



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 829**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04809082 .3**
96 Fecha de presentación : **16.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1697360**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **Nuevas formas cristalinas de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxielimidazo-[1,2-a]piridin-6-carboxamida.**

30 Prioridad: **18.12.2003 SE 0303451**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2011

73 Titular/es: **ASTRAZENECA AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Lilljequist, Lars;**
Lindkvist, Maria;
Nordberg, Peter;
Pettersson, Ursula y
Sebhatu, Tesfai

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 359 829 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

5 La presente invención se refiere a la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida y sus nuevas formas cristalinas. Además, la presente invención se refiere también al uso de dichos compuestos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a los procedimientos para obtenerlos.

Antecedentes de la invención y la técnica anterior

10 En la formulación de composiciones de fármacos, es importante que el principio activo esté en una forma en la que se pueda manejar y procesar de forma conveniente. Esto es importante, no sólo desde el punto de vista de obtener una procedimiento de fabricación comercialmente viable, si no desde el punto de vista de la posterior fabricación de formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto activo.

Además, en la fabricación de composiciones orales de fármacos, es importante proporcionar un perfil de concentración en el plasma del fármaco fiable, reproducible y constante, después de la administración a un paciente.

15 La estabilidad química, estabilidad en estado sólido y la "vida en anaquel" de los principios activos también son factores muy importantes. La sustancia fármaco y las composiciones que lo contienen, deben poderse almacenar de forma efectiva durante periodos considerables de tiempo, sin mostrar un cambio significativo en las características fisico-químicas del componentes activo, por ejemplo su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad.

Los materiales amorfos pueden presentar problemas a este respecto. Por ejemplo, tales materiales son típicamente más difíciles de manejar y de formular, proporcionan solubilidad baja y a menudo se encuentra que son más inestables.

20 Así, en la fabricación de composiciones de fármacos farmacéuticamente aceptables y comercialmente viables, es importante, cuando sea posible, proporcionar el fármaco en una(s) forma(s) sustancialmente cristalina(s) y estable(s).

Las solicitudes internacionales de patente WO 99/55705 y WO 99/55706 describen un número de compuestos, que se denominan derivados de imidazo piridina, que son bloqueantes competitivos de potasio de secreción ácida, P-CABs, véase también N. Vakil, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Volumen 19, N° 10, Página 1041, Mayo 2004.

Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1 es un difractograma de polvos de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma A.

La Figura 2 es un difractograma de polvos de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma B.

30 La Figura 3 es un difractograma de polvos de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma C.

La Figura 4 es un difractograma de polvos de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma E.

La Figura 5 es un difractograma de polvos de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma F.

35 La Figura 6 es un difractograma de polvos de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma G.

La Figura 7 es un difractograma de polvos de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma H.

40 La Figura 8 es un espectro Raman de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma A.

La Figura 9 es un espectro Raman de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma B.

Descripción de la invención

- 5 Se ha encontrado sorprendentemente que la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida puede existir en más de una forma cristalina. Las formas cristalinas se refieren en la presente memoria de ahora en adelante como sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H y también como formas cristalinas de la invención. La notación A, B, C, D, E, F, G y H se refiere al orden en el tiempo en el que las formas se inventaron, no a su estabilidad termodinámica relativa.
- 10 Las diferentes formas cristalinas en la presente memoria de ahora en adelante pueden denominarse forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H. Debería entenderse que esto significa las diferentes formas cristalinas A a H de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, y debería facilitar la lectura y evitar errores tipográficos.
- 15 Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar formas cristalinas de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida con diferentes propiedades y/o efectos ventajosos.
- Es un aspecto de la presente invención proporcionar sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A.
- 20 La sal mesilato 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de polvos de rayos X que presenta los valores d siguientes:

Forma A		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
11,4	5,7	3,92
9,3	4,72	3,18
7,8	4,35	

La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A según la presente invención se caracteriza además por una celdilla unitaria monoclinica con parámetros de celdilla:

$$a = 8,6 \text{ \AA}, b = 18,7 \text{ \AA}, c = 15,8 \text{ \AA}, \alpha = 90^\circ, \beta = 113^\circ, \gamma = 90^\circ.$$

- 25 La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un espectro Raman. Los picos del espectro con intensidades relativas por encima de 18,6 se observan para los siguientes desplazamientos Raman (cm^{-1}):

desplazamiento Raman (cm^{-1})	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm^{-1})	Intensidad relativa
2935,9	56,2	1042,3	41,6
1671,2	31,8	877,6	33,6
1617,7	56,6	781,7	28,1
1597,2	35,8	708,6	18,6
1590,4	39,4	554,9	23,7

desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
1533,9	26,3	542,8	22,3
1484,4	22,6	535,7	25,9
1427,1	100,0	501,2	29,9
1415,8	85,8	379,6	25,2
1392,9	46,7	352,9	22,6
1383,1	55,8	338,1	28,8
1296,2	20,1	268,3	22,3
1271,1	25,5	239,7	39,8
1258,2	42,0	228,2	33,2
1095,5	21,5	196,8	26,6
1059,7	20,4		

Es un aspecto adicional de la presente invención proporcionar la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B.

