,64	402	9

ES 2 655 338 T3

Posición (°2θ) ^a	espaciado d	I	I/I _o ^c
15,91	5,57	3422	73
16,55	5,35	673	14
16,96	5,22	283	6
17,22	5,15	1639	35
17,50	5,06	150	3
19,82	4,48	242	5
20,08	4,42	1950	42
20,34	4,36	209	4
21,15	4,20	718	15
23,78	3,74	208	4
23,93	3,72	508	11
24,38	3,65	412	9
24,56	3,62	184	4
26,88	3,31	198	4
27,16	3,28	219	5
27,48	3,24	4657	100
27,88	3,20	231	5
28,04	3,18	183	4
28,78	3,10	353	8
29,02	3,07	948	20
32,71	2,74	233	5
36,01	2,49	639	14
38,10	2,36	253	5
38,56	2,33	216	5
39,38	2,29	179	4
a. I/I _o = intensidad relativa.			

ES 2 655 338 T3

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I _o ^c
b. Negrita indica el conjunto característico de picos, en comparación con la Forma A.			

Tabla 7. Posiciones de los picos del patrón XRPD de la Forma B (desplazado 3) (archivo 172173)

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I _o ^c
1,79	49,38	398	3
2,30	38,42	1002	9
2,57	34,38	1008	9
2,78	31,78	974	8
3,29	26,85	786	7
3,59	24,61	739	6
3,89	22,71	634	5
4,07	21,71	617	5
4,34	20,35	553	5
4,49	19,67	476	4
4,76	18,56	415	4
5,06	17,46	347	3
6,47	13,66	9496	82
6,91	12,79	1606	14
7,96	11,09	2771	24
10,89	8,12	3389	29
12,87	6,87	2022	18
13,58	6,52	381	3
13,99	6,32	4752	41
15,97	5,55	1724	15
16,48	5,38	752	7
17,10	5,18	1790	16

ES 2 655 338 T3

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
20,00	4,44	505	4
20,36	4,36	1069	9
21,04	4,22	501	4
23,40	3,80	906	8
24,29	3,66	6591	57
24,89	3,57	522	5
26,87	3,32	1823	16
27,49	3,24	11543	100
27,80	3,21	1924	17
28,07	3,18	353	3
29,08	3,07	434	4
38,61	2,33	376	3
a. I/I ₀ = intensidad relativa.			
b. Negrita indica el conjunto característico de picos, en comparación con la Forma A.			

Tabla 8. Posiciones de los picos del patrón XRPD de la Forma B (PO) (archivo 170901)

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
6,22	14,20	356	8
6,51	13,57	1332	30
7,13	12,39	171	4
8,17	10,81	727	17
10,91	8,11	484	11
12,87	6,87	355	8
13,80	6,41	930	21
14,12	6,27	4251	97
14,28	6,20	2569	59

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
15,78	5,61	172	4
16,23	5,46	4368	100
16,54	5,36	684	16
17,15	5,17	1377	32
20,33	4,36	1057	24
21,22	4,18	475	11
21,36	4,16	290	7
23,94	3,71	578	13
24,30	3,66	201	5
27,30	3,26	217	5
27,58	3,23	303	7
28,00	3,18	262	6
28,74	3,10	239	5
28,96	3,08	327	7
32,70	2,74	224	5
36,74	2,44	265	6
38,18	2,36	175	4
38,38	2,34	227	5
38,52	2,34	160	4
39,31	2,29	142	3

a. I/I₀ = intensidad relativa.

b. **Negrita** indica el conjunto característico de picos, en comparación con la Forma A.

Tabla 9. Posiciones de los picos del patrón XRPD desplazado de la Forma B (archivo 169284)

Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
6,04	14,62	102	5

ES 2 655 338 T3

Posición (°2θ) ^a	espaciado d	I	I/Io ^c
6,49	13,61	2151	100
7,91	11,17	240	11
10,92	8,10	252	12
12,61	7,01	304	14
12,92	6,85	263	12
13,10	6,75	71	3
13,42	6,59	103	5
13,82	6,40	177	8
13,99	6,32	565	26
15,40	5,75	99	5
15,76	5,62	1580	73
16,51	5,37	516	24
17,15	5,17	334	16
19,92	4,45	606	28
20,04	4,43	624	29
21,01	4,23	101	5
23,92	3,72	80	4
24,28	3,66	285	13
24,48	3,63	81	4
26,77	3,33	161	7
27,14	3,28	259	12
27,40	3,25	1413	66
27,74	3,21	175	8
28,09	3,17	122	6
28,82	3,10	165	8
28,99	3,08	488	23

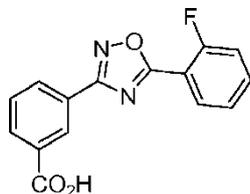
Posición ($^{\circ}2\theta$) ^a	espaciado d	I	I/I ₀ ^c
31,03	2,88	118	5
32,58	2,75	271	13
35,64	2,52	155	7
35,85	2,50	329	15
37,48	2,40	72	3
37,66	2,39	89	4
38,62	2,33	84	4

a. I/I₀ = intensidad relativa.

b. **Negrita** indica el conjunto característico de picos, en comparación con la Forma A.

También se describen en la presente memoria, los siguientes aspectos:

1. Una forma cristalina del compuesto de fórmula (I):



(I)

- 5
2. Una forma cristalina del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico
3. La forma cristalina del aspecto 1 o 2, que tiene los siguientes parámetros de celda unitaria cuando se mide a 150 K: a = 24,220 Å; b = 3,74640 Å; c = 27,4678 Å; $\alpha = 90^{\circ}$; $\beta = 92,9938^{\circ}$; $\gamma = 90^{\circ}$; V = 2489,38(17) Å³; Z = 8; la densidad calculada (d_{calc.}, g cm⁻³) es de 1,517 g cm⁻³; y el grupo espacial es P2₁/n (no. 14).
- 10 4. La forma cristalina del aspecto 1 o 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación K α de Cu, seleccionada del grupo que consiste en las posiciones indicadas en la tabla 3.
- 15 5. La forma cristalina del aspecto 1 o 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos una posición de pico ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación K α de Cu, seleccionada del grupo que consiste en 10,10, 11,54, 14,55, 14,88 y 15,07.
6. La forma cristalina del aspecto 3 o 4, que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un proceso endotérmico con una temperatura máxima a aproximadamente 244°C.
- 20 7. La forma cristalina del aspecto 3 o 4, que tiene un termograma de análisis termogravimétrico que presenta una pérdida de masa menor que aproximadamente 1% de la masa total de la muestra tras calentar desde aproximadamente 33°C a aproximadamente 205°C.
8. La forma cristalina del aspecto 3, que es sustancialmente no higroscópica.
9. Una forma cristalina del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico que comprende cristales en forma A caracterizados por al menos uno de los siguientes:

- (a) parámetros de celda unitaria cuando se mide a 150 K: $a = 24,220 \text{ \AA}$; $b = 3,74640 \text{ \AA}$; $c = 27,4678 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 92,9938^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 2489,38(17) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; la densidad calculada (d_{calc} , g cm^{-3}) es de $1,517 \text{ g cm}^{-3}$, y el grupo espacial es $P2_1/n$ (no. 14).
- 5 (b) un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico ($2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu, seleccionada del grupo que consiste en las posiciones indicadas en la tabla 3.
- (c) un termograma de análisis termogravimétrico que presenta una pérdida de masa menor que aproximadamente 1% de la masa total de la muestra tras calentar desde aproximadamente 33°C a aproximadamente 205°C .
- 10 (d) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un proceso endotérmico con una temperatura máxima a aproximadamente 244°C ; y
- (e) coordenadas atómica fraccionadas aproximadamente igual a las coordenadas expresadas en la tabla 1.
10. Una forma cristalina del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico que comprende cristales en forma B caracterizados por al menos uno de los siguientes:
- 15 (a) un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico ($2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu, seleccionada del grupo que consiste en las posiciones indicadas en la tabla 4.
- (b) un termograma de análisis termogravimétrico que presenta una pérdida de masa menor que aproximadamente 5% de la masa total de la muestra tras calentar desde aproximadamente 25°C a aproximadamente 165°C .
- 20 (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un proceso endotérmico con una temperatura máxima a aproximadamente 243°C .
11. La forma cristalina del aspecto 10, que tiene disolvente en la red cristalina.
12. La forma cristalina del aspecto 10, que tiene agua en la red cristalina.
13. La forma cristalina del aspecto 12, que tiene aproximadamente 1 equivalente molar de agua en la red cristalina por mol de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.
- 25 14. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende cristales en forma A de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico caracterizado por al menos uno de los siguientes:
- (a) parámetros de celda unitaria cuando se mide a 150 K: $a = 24,220 \text{ \AA}$; $b = 3,74640 \text{ \AA}$; $c = 27,4678 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 92,9938^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 2489,38(17) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; la densidad calculada (d_{calc} , g cm^{-3}) es de $1,517 \text{ g cm}^{-3}$, y el grupo espacial es $P2_1/n$ (no. 14).
- 30 (b) un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico ($2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu, seleccionada del grupo que consiste en las posiciones indicadas en la tabla 3.
- (c) un termograma de análisis termogravimétrico que presenta una pérdida de masa menor que aproximadamente 1% de la masa total de la muestra tras calentar desde aproximadamente 33°C a aproximadamente 205°C .
- 35 (d) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un proceso endotérmico con una temperatura máxima a aproximadamente 244°C ; y
- (e) coordenadas atómica fraccionadas aproximadamente igual a las coordenadas expresadas en la tabla 1.
15. La forma de dosificación farmacéutica del aspecto 14, donde dicha forma es una forma de dosificación oral.
- 40 16. La forma cristalina del aspecto 14 que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos una posición de pico ($2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu, seleccionada del grupo que consiste en 10,10, 11,54, 14,55, 14,88 y 15,07.
- 45 17. Un método para modular la degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones terminadoras de la traducción o sin sentido en una célula, que comprende poner en contacto una célula que presenta degradación prematura del ARNm mediada por mutaciones terminadoras de la traducción o sin sentido, con una cantidad eficaz de cristales en forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico, caracterizado por al menos uno de los siguientes:

- (a) parámetros de celda unitaria cuando se mide a 150 K: $a = 24,220 \text{ \AA}$; $b = 3,74640 \text{ \AA}$; $c = 27,4678 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 92,9938^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 2489,38(17) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; la densidad calculada (d_{calc} , g cm^{-3}) es de $1,517 \text{ g cm}^{-3}$, y el grupo espacial es $P2_1/n$ (no. 14).
- 5 (b) un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico ($2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu, seleccionada del grupo que consiste en las posiciones indicadas en la tabla 3.
- (c) un termograma de análisis termogravimétrico que presenta una pérdida de masa menor que aproximadamente 1% de la masa total de la muestra tras calentar desde aproximadamente 33°C a aproximadamente 205°C .
- 10 (d) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un proceso endotérmico con una temperatura máxima a aproximadamente 244°C ; y
- (e) coordenadas atómica fraccionadas aproximadamente igual a las coordenadas expresadas en la tabla 1.
18. La forma cristalina del aspecto 17, que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos una posición de pico ($2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu, seleccionada del grupo que consiste en 10,10, 11,54, 14,55, 14,88 y 15,07.
- 15 19. Una forma cristalina del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico que comprende cristales en forma A, que presentan un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo sustancialmente el mismo que el mostrado en la figura 1.
- 20 20. Una forma cristalina del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico que comprende cristales en forma B, que presentan un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo sustancialmente el mismo que el mostrado en la figura 5.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar cristales en forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico caracterizado por:

5 un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu, seleccionadas del grupo que consiste en 4,96, 6,39, 10,10, 11,54, 12,62, 12,81, 13,92, 14,16, 14,55, 14,88, 15,07, 15,58, 16,27, 16,61, 18,74, 18,94, 19,28, 19,94, 20,27, 20,74, 20,97, 21,22, 21,93, 22,58, 22,80, 23,00, 23,79, 24,14, 24,46, 25,44, 25,64, 26,07, 26,34, 26,74, 27,06, 27,79, 28,42, 29,09, 30,48;

donde el procedimiento comprende:

- 10 (1) exponer un cristal en forma B a una humedad relativa de 79% a 60 °C; o
- (2) moler un cristal en forma B a temperatura ambiente o por debajo de la ambiente; o
- (3) poner en suspensión un cristal en forma B en metil isobutil cetona o en una mezcla 1:1 de dioxano y agua; o
- (4) sublimar o calentar un cristal en forma B;

15 donde el cristal en forma B de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo representativo como se proporciona en la figura 5.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el cristal en forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu, seleccionadas del grupo que consiste en 6,14, 6,39, 6,96, 7,92, 10,78, 12,44, 12,61, 12,88, 13,52, 13,78, 13,97, 14,30, 15,46, 15,68, 15,89, 16,33, 16,76, 17,03, 20,10, 21,03, 23,34, 23,86, 24,18, 24,42, 24,64, 26,62, 26,96, 27,29, 27,64, 27,96, 28,81, 31,05, 32,38, 32,58, 36,23, 37,81, 38,28, 38,44, 39,16; o

25 donde el cristal en forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico (desplazado 1) ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu: 6,42, 7,00, 7,89, 10,85, 12,61, 12,92, 13,47, 13,97, 15,81, 16,45, 17,12, 20,05, 21,05, 23,92, 24,28, 27,00, 27,39, 27,84, 28,04, 28,94, 31,10, 32,58, 36,11, 37,71, 38,15, 38,61; o

30 donde el cristal en forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico (desplazado 2) ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu: 6,10, 6,38, 6,54, 7,10, 8,02, 10,91, 12,71, 13,50, 13,62, 13,86, 14,10, 15,56, 15,70, 15,91, 16,55, 16,96, 17,22, 17,50, 19,82, 20,08, 20,34, 21,15, 23,78, 23,93, 24,38, 24,56, 26,88, 27,16, 27,48, 27,88, 28,04, 28,78, 29,02, 32,71, 36,01, 38,10, 38,56, 39,38; o