La sal mesilato 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de polvos de rayos X que presenta los valores d siguientes:

5

Forma B		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
11,8	8,3	4,72
11,1	5,9	4,52
9,8	5,5	

La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B según la presente invención se caracteriza además por una celdilla unitaria triclinica con parámetros de celdilla:

$$a = 8,4 \text{ \AA}, b = 14,2 \text{ \AA}, c = 19,9 \text{ \AA}, \alpha = 93^\circ, \beta = 100^\circ, \gamma = 97^\circ.$$

La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un espectro Raman. Los picos del espectro con intensidades relativas por encima de 18,6 se observan para los siguientes desplazamientos Raman (cm⁻¹):

10

desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
2937,4	53,5	1100,1	21,9
2928,8	41,9	1040,8	50,7

desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
1671,4	33,5	964,9	18,6
1617,0	47,9	888,2	34,4
1590,3	39,1	871,9	28,4
1533,8	20,9	777,4	31,6
1480,7	20,9	751,4	19,1
1461,0	21,4	710,3	18,6
1426,4	81,9	553,1	26,0
1417,3	100,0	536,1	26,5
1394,4	50,2	501,3	31,2
1383,1	59,1	382,3	22,3
1357,5	20,9	353,1	25,6
1305,8	24,7	335,5	32,1
1280,3	19,1	285,4	22,8
1254,9	55,8	241,1	41,4
1163,5	22,8	198,9	22,3

Es un aspecto adicional de la presente invención proporcionar la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma C.

La sal mesilato 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma C, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de polvos de rayos X que presenta los valores d siguientes:

5

Forma C		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
13,1	5,7	3,57
10,7	4,88	3,51
6,8	4,39	

Es un aspecto adicional de la presente invención proporcionar la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma D.

La sal mesilato 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma D, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de polvos de rayos X que presenta los valores d siguientes:

10

Forma D		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
13,8	6,4	3,55
9,1	5,1	2,38
6,9	4,62	

La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma D según la presente invención se caracteriza además por una celdilla unitaria triclinica con parámetros de celdilla:

5 $a = 8,6 \text{ \AA}$, $b = 15,9 \text{ \AA}$, $c = 19,4 \text{ \AA}$, $\alpha = 70^\circ$, $\beta = 89^\circ$, $\gamma = 75^\circ$.

Es un aspecto adicional de la presente invención proporcionar la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma E.

10 La sal mesilato 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma E, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de polvos de rayos X que presenta los valores d siguientes:

Forma E		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
12,5	6,1	3,88
10,1	5,1	3,71
9,5	4,61	

Es un aspecto adicional de la presente invención proporcionar la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma F.

15 La sal mesilato 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma F, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de polvos de rayos X que presenta los valores d siguientes:

Forma F		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
13,5	5,8	3,70
7,9	5,0	3,63
6,9	3,96	

Es un aspecto adicional de la presente invención proporcionar la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma G.

La sal mesilato 3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma G, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de polvos de rayos X que presenta los valores d siguientes:

Forma G		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
13,6	6,4	3,82
10,1	5,7	3,61
9,2	5,1	

5 Es un aspecto adicional de la presente invención proporcionar la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma H.

La sal mesilato 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma H, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de polvos de rayos X que presenta los valores d siguientes:

Forma H		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
11,1	6,3	3,84
8,0	5,4	3,59
7,1	4,01	

10 Los picos, como anteriormente, identificados con valores d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, se han extraído del difractograma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H, respectivamente. Solo se han tabulado los picos principales, que son los más característicos, significantes, distintivos y/o reproducibles, pero se pueden extraer a partir del difractograma picos adicionales usando métodos convencionales. La presencia de estos picos principales, reproducibles y dentro del límite de error (± 2 en el último lugar decimal dado), es suficiente para la mayor parte de las circunstancias para establecer la presencia de dichas modificaciones cristalinas.

15 Otro objeto es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por ser una mezcla de dos o más formas cristalinas de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida anteriormente definida.

20 Otro objeto es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por ser una mezcla de la forma A y forma B definidas anteriormente.

Otro objeto es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por ser una mezcla de dos o más de la forma A, forma B y forma H definidas anteriormente.

25 El compuesto de la invención sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, preparada según la presente invención se analiza. se caracteriza y se diferencia de la forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H difracción de polvo de rayos X, una técnica conocida per se. Otra técnica adecuada para analizar, caracterizar y diferenciar la forma A de otras formas cristalinas, tales como la forma B es la espectroscopía de Raman. El análisis, caracterización y diferenciación de la forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H, puede realizarse de la forma correspondiente.

30 La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A y la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B son formas cristalinas que presentan propiedades ventajosas, tales como manejo conveniente así como estabilidad física y química.

Es posible cristalizar la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H, es decir, las formas cristalinas de la presente invención, en un único disolvente, en una mezcla de disolventes, o en una mezcla acuosa de los mismos.

5 Los disolventes adecuados que se usan para la cristalización son agua, alcoholes tales como alcoholes inferiores, cetonas, éteres, ésteres, haloalcanos, alcanos, halobencenos, nitrilos alifáticos y disolventes aromáticos, tales como tolueno o xileno. Sin embargo, esta lista de disolventes no es exhaustiva.

El término "alcohol inferior" incluye en la presente memoria un alcohol C₁-C₅ lineal o ramificado tal como alcohol C₂-C₃ lineal o ramificado. Otros ejemplos son metanol, etanol, *iso*-propanol, y butanol.

10 La cristalización de los compuestos de la presente invención a partir de un sistema disolvente apropiado que contiene al menos un disolvente se puede conseguir alcanzando la supersaturación en un sistema disolvente mediante evaporación del disolvente, mediante disminución de la temperatura y/o la adición de anti-disolvente (es decir, un disolvente en el que los compuestos de la invención son poco solubles).

La cristalización se puede iniciar y/o efectuar con o sin siembra de cristales del compuesto cristalino apropiado de la invención.

15 La cristalización de los compuestos de la presente invención se puede conseguir mediante la formación *in situ* de la sal partiendo de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida pura, así como partiendo de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en cualquier forma, o mezclas de cualquier forma.

20 Que cristalice un anhidrato, hidrato, ansovato o solvato está relacionado con la cinética y condiciones de equilibrio de las formas respectivas en las condiciones específicas. Así, como apreciará el experto en la materia, la forma cristalina que se obtiene depende de tanto la cinética como la termodinámica del proceso de cristalización. En algunas condiciones (sistema disolvente, temperatura, presión y concentración de compuesto de la invención), una forma cristalina puede ser más estable que otra (o de hecho cualquier otra). Sin embargo, las formas cristalinas que tienen una estabilidad termodinámica relativamente baja pueden estar cinéticamente favorecidas. Así, además, los factores

25 cinéticos tales como el tiempo, perfil de impurezas, agitación, la presencia o ausencia de semillas, etc. puede influir también en que forma cristaliza.

Otro objeto es un procedimiento para la preparación de la forma A como se define anteriormente que comprende las etapas de:

30 a) disolver o suspender 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un disolvente adecuado;

b) añadir ácido metanosulfónico a temperatura más elevada;

c) permitir que la disolución o suspensión cristalice; y

d) aislar la forma A así obtenida.

35 Otro objeto es un procedimiento para la preparación de la forma B como se define anteriormente que comprende las etapas de:

a) disolver o suspender 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un disolvente adecuado;

b) añadir ácido metanosulfónico a temperatura más baja;

c) permitir que la disolución o suspensión cristalice; y

40 d) aislar la forma B así obtenida.

Otro objeto es un procedimiento para la preparación de la forma A como se define anteriormente que comprende las etapas de:

a) disolver o suspender cualquier forma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un disolvente adecuado;

b) permitir que la disolución o suspensión cristalice a temperatura más elevada, usando opcionalmente la forma A para inducir la cristalización; y

c) aislar la forma A así obtenida.

5 Otro objeto es un procedimiento para la preparación de la forma B como se define anteriormente que comprende las etapas de:

a) disolver o suspender cualquier forma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un disolvente adecuado;

b) permitir que la disolución o suspensión cristalice a temperatura más baja, usando opcionalmente la forma B para inducir la cristalización; y

10 c) aislar la forma B así obtenida.

Otro objeto es un procedimiento para la preparación de la forma A anterior en el que la forma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es la forma B.

15 Otro objeto es un procedimiento para la preparación de la forma B anterior en donde la forma de sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A.

Otro objeto es un procedimiento anterior, caracterizado por que se añaden semillas a la disolución o suspensión para inducir la cristalización.

Otro objeto es un procedimiento anterior en donde la temperatura más elevada es una temperatura de 40 °C o por encima.

20 Otro objeto es un procedimiento anterior en donde la temperatura más baja es una temperatura menor que 40 °C.

Otro objeto es una formulación farmacéutica que comprende al menos una de las formas cristalinas de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida como se define anteriormente en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto es un compuesto anterior para uso en terapia.

25 Otro objeto es el uso de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida como se define anteriormente como ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de trastornos gastrointestinales.

Otro objeto es el uso anterior en el que los trastornos gastrointestinales son enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.

30 Otro objeto es el uso anterior en el que las enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico son gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera péptica, reflujo, esofagitis, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrinomas, hemorragia gastrointestinal superior aguda.

35 Otro objeto es el uso en el tratamiento o prevención de los síntomas de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (GERD, del inglés Gastroesophageal Reflux Disease), ardor de estómago, regurgitación, enfermedad de reflujo ácido que requiere tratamiento a corto y largo plazo, perturbación del sueño debido a reflujo gastroesofágico silente, erradicación de *Helicobacter pylori*, náuseas, vómitos debido a la quimioterapia, afecciones posteriores a una operación, y ulceración por estrés.

40 Otro objeto es el anterior en el tratamiento o prevención de los síntomas de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (GERD) que incluyen la curación de la esofagitis erosiva, GERD sintomático, mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva, y el tratamiento a largo plazo del GERD sintomático.

Otro objeto es el uso anterior en el tratamiento o prevención de trastornos respiratorios.

Otro objeto es el uso anterior, en donde el trastorno respiratorio es bronquitis, COPD, asma, neumonitis, fibrosis pulmonar, aspiración ácida y asma ácido.

45 La dosis diaria típica de la sustancia activa varía en un intervalo amplio y dependerá de varios factores tales como por ejemplo los requerimientos individuales de cada paciente, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad. En general, las dosificaciones orales y parenterales estarán en el intervalo de 5 a 1000 mg por día de sustancia activa,