35 donde el cristal en forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico (desplazado 3) ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu: 1,79, 2,30, 2,57, 2,78, 3,29, 3,59, 3,89, 4,07, 4,34, 4,49, 4,76, 5,06, 6,47, 6,91, 7,96, 10,89, 12,87, 13,58, 13,99, 15,97, 16,48, 17,10, 20,00, 20,36, 21,04, 23,40, 24,29, 24,89, 26,87, 27,49, 27,80, 28,07, 29,08, 38,61; o

40 donde el cristal en forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu: 6,22, 6,51, 7,13, 8,17, 10,91, 12,87, 13,80, 14,12, 14,28, 15,78, 16,23, 16,54, 17,15, 20,33, 21,22, 21,36, 23,94, 24,30, 27,30, 27,58, 28,00, 28,74, 28,96, 32,70, 36,74, 38,18, 38,38, 38,52, 39,31; o

45 donde el cristal en forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende al menos tres posiciones de pico desplazadas ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$) cuando se mide usando la radiación $K\alpha$ de Cu: 6,04, 6,49, 7,91, 10,92, 12,61, 12,92, 13,10, 13,42, 13,82, 13,99, 15,40, 15,76, 16,51, 17,15, 19,92, 20,04, 21,01, 23,92, 24,28, 24,48, 26,77, 27,14, 27,40, 27,74, 28,09, 28,82, 28,99, 31,03, 32,58, 35,64, 35,85, 37,48, 37,66, 38,62.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, donde el cristal en forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico tiene una pureza superior al 90%.

4. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, donde el cristal en forma B del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico tiene un número máximo de equivalentes molares combinados de disolvente por mol de

forma B menor que 6, menor que 5, menor que 4, menor que 3, menor que 2, menor que 1,5, menor que 1, menor que 0,75, menor que 0,5 o menor que 0,25.

5. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, donde dichos cristales en forma A del ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico se caracterizan además por al menos uno de los siguientes:

5 (a) parámetros de celda unitaria cuando se mide a 150 K: $a = 24,2240 \text{ \AA}$; $b = 3,74640 \text{ \AA}$; $c = 27,4678 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 92,9938^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 2489,38(17) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; la densidad calculada (d_{calc} , g cm^{-3}) es de $1,517 \text{ g cm}^{-3}$; y el grupo espacial es $P2_1/n$ (no. 14).

(b) un termograma de análisis termogravimétrico que presenta una pérdida de masa menor que 1% de la masa total de la muestra tras calentar desde 33°C a 205°C .

10 (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un proceso endotérmico con una temperatura máxima a 244°C ; y

(d) coordenadas atómica fraccionadas iguales a las siguientes coordenadas:

Átomo	x	y	z	U(Å^2)
F(122)	0,43198(12)	0,7655(8)	-0,17546(10)	0,0487(10)
F(222)	-0,20343(15)	0,7129(10)	0,06378(14)	0,0781(14)
O(13)	0,42977(13)	0,4875(8)	-0,08927(11)	0,0324(10)
O(23)	-0,12941(13)	0,4507(9)	0,12653(12)	0,0402(10)
O(151)	0,25519(13)	0,4795(9)	0,10765(12)	0,0382(10)
O(152)	0,29215(13)	0,2155(9)	0,17515(12)	0,0403(10)
O(251)	0,16226(13)	0,4813(9)	0,15012(12)	0,0385(10)
O(252)	0,19645(13)	0,1939(9)	0,21659(12)	0,0393(10)
N(11)	0,35817(15)	0,5856(9)	-0,04386(14)	0,0279(10)
N(14)	0,44373(16)	0,3409(10)	-0,04263(14)	0,0327(12)
N(21)	-0,04134(16)	0,5165(9)	0,11065(14)	0,0305(12)
N(24)	-0,09772(17)	0,3201(11)	0,16787(15)	0,0388(14)
C(12)	0,37827(18)	0,6256(11)	-0,08637(17)	0,0266(14)
C(15)	0,40019(19)	0,4091(11)	-0,01823(17)	0,0261(14)
C(22)	-0,0926(2)	0,5601(12)	0,09502(18)	0,0319(15)
C(25)	-0,0471(2)	0,3690(11)	0,15580(17)	0,0302(15)
C(121)	0,35225(19)	0,7961(11)	-0,12930(17)	0,0291(14)
C(122)	0,3784(2)	0,8567(12)	-0,17244(18)	0,0345(15)
C(123)	0,3519(2)	1,0117(12)	-0,21257(19)	0,0407(17)
C(124)	0,2973(2)	1,1101(13)	-0,21014(19)	0,0416(17)

ES 2 655 338 T3

Átomo	x	y	z	U(Å ²)
C(125)	0,2694(2)	1,0543(12)	-0,1677(2)	0,0409(17)
C(126)	0,2966(2)	0,8996(12)	-0,12784(18)	0,0349(15)
C(151)	0,39702(19)	0,3013(11)	0,03319(16)	0,0260(14)
C(152)	0,34897(19)	0,3623(11)	0,05704(16)	0,0261(15)
C(153)	0,34631(18)	0,2594(11)	0,10554(16)	0,0253(14)
C(154)	0,39150(19)	0,0970(11)	0,13029(17)	0,0279(14)
C(155)	0,43977(19)	0,0412(11)	0,10614(17)	0,0291(15)
C(156)	0,44250(19)	0,1421(11)	0,05765(17)	0,0292(15)
C(157)	0,2955(2)	0,3188(12)	0,13209(18)	0,0312(15)
C(221)	-0,1109(2)	0,7083(12)	0,04727(19)	0,0388(17)
C(222)	-0,1643(3)	0,7823(15)	0,0331(2)	0,053(2)
C(223)	-0,1825(3)	0,9272(15)	-0,0122(3)	0,064(2)
C(224)	-0,1415(4)	0,9930(16)	-0,0433(3)	0,068(3)
C(225)	-0,0870(3)	0,9202(15)	-0,0316(2)	0,066(2)
C(226)	-0,0678(3)	0,7766(12)	0,01365(17)	0,0543(19)
C(251)	0,00110(19)	0,2695(11)	0,18877(17)	0,0300(15)
C(252)	0,05426(19)	0,3352(11)	0,17481(17)	0,0289(15)
C(253)	0,09949(19)	0,2449(11)	0,20524(17)	0,0277(15)
C(254)	0,0919(2)	0,0940(11)	0,25087(17)	0,0296(15)
C(255)	0,0389(2)	0,0335(11)	0,26491(17)	0,0300(15)
C(256)	-0,0064(2)	0,1185(12)	0,23430(17)	0,0322(15)
C(257)	0,1559(2)	0,3165(12)	0,18902(17)	0,0305(15)
H(123)	0,371	1,050	-0,241	0,048
H(124)	0,278	1,217	-0,238	0,050
H(125)	0,232	1,123	-0,166	0,049
H(126)	0,278	0,862	-0,099	0,042
H(151)	0,227	0,491	0,125	0,057
H(152)	0,318	0,473	0,041	0,031