- preferiblemente en el intervalo de 20 a 60 mg, por ejemplo 50 mg. El compuesto de la invención se puede administrar al paciente en un tratamiento continuo así como en un tratamiento a demanda, dependiendo de los requerimientos individuales y la enfermedad. Mediante el compuesto de la invención se ofrecen posibilidades para mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen enfermedades relacionadas con el ácido gástrico y/o enfermedades inflamatorias gastrointestinales.
- Los compuestos de la invención se pueden procesar adicionalmente antes de su formulación en una formulación farmacéutica adecuada. Por ejemplo, la forma cristalina puede molerse o triturarse en partículas más pequeñas.
- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye uno de los compuestos de la invención. La formulación farmacéutica puede incluir también una mezcla de dos o más de los compuestos de la invención, por ejemplo, una mezcla de la forma A y la forma B de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en mezcla con al menos un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Para uso clínico, los compuestos de la invención se formulan en una formulación farmacéutica para administración oral, rectal, parenteral u otra forma de administración. La formulación farmacéutica contiene un compuesto de la invención, o una mezcla de los compuestos, en combinación con uno o más ingredientes aceptables farmacéuticamente. El vehículo puede estar en forma de diluyente sólido, semi-sólido o líquido, o una cápsula. Estas preparaciones farmacéuticas son otro objeto de la invención. Normalmente, la cantidad de compuesto activo está entre 0,1 % y 95 % en peso de la preparación, preferiblemente entre 0,1 % y 20 % en peso en preparaciones para uso parenteral y preferiblemente entre 0,1 % y 50 % en peso en preparaciones para administración oral.
- En la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen las formas cristalinas de la presente invención, o una mezcla de las mismas, en forma de unidades de dosificación para la administración oral, el compuesto seleccionado puede mezclarse con ingredientes sólidos o el polvo tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina u otro ingrediente adecuado, así como con agentes desintegrantes y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. A continuación la mezcla se puede procesar en gránulos o prensar en comprimidos.
- Las cápsulas blandas de gelatina se pueden preparar con cápsulas que contienen el compuesto activo de la invención, aceite vegetal, grasa u otro vehículo adecuado para la cápsulas blandas de gelatina. Las cápsulas duras de gelatina pueden contener gránulos de las formas cristalinas de la invención. Las cápsulas de gelatina dura también pueden contener las formas cristalinas en combinación con ingredientes sólidos en polvo tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.
- Se pueden preparar unidades de dosificación para administración rectal (i) en forma de supositorios que contienen las formas cristalinas de la invención mezcladas con una base grasa neutra; (ii) en la forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene las formas cristalinas de la invención en mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para las cápsulas rectales de gelatina; (iii) en forma de un micro enema prefabricado; o (iv) en forma de una formulación seca de micro enema para ser reconstituida en un disolvente o disolución adecuada justo antes de la administración.
- Las preparaciones líquidas para la administración oral se pueden preparar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, disoluciones o suspensiones que contienen de 0,1 % a 20 % en peso del ingrediente activo y consistiendo el resto en por ejemplo azúcar o alcoholes de azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Si se desea, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina y carboximetilcelulosa u otros agentes espesantes. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden prepararse también en forma de un polvo seco que se ha de reconstituir con un disolvente o disolución adecuado antes de usarse.
- Las disoluciones para la administración parenteral se pueden preparar como una disolución de una forma cristalina de la invención en un disolvente o disolución farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en una concentración de 0,1% a 10 % en peso. Estas disoluciones pueden contener también ingredientes estabilizadores y/o ingredientes amortiguadores y se dispensan en dosis unitarias en forma de ampollas o viales. Las disoluciones para administración parenteral se pueden preparar también como una preparación seca que se ha de reconstituir extemporáneamente con un disolvente o disolución adecuado antes de su uso.
- Las formas cristalinas según la invención también se pueden usar en formulaciones junto con otros ingredientes activos, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis de las afecciones que implican la infección por *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica humana. Tales otros ingredientes activos pueden ser agentes antimicrobianos, en particular:
- antibióticos β -lactama tales como amoxicilina, ampicilina, cefalotina, cefaclor o cefixime;
 - macrólidos tales como eritromicina o claritromicina;

- tetraciclinas tales como tetraciclina o doxiciclina;
- aminoglicósidos tales como gentamicina, kanamicina o amikacina;
- quinolonas tales como norfloxacin, ciprofloxacina o enoxacin;
- otros tales como metronidazol, nitrofurantoína o cloramfenicol; o

- 5
- preparaciones que contienen sales de bismuto tales como subcitrate de bismuto, subsalicilato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subnitrate de bismuto o subgalato de bismuto.

10 Las formas cristalinas según la invención se pueden usar también en formulaciones junto con otros ingredientes activos, por ejemplo para el tratamiento o profilaxis de afecciones que implican úlcera gástrica inducida por medicamentos. Tales otros ingredientes activos pueden ser un NSAID tal como naproxeno, cetoprofeno, cetoerolac y diclofenac, un NSAID liberador de NO, un inhibidor de COX-2 o un biosfosfonato.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un método de tratamiento de una afección en donde se requiere o desea la sal mesilato de 3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida según la invención, método que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de la invención a un paciente que necesite tal tratamiento.

15 Para evitar cualquier duda, "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico, así como la profilaxis, de una afección.

Las formas cristalinas de la invención tienen propiedades y/o efectos ventajosos. Ejemplos de tales efectos son buena estabilidad química y en estado sólido así como baja higroscopicidad. Así, las formas cristalinas pueden ser cristales fácilmente aislados, pueden ser estables a baja temperatura y/o cuando se almacenan durante periodos prolongados.

20 La forma A se puede preparar adicionando, a una temperatura más elevada, ácido metanosulfónico a una mezcla de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, preparada de acuerdo con el documento WO 99/55706, en un alcohol inferior, o preferiblemente en una de sus mezclas acuosas. Se deja que la disolución o suspensión cristalice por precipitación. La cristalización se realiza a una temperatura más elevada, es decir, a una temperatura de 40°C o superior, preferiblemente a una temperatura de 50°C o superior. Se aíslan los cristales de la forma cristalina forma A de la invención.

25 La forma B se puede preparar adicionando ácido metanosulfónico a una mezcla de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, preparada de acuerdo con el documento WO 99/55706, en un alcohol inferior, o en una de sus mezclas acuosas. La forma cristalina B de la invención se puede obtener si la reacción se realiza a una temperatura más baja, es decir, a una temperatura menor que 40°C, preferiblemente a temperatura ambiente, es decir, a aproximadamente 20°C o por debajo. La forma B, de las formas cristalinas de la invención, precipita y se aíslan los cristales.

30 La forma A también se puede obtener disolviendo, suspendiendo o recristalizando la forma B de la invención en un único disolvente o en una mezcla de disolventes, seleccionados de agua y alcoholes inferiores o preferiblemente en una de sus mezclas. La suspensión o disolución se realiza preferiblemente a una temperatura más elevada. La cristalización se puede iniciar mediante siembra con la forma A de las formas cristalinas de la invención.

35 La forma B también se puede obtener disolviendo, suspendiendo o recristalizando la forma A. Esto se realiza suspendiendo o disolviendo la forma A de las formas cristalinas de la invención en un único disolvente o en una mezcla de disolventes, seleccionados de alcoholes inferiores. La suspensión y recristalización se realiza a una temperatura más baja. La cristalización se puede iniciar mediante siembra con la forma B de las formas cristalinas de la invención.

40 La forma C se puede preparar suspendiendo la forma A, forma B, forma D, forma E, forma F, forma G o forma H, o una de sus mezclas, en agua o en una mezcla acuosa de un alcohol inferior. La forma cristalina C de la invención precipita y se aíslan los cristales.

La forma D se puede preparar suspendiendo la forma A, forma B, forma C, forma E, forma F, forma G o forma H, o una de sus mezclas, en agua o en una mezcla acuosa de un alcohol inferior. Los cristales de la forma D de la invención precipitan y se aíslan.

45 La forma E se puede preparar suspendiendo la forma A, forma B, forma C, forma D, forma F, forma G o forma H, o una de sus mezclas, en agua o en una mezcla acuosa de un alcohol inferior a temperatura más baja, tal como a temperatura ambiente. Los cristales de la forma E de la invención precipitan y se aíslan.

50 La forma F se puede preparar suspendiendo la forma A, forma B, forma C, forma D, forma G o forma H, o una de sus mezclas, en agua o en una mezcla acuosa de un alcohol inferior a temperatura más baja, tal como a temperatura ambiente. Los cristales de la forma F de la invención precipitan y se aíslan.

La forma G se puede preparar suspendiendo la forma A, forma B, forma C, forma D, forma F o forma H o una de sus mezclas, en metanol. Los cristales de la forma G de la invención precipitan y se aíslan.

La forma H se puede preparar suspendiendo la forma A, forma B, forma C, forma D, forma F o forma G, o una de sus mezclas, en etanol a temperatura más baja, tal como a temperatura ambiente o por debajo. Los cristales de la forma H de la invención precipitan y se aíslan.

Las formas cristalinas de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, forma B y forma E son anhidratos/ansolvatos del compuesto de la invención, la forma C, forma D y forma F son hidratos, la forma G y forma H son solvatos.

La invención se ilustra, pero no se limita de manera alguna, con los siguientes ejemplos.

10 EJEMPLOS

Procedimientos generales

El análisis de difracción de polvo de rayos X (XRPD) se realizó en muestras preparadas de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo los descritos en Giacovazzo, C. et al (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, Nueva York; Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres; o Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, Nueva York. El análisis por rayos X se realizó usando un difractómetro Philips X'Pert MPD y/o PANalytical X'Pert PRO MPD.

La calorimetría de barrido diferencial (DSC) se llevó a cabo usando un instrumento Perkin Elmer DSC 7, de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo los descritos por Höhne, G. W. H. et al (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlín.

El análisis termogravimétrico(TGA) se realizó usando un instrumento Perkin Elmer TGA 7.

Las temperaturas de comienzo de DSC pueden variar en el intervalo $\pm 5^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo $\pm 2^{\circ}\text{C}$), y las distancias XRPD pueden variar en el intervalo ± 2 en el último lugar decimal dado.

Los datos de difracción de rayos X de cristal único se recogieron a temperatura ambiente con un instrumento Enraf-Nonius Kappa-CCD equipado con radiación (2000) MoK(α) de grafito mono-cromatizado. Los parámetros precisos de la celdilla unidad se obtuvieron a partir de una búsqueda de vector espacio-real que indexaba todos los puntos de difracción observados.

La espectroscopía FT-Raman se realizó usando un instrumento Perkin Elmer Spectrum GX.

1. Preparación de sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidrometil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A.

Ejemplo 1:1

100 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 200 ml de etanol. La suspensión se calentó a aproximadamente 60°C y se cargó una mezcla de ácido metanosulfónico (28,9 g) y etanol (40 ml) durante aproximadamente 80 minutos. Después de aclarar con etanol (10 ml), la suspensión se enfrió a aproximadamente 50°C . Los cristales se aislaron y se lavaron con etanol. Los cristales se secaron (secado por soplado) durante 1,5 h. Se obtuvieron 102 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A.

Ejemplo 1:2

Se suspendieron en 6 ml de agua 3,0 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. La suspensión se sembró con cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A (0,02 g). La suspensión se agitó durante aproximadamente 2 horas a 40°C . Se separó por filtración una muestra y se analizó. Se verificó (XRPD) que la muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A.

Ejemplo 1:3

5 Se suspendieron en 11,25 ml de agua y 101 ml de etanol, 150 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. La suspensión se agitó a aproximadamente 40 °C durante 5 h. Se separó por filtración una muestra y se analizó. Se verificó (XRPD) que la muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A.

Los cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, según la presente invención se caracterizan por que proporcionan un patrón de difracción de rayos X como en la figura 1, que presenta sustancialmente las siguientes intensidades y valores d;

Forma A		Forma A		Forma A	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
11,4	mf	5,7	F	3,96	m
9,3	f	5,0	D	3,92	f
8,0	m	4,72	f	3,86	m
7,8	f	4,66	m	3,68	d
7,4	md	4,62	d	3,63	d
7,3	d	4,49	d	3,56	m
6,8	d	4,43	m	3,42	d
6,5	md	4,35	m	3,18	m
6,1	m	4,29	d		
5,8	m	4,10	d		

10 Los picos, identificados con los valores d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, se han extraído del difractograma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A. Las intensidades relativas son menos fiables y se han estimado sin ninguna conversión de rendijas de divergencia.

Definición de intensidades relativas:

		% Intensidad relativa*
mf	muy fuerte	>85 %
f	fuerte	27-85 %
m	media	10-27 %
d	débil	5-10%
md	muy débil	<5 %

*las intensidades relativas se derivan de los difractogramas medidos con rendijas variables.