ES 2 655 338 T3

Átomo	x	y	z	U(Å ²)
H(154)	0,389	0,025	0,163	0,033
H(155)	0,471	-0,066	0,123	0,035
H(156)	0,475	0,103	0,041	0,035
H(223)	-0,220	0,975	-0,020	0,077
H(224)	-0,151	1,094	-0,074	0,082
H(225)	-0,061	0,969	-0,055	0,080
H(226)	-0,030	0,729	0,021	0,065
H(252)	0,226	0,213	0,202	0,059
H(254)	0,123	0,034	0,272	0,035
H(255)	0,033	-0,068	0,296	0,036
H(256)	-0,043	0,074	0,244	0,039
H(25A)	0,060	0,443	0,144	0,035

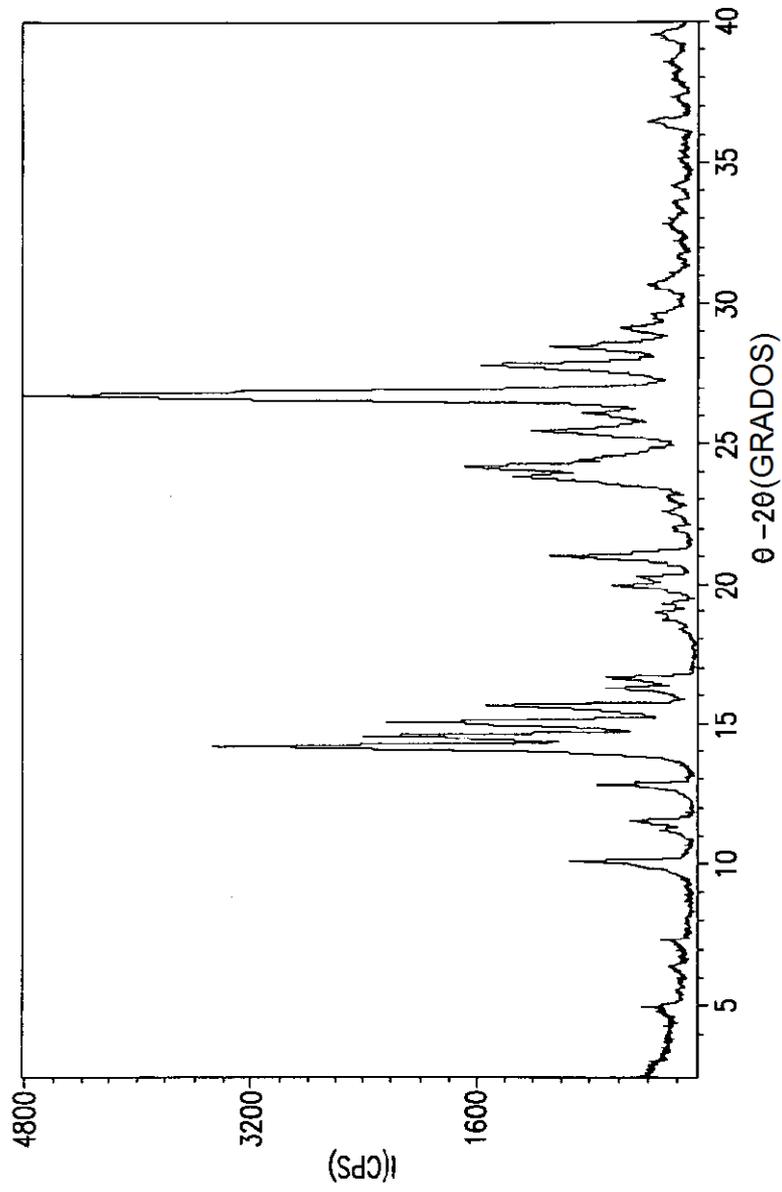


FIG.1

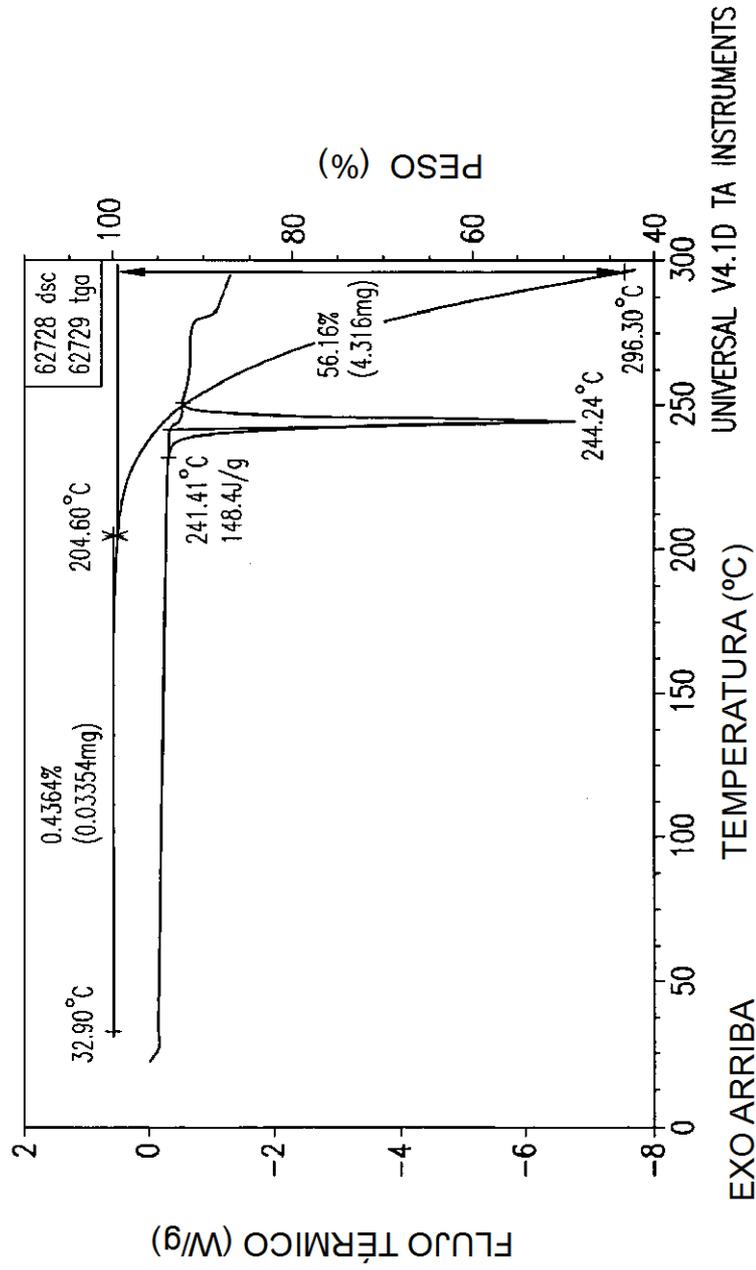
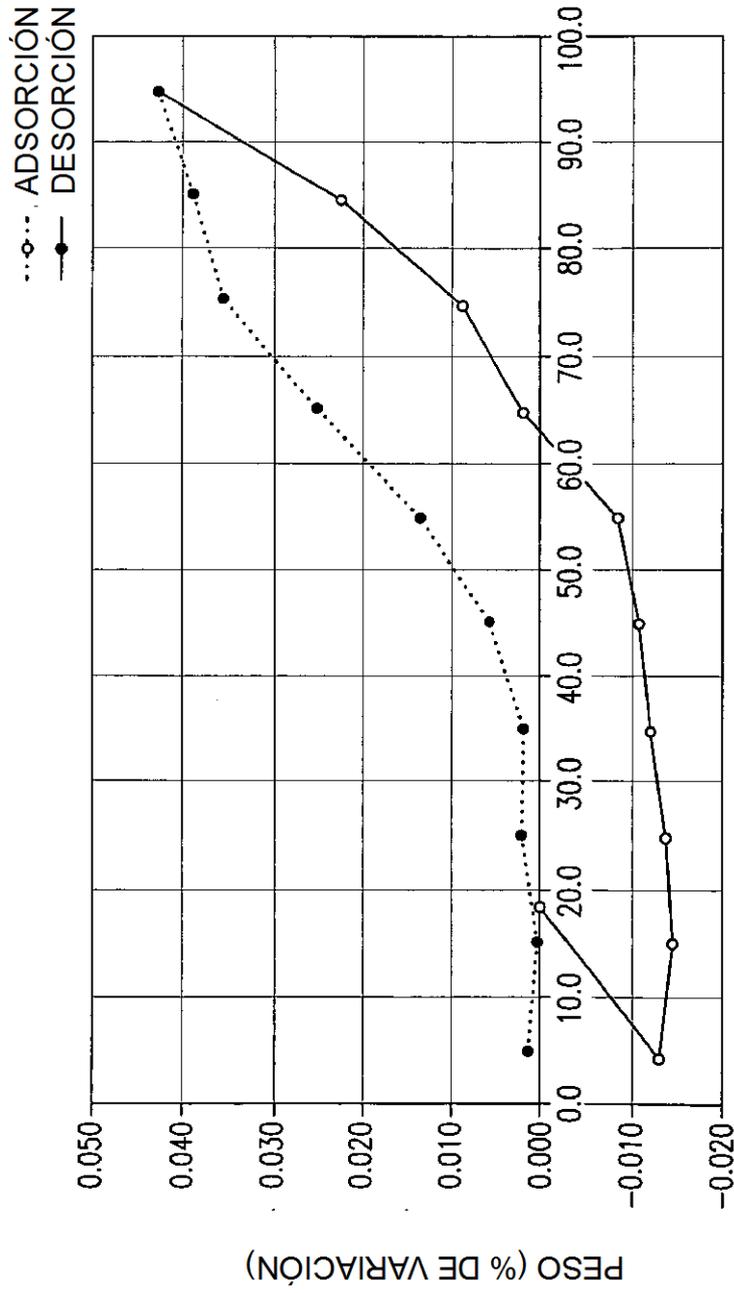