Se entenderá que las intensidades relativas de los picos pueden variar según la orientación de la muestra que se ensaya y el tipo y el ajuste del instrumento usado de manera que las intensidades en la difracción de polvo de rayos X de las trazas son ilustrativas en la presente memoria y no pretenden usarse para una comparación absoluta.

La calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma A mostraba una fusión endotérmica con un comienzo a 255°C.

5 El TGA mostraba una disminución de masa de ca 0,5 % (20-100 °C).

El análisis de difracción de rayos X de los cristales individuales mostraba que la forma A cristaliza en forma monoclinica en el grupo espacial P2₁/c con cuatro moléculas en la celdilla unidad. Las dimensiones de la celdilla unidad han resultado ser:

$$a = 8,575(1) \text{ \AA}$$

10 $b = 18,653(1) \text{ \AA}$

$$c = 15,794(1) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 113,21(1)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

15 $V = 2371,0(4) \text{ \AA}^3$

La densidad calculada es $D_c = 1,296(1) \text{ g/cm}^3$.

Los cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, según la presente invención, se caracterizan por que proporcionan un espectro Raman como en la figura 8. Los picos del espectro con intensidades relativas por encima de 18,6 se observan para los siguientes desplazamientos Raman (cm⁻¹):

20

desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
2935,9	56,2	1042,3	41,6
1671,2	31,8	877,6	33,6
1617,.	56,6	781,7	28,1
1597,2	35,8	708,6	18,6
1590,4	39,4	554,9	23,7
1533,9	26,3	542,8	22,3
1484,4	22,6	535,7	25,9
1427,1	100,0	501,2	29,9
1415,8	85,8	379,6	25,2
1392,9	46,7	352,9	22,6
1383,1	55,8	338,1	28,8

desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
1296,2	20,1	268,3	22,3
1271,1	25,5	239,7	39,8
1258,2	42,0	228,2	33,2
1095,5	21,5	196,8	26,6
1059,7	20,4		

2. Preparación de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B.

Ejemplo 2: 1

5 110 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 550 ml de etanol. Se cargaron 32 g de ácido metanosulfónico, diluidos con 80 ml de etanol. Después de aclarar con etanol (30 ml), la suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la conversión a la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. La suspensión se enfrió a 2 °C a -10 °C/h. Los cristales se aislaron y se secaron a vacío durante la noche a 30 °C. Se obtuvieron 133 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B.

Ejemplo 2:2

15 Se suspendieron 75 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en 350 ml de etanol y se enfrió a 10 °C. Se cargaron 21,9 g de ácido metanosulfónico, diluidos con 56 ml de etanol. Después de aclarar con etanol (44 ml), la suspensión se agitó hasta que se completó la conversión a la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. Los cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B se aislaron y se secaron a vacío a 30 °C durante la noche. Rendimiento 99 %.

Ejemplo 2: 3

20 Se suspendieron 20 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en 99,2 ml de etanol mezclado con 0,8 ml de agua. Se cargaron a 7°C 3,94 ml de ácido metanosulfónico, diluido con 15 ml de etanol. La suspensión se agitó y se muestreó después de 5 horas. Se verificó (XRPD) que la muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B.

Ejemplo 2:4

25 Se suspendieron 20 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en 98,1 ml de etanol mezclado con 1,9 ml de agua. Se cargaron a 2°C 3,94 ml de ácido metanosulfónico, diluido con 15 ml de etanol. Durante el procedimiento de carga, la suspensión se sembró con cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. La suspensión se agitó y se muestreó después de 6 horas. Se verificó (XRPD) que la muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B.

Ejemplo 2:5

35 10 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 47 ml de isopropanol. Se añadieron a 10°C 1,97 ml de ácido metanosulfónico, diluido con 11 ml de isopropanol. La suspensión se agitó durante una noche y después se muestreó. Se verificó (XRPD) que una muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B.

Ejemplo 2: 6

Se suspendieron en 3 ml de etanol 2,0 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A. La suspensión se sembró con una "pequeña cantidad" de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se aislaron los cristales. Se verificó (XRPD) que una muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B.

Ejemplo 2: 7

2,0 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A se suspendieron en 3 ml de etanol/metanol (1:1). A la suspensión se añadieron 10 mg de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. Se continuó la agitación durante 17 h a temperatura ambiente. El sólido, sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B, se separó por filtración. Rendimiento 87 %.

Ejemplo 2:8

2,0 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A se suspendieron en 3 ml de etanol/isopropanol (1:1). A la suspensión se añadieron como semillas 10 mg de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido, sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B, se separó por filtración. Rendimiento 93%.

Ejemplo 2:9

15 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 70 ml de etanol. La suspensión se enfrió a 27°C y entonces se añadió durante 18 minutos una mezcla de 4,3 g de ácido metanosulfónico y 26 ml de etanol. La suspensión se enfrió a 0°C y se agitó toda la noche. Se verificó (XRPD) que el compuesto aislado consistía en la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. Rendimiento: 95 %.

Ejemplo 2:10

15 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 70 ml de etanol y se enfriaron a 37°C, y entonces se añadió durante 18 minutos una mezcla de 4,3 g de ácido metanosulfónico y 3 ml de etanol. La suspensión se enfrió a 0°C y se agitó toda la noche. Se verificó (XRPD) que el compuesto aislado consistía en la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. Rendimiento: 97 %.

Ejemplo 2:11

Se suspendieron 68,8 kg de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en 257 kg de etanol y se enfrió a 30 -32°C. Se añadió el 10 % de una mezcla de 20 kg de ácido metanosulfónico y 40 kg de etanol durante 14 minutos y después se sembró con 600 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. El residuo de la mezcla de etanol y ácido metanosulfónico se añadió durante 97 min. La suspensión se muestreó y se verificó que consistía en la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. La suspensión se enfrió a 10°C y después se aislaron los cristales. Rendimiento: 85 %.