FIG. 2



% DE HR
FIG.3

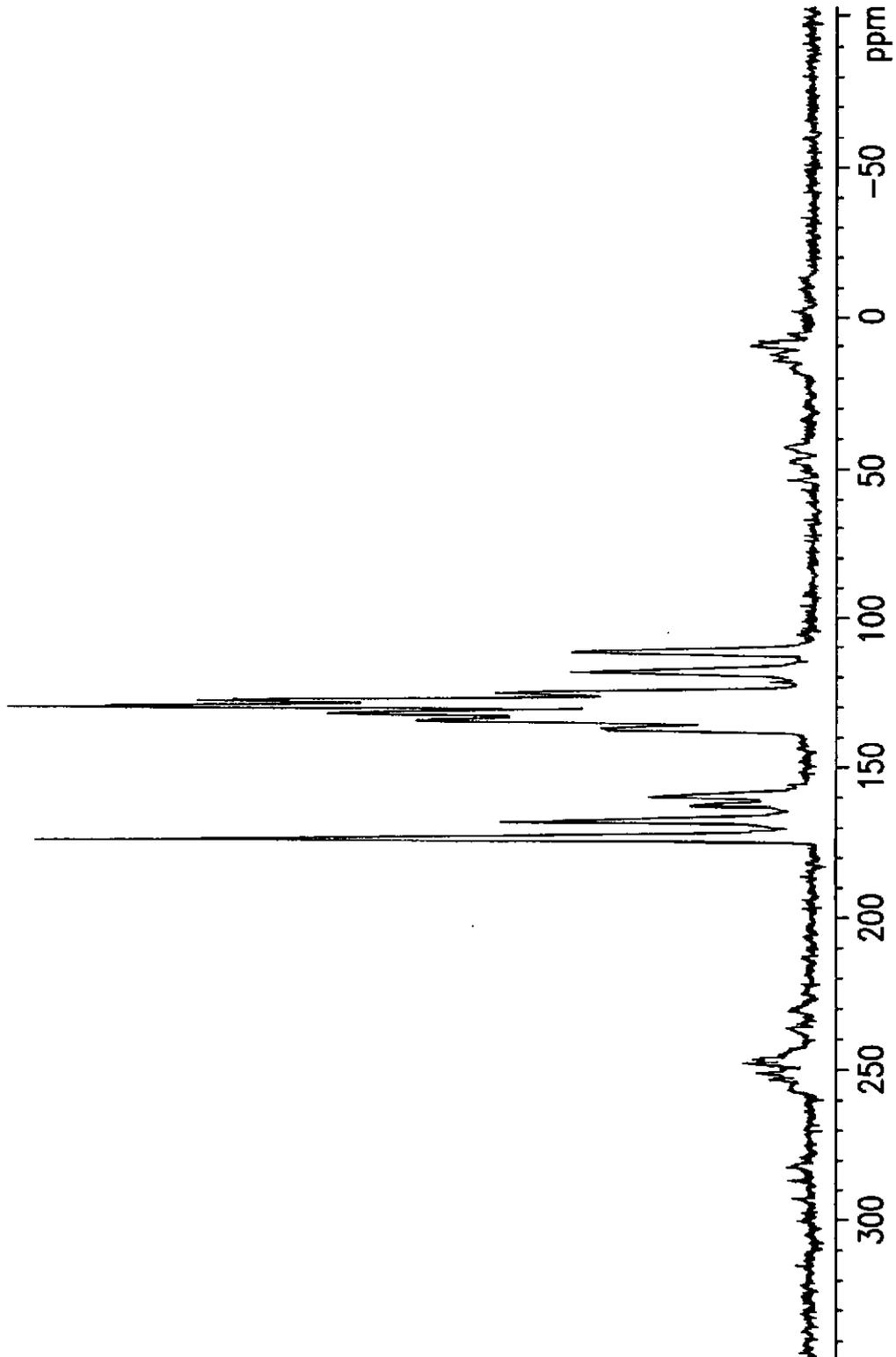


FIG.4

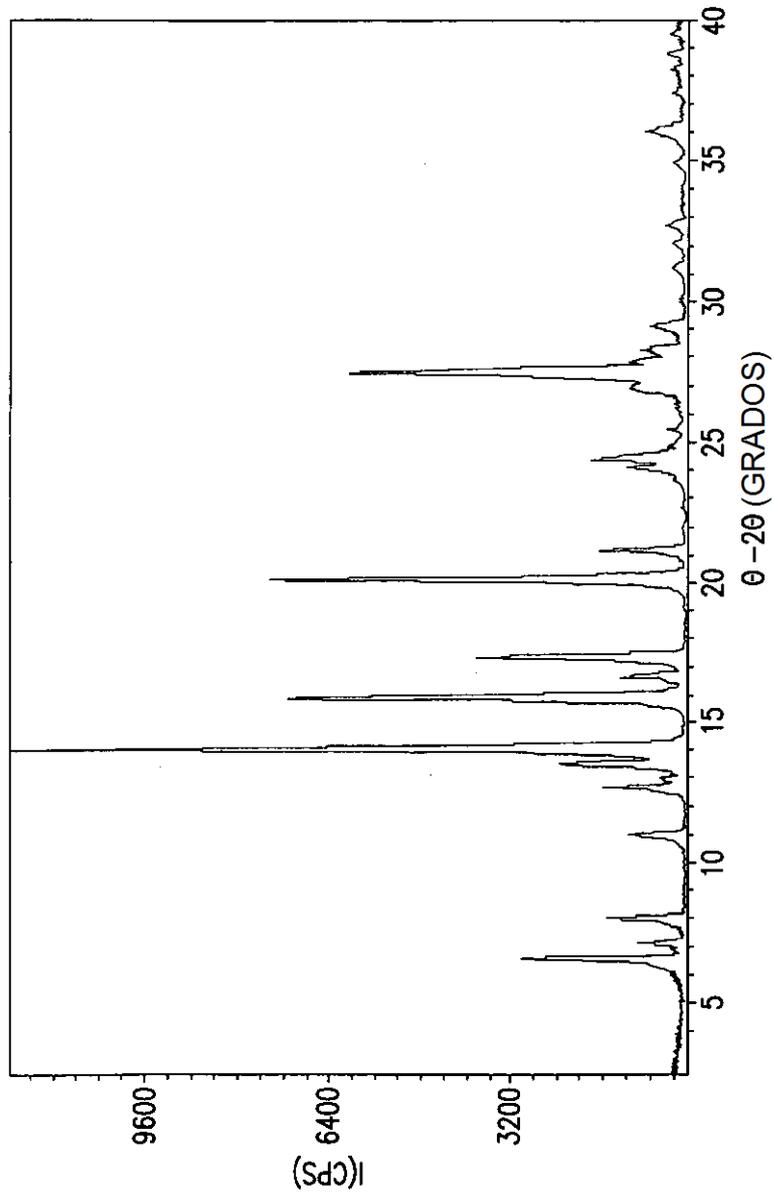