Ejemplo 2:12

Se suspendieron 75 kg de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en 276 kg de etanol y se enfrió a 31 -32°C. Se añadió una mezcla de 21,8 kg de ácido metanosulfónico y 44 kg de etanol durante 99 minutos seguido de otros 34 kg de etanol. La suspensión se enfrió a 10°C y se muestreó después de 6 h. Se verificó que la muestra consistía en la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. Rendimiento: 92 %.

La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B, según la presente invención se caracteriza por que proporcionan un patrón de difracción de rayos X como en la figura 2, que presenta sustancialmente las siguientes intensidades y valores d;

Forma B		Forma B		Forma B	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
19,5	d	6,8	d	4,72	m
11,8	f	6,5	d	4,52	m
11,1	m	6,4	d	4,35	d
9,8	mf	5,9	m	3,89	d
8,3	f	5,5	m	3,68	d
7,8	d	4,96	d	3,26	m

Los picos, identificados con valores d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, se han extraído del difractograma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B. Las intensidades relativas son menos fiables y se han estimado son ninguna conversión de rendija de divergencia.

- 5 Se entenderá que las intensidades relativas de los picos pueden variar según la orientación de la muestra que se ensaya y el tipo y el ajuste del instrumento usado de manera que las intensidades en la difracción de polvo de rayos X de las trazas son ilustrativas en la presente memoria y no pretenden usarse para una comparación absoluta.

Definición de intensidades relativas:

		% Intensidad relativa*
mf	muy fuerte	> 60 %
f	fuerte	30-60 %
m	media	10-30 %
d	débil	5-10%
md	muy débil	<5 %

*las intensidades relativas se derivan de los difractogramas medidos con rendijas variables.

- 10 La calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma B mostraba un evento exotérmico con un comienzo a 112 °C y una fusión endotérmica con un comienzo a 255°C.

El TGA mostraba una disminución de masa de ca 0,2 % (21-100 °C).

El análisis de difracción de rayos X de los cristales individuales mostraba que la forma B cristaliza en forma triclinica en el grupo espacial P(-1) (grupo espacial No. 2) con cuatro moléculas en la celdilla unidad. Las dimensiones de la celdilla unidad han resultado ser:

- 15
- a = 8,440(1)
 - b = 14,244(1)
 - c = 19,898(1) Å
 - α = 93,03(1)°

$$\beta = 99,88(1)^\circ$$

$$\gamma = 96,81(1)^\circ$$

$$V = 2333,5(4) \text{ \AA}^3$$

La densidad calculada es $D_c = 1,317(1) \text{ g/cm}^3$.

- 5 Los cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B, según la presente invención, se caracterizan por que proporcionan un espectro Raman como en la figura 9. Los picos del espectro con intensidades relativas por encima de 18,6 se observan para los siguientes desplazamientos Raman (cm^{-1}):

desplazamiento Raman (cm^{-1})	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm^{-1})	Intensidad relativa
2937,4	53,5	1100,1	21,9
2928,8	41,9	1040,8	50,7
1671,4	33,5	964,9	18,6
1617,0	47,9	888,2	34,4
1590,3	39,1	871,9	28,4
1533,8	20,9	777,4	31,6
1480,7	20,9	751,4	19,1
1461,0	21,4	710,3	18,6
1426,4	81,9	553,1	26,0
1417,3	100,0	536,1	26,5
1394,4	50,2	501,3	31,2
1383,1	59,1	382,3	22,3
1357,5	20,9	353,1	25,6
1305,8	24,7	335,5	32,1
1280,3	19,1	285,4	22,8
1254,9	55,8	241,1	41,4
1163,5	22,8	198,9	22,3

3. Preparación de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma C.

Ejemplo 3: 1

5 Se suspendieron 0,5 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (mezcla de forma A y forma B) en 0,75 ml de agua. La suspensión se agitó a 22 °C durante 24 h. Se verificó (XRPD) que una muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma C.

La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma C, según la presente invención se caracteriza por que proporcionan un patrón de difracción de rayos X como en la figura 3, que presenta sustancialmente las siguientes intensidades y valores d;

Forma C		Forma C		Forma C	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
13,1	mf	4,88	f	3,80	f
10,7	f	4,67	f	3,76	f
10,3	f	4,43	m	3,57	f
7,1	m	4,39	m	3,51	f
6,8	f	4,20	f	3,44	m
5,8	f	4,03	m	3,35	f
5,7	f	3,95	f	3,31	m
5,5	m	3,92	f	3,17	m
5,2	m	3,83	m	2,90	m

10 Los picos, identificados con valores d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, se han extraído del difractograma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma C. Las intensidades relativas son menos fiables y se han estimado son ninguna conversión de rendija de divergencia.

Definición de intensidades relativas:

		% Intensidad relativa*
mf	muy fuerte	>85 %
f	fuerte	27-85 %
m	media	12-27 %
d	débil	6-12%
md	muy débil	<6 %

*las intensidades relativas se derivan de los difractogramas medidos con rendijas variables.

15 El TGA mostraba una disminución de masa de ca 0,2 % (21-75 °C).

4. Preparación de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma D.**Ejemplo 4:1**

5 Se aisló una suspensión de cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma C y los cristales se secaron un poco al aire. Se analizó (XRPD) y se verificó que una muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma D.