FIG.5

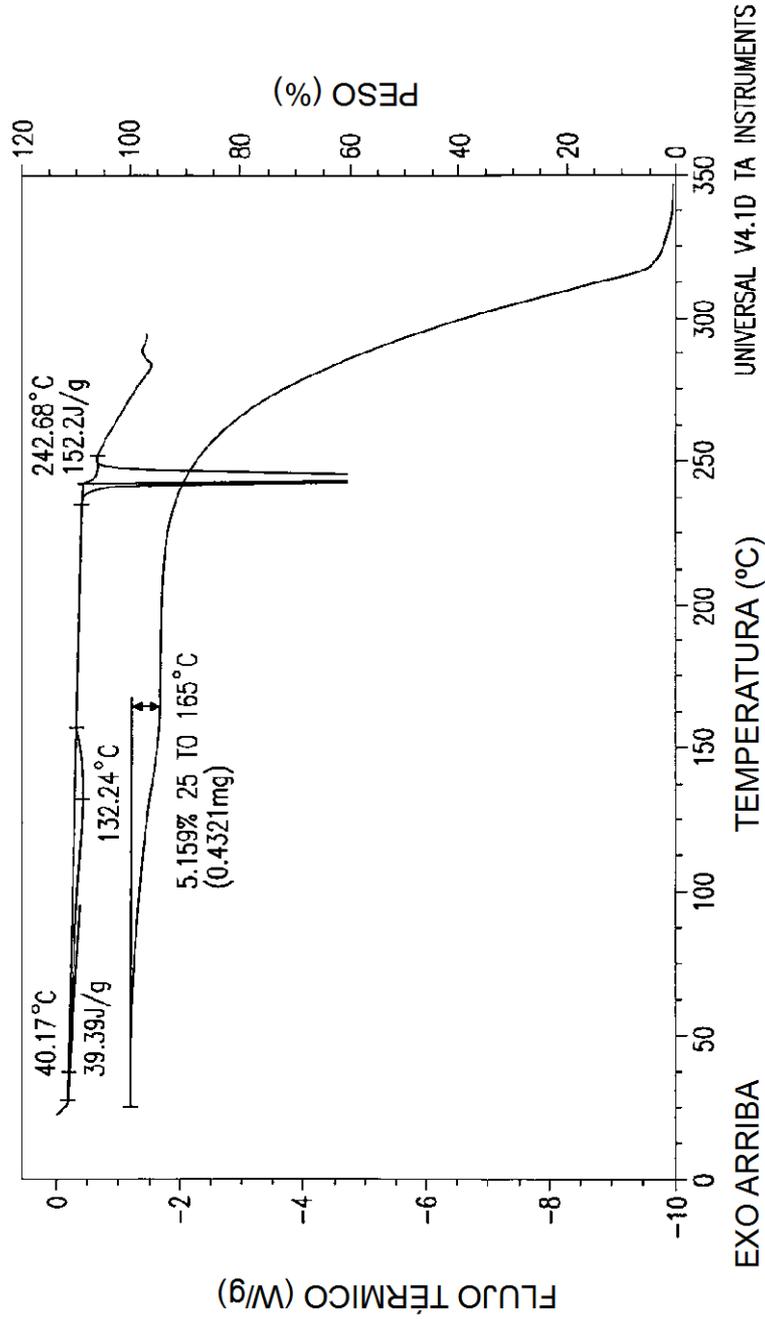


FIG.6

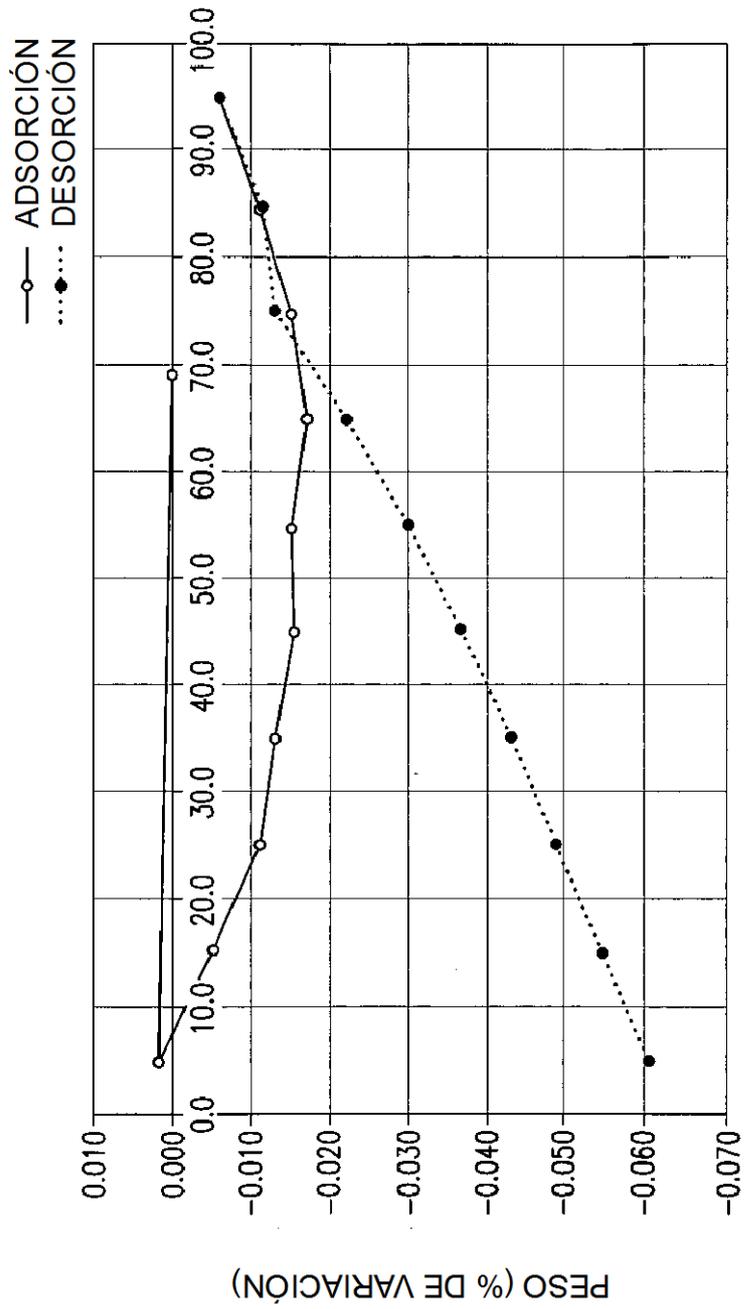


FIG.7

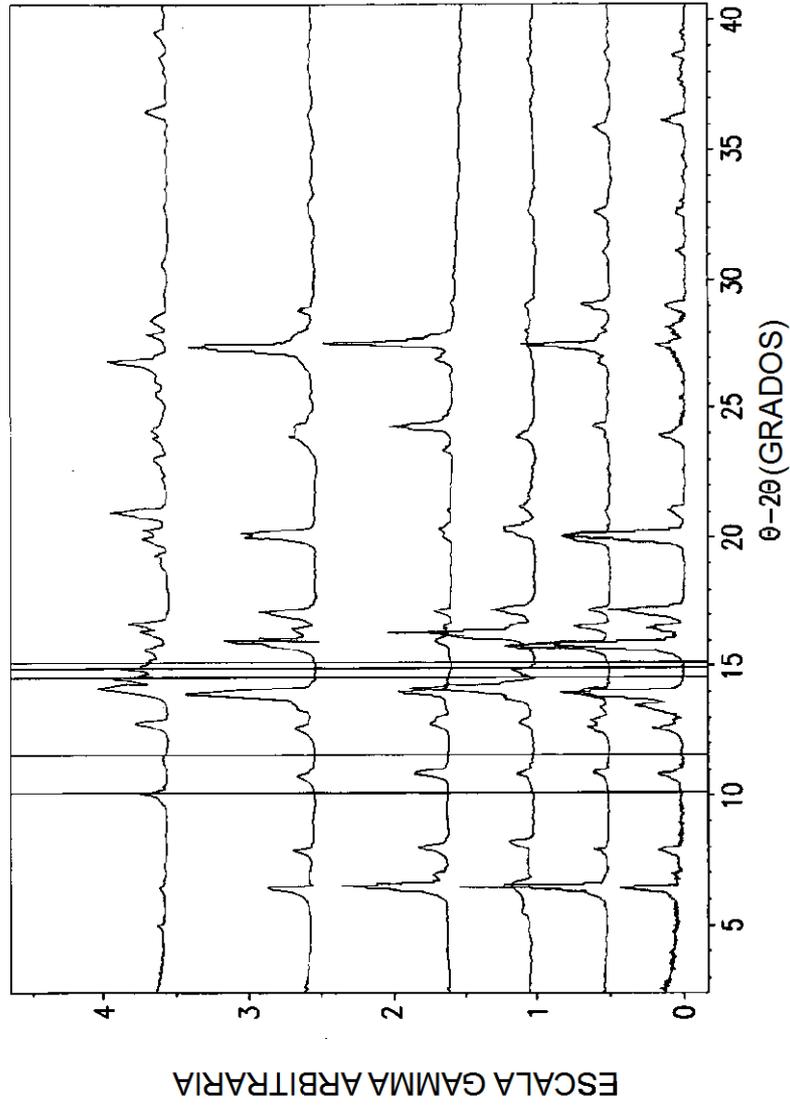


FIG. 8

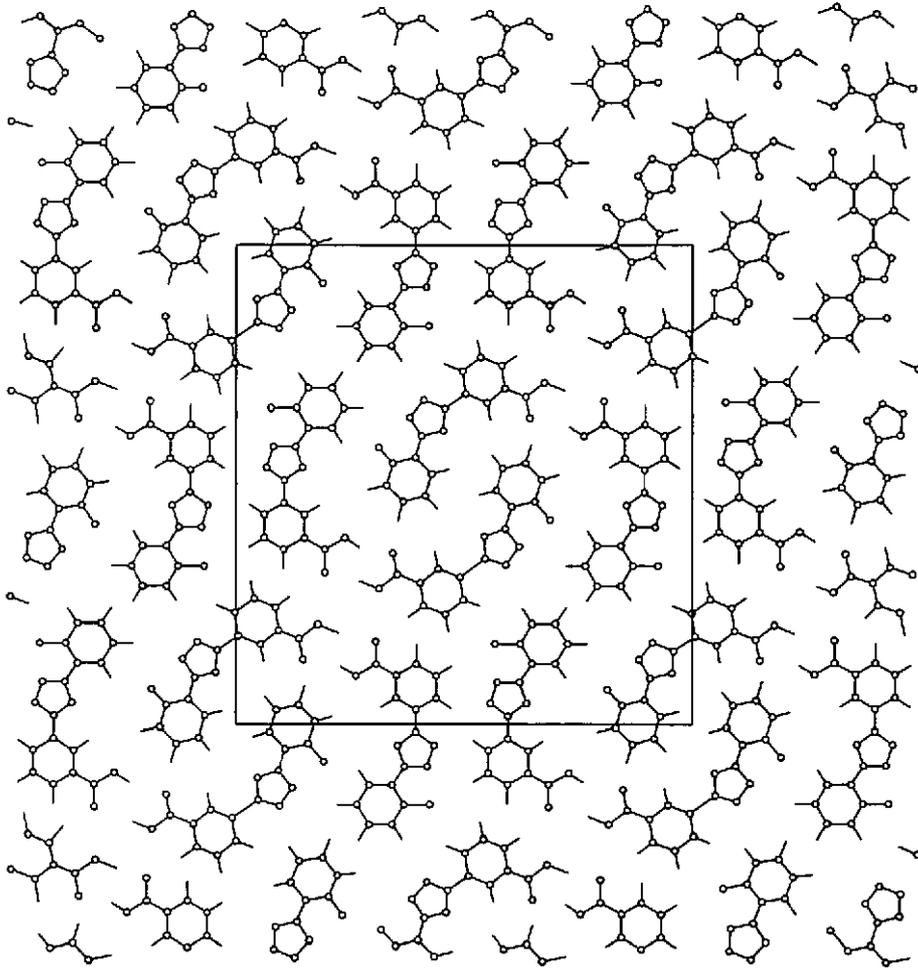


FIG.9

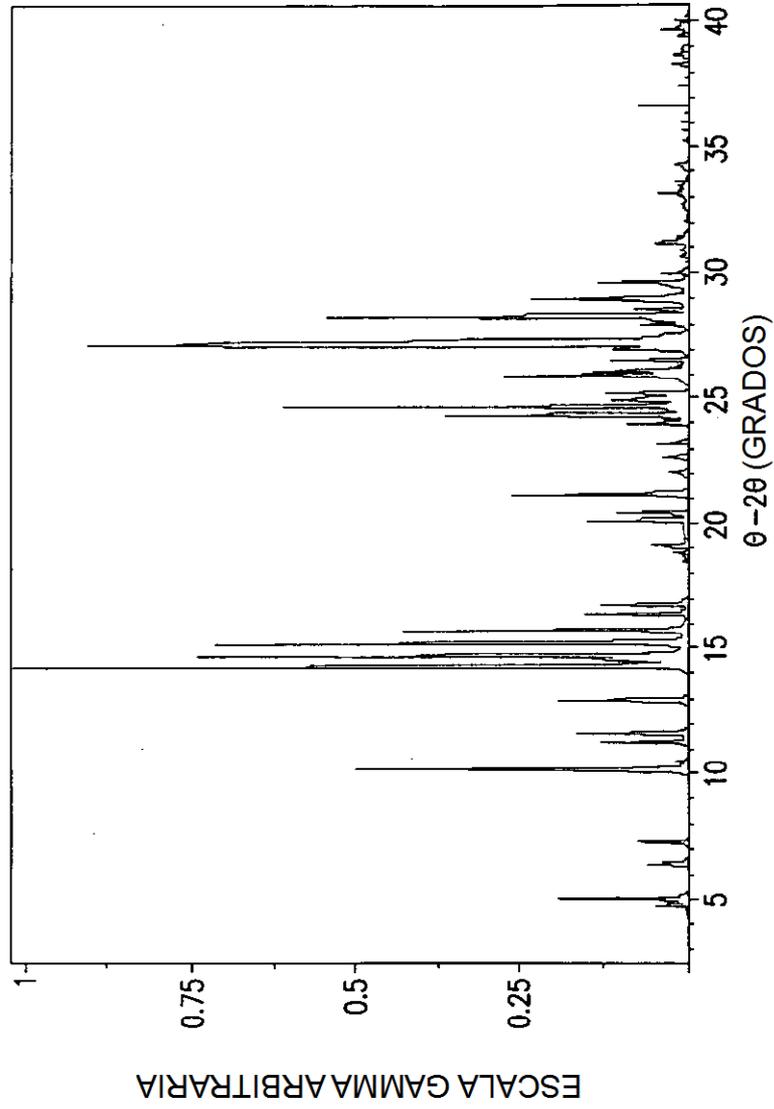


FIG.10

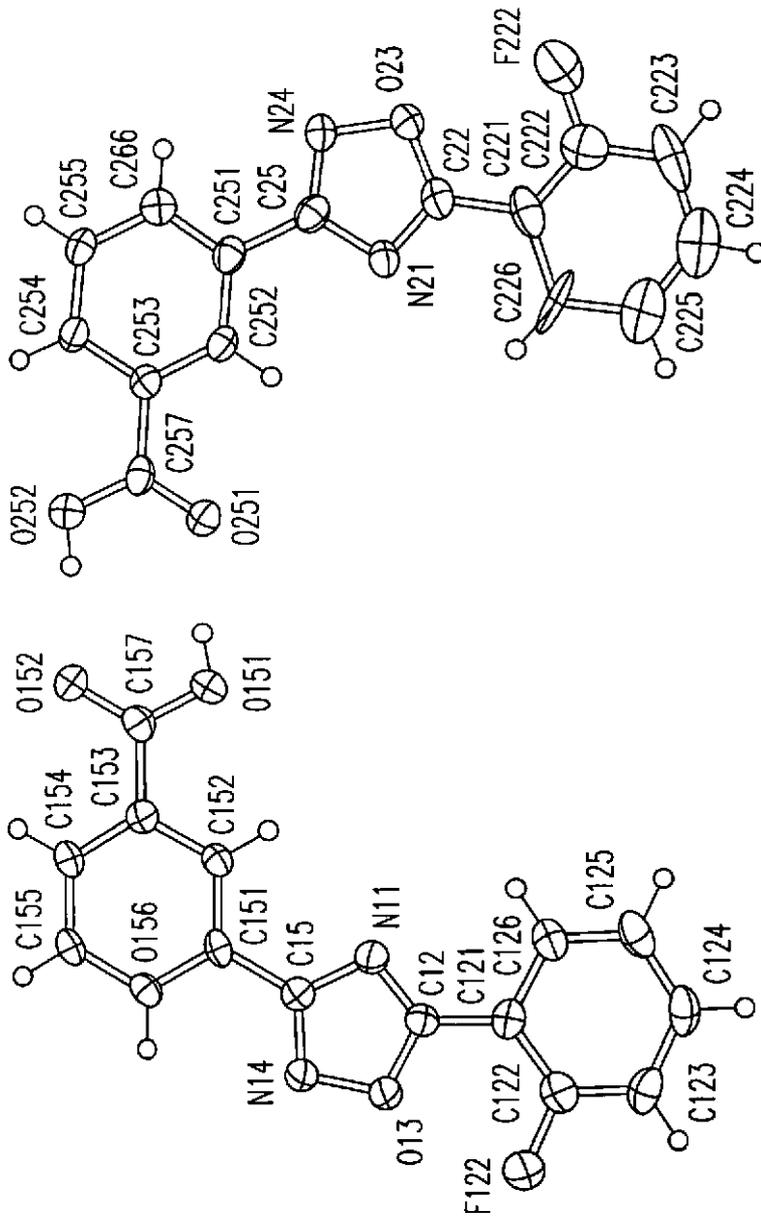


FIG.11