10 La sal mesilato 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma D, según la presente invención, se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta sustancialmente las intensidades y valores d siguientes:

Forma D		Forma D		Forma D	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
13,8	f	5,1	m	3,71	d
9,1	f	5,0	d	3,59	m
7,2	d	4,85	d	3,55	m
6,9	f	4,62	m	3,39	d
6,4	f	4,43	d	3,13	d
5,9	m	4,19	m	2,64	d
5,8	m	3,92	m	2,38	m
5,6	d	3,87	m		

Los picos, identificados con los valores d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, se han extraído del difractograma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma D. Las intensidades relativas son menos fiables y se han estimado sin ninguna conversión de rendijas de divergencia. Definición de intensidades relativas:

		% Intensidad relativa*
f	fuerte	> 60 %
m	media	17-60 %
d	débil	7-17%
md	muy débil	<7 %

*las intensidades relativas se derivan de los difractogramas medidos con rendijas variables.

15 El análisis de difracción de rayos X de los cristales individuales mostraba que la forma D cristaliza en forma triclinica en el grupo espacial P(-1) (grupo espacial No. 2) con cuatro moléculas en la celdilla unidad. Las dimensiones de la celdilla unidad han resultado ser:

$$a = 8,613(1) \text{ \AA}$$

$$b = 15,908(1) \text{ \AA}$$

$$c = 19,401(1) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 70,27(1)^\circ$$

$$\beta = 89,14(1)^\circ$$

$$5 \quad \gamma = 74,86(1)^\circ$$

$$V = 2407,5 \text{ \AA}^3.$$

La densidad calculada es $D_c = 1,301(1) \text{ g/cm}^3$.

5, Preparación de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma E.

10 ***Ejemplo 5:1***

Una suspensión de cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino) N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma C se aisló a temperatura ambiente. Los cristales se secaron a 40 °C a vacío durante la noche. Los cristales se analizaron (XRPD) y se verificó que consistían en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma E.

15 La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma E, según la presente invención se caracteriza por que proporcionan un patrón de difracción de rayos X como en la figura 4, que presenta sustancialmente las siguientes intensidades y valores d;

Forma E		Forma E		Forma E	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
12,5	m	5,5	m	3,82	m
10,1	f	5,1	m	3,71	m
9,5	mf	4,61	m	3,41	m
6,8	d	4,41	d	2,98	m
6,2	m	4,14	m		
6,1	f	3,88	m		

20 Los picos, identificados con los valores d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, se han extraído del difractograma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma E. Las intensidades relativas son menos fiables y se han estimado sin ninguna conversión de rendijas de divergencia.

Definición de intensidades relativas:

		% Intensidad relativa*
mf	muy fuerte	> 70 %
f	fuerte	33-70 %

		% Intensidad relativa*
m	media	10-33 %
d	débil	5-10%
md	muy débil	<5 %

*las intensidades relativas se derivan de los difractogramas medidos con rendijas variables.

El TGA mostraba una disminución de masa de ca 0,2 % (21-200 °C).

6. Preparación de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma F.

Ejemplo 6:1

- 5 Se suspendieron en 0,68 ml de agua y 3,85 ml de etanol, 3,0 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida húmeda, forma B. La suspensión se agitó a -10 °C durante 4 días. Se separó por filtración una muestra y se analizó. Se verificó (XRPD) que la muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma F.

10 **Ejemplo 6:2**

3,0 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, se suspendieron en 4.5 ml de una mezcla de etanol y agua (1:1). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se verificó (XRPD) que una muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma F.

- 15 La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma F, según la presente invención se caracteriza por que proporcionan un patrón de difracción de rayos X como en la figura 5, que presenta sustancialmente las siguientes intensidades y valores d;

Forma F		Forma F		Forma F	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
13,5	f	4,52	m	3,63	f
8,1	d	4,44	d	3,60	m
7,9	m	4,35	d	3,50	d
7,2	m	4,18	m	3,26	d
6,9	f	4,15	m	3,05	d
5,8	m	4,07	m	3,02	d
5,7	m	3,96	m	2,78	d
5,4	m	3,92	m	2,70	m
5,0	f	3,78	d	2,65	d

Forma F		Forma F		Forma F	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
4,62	m	3,70	f		

Los picos, identificados con los valores d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, se han extraído del difractograma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma F. Las intensidades relativas son menos fiables y se han estimado sin ninguna conversión de rendijas de divergencia.

5 Definición de intensidades relativas:

		% Intensidad relativa*
f	fuerte	>60 %
m	media	17-60 %
d	débil	7-17%
md	muy débil	<7 %

*las intensidades relativas se derivan de los difractogramas medidos con rendijas variables.

El TGA mostraba una disminución de masa de ca 3,4 % (25-75 °C).

7. Preparación de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma G.

Ejemplo 7:1

- 10 Se suspendieron 0,5 g de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (mezcla de forma A y forma B) en 0,75 ml de metanol. La suspensión se añadió a un vial y se cerró el sistema. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se separó por filtración una muestra y se analizó. Se verificó (XRPD) que la muestra consistía en cristales de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma G.
- 15 La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma G, según la presente invención se caracteriza por que proporcionan un patrón de difracción de rayos X como en la figura 6, que presenta sustancialmente las siguientes intensidades y valores d;

Forma G		Forma G		Forma G	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
13,6	m	4,45	m	3,48	d
10,1	f	4,41	d	3,41	m
9,2	f	4,18	d	3,36	m
7,6	d	3,98	m	3,23	d
7,3	d	3,82	m	3,08	d

Forma G		Forma G		Forma G	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
6,4	m	3,76	d	2,87	d
5,7	f	3,66	m	2,38	d
5,6	m	3,61	m		
5,1	f	3,55	m		

Los picos, identificados con los valores d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, se han extraído del difractograma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma G. Las intensidades relativas son menos fiables y se han estimado sin ninguna conversión de rendijas de divergencia.

5 Definición de intensidades relativas:

		% Intensidad relativa*
f	fuerte	> 50 %
m	media	22-50 %
d	débil	6-22 %
md	muy débil	<6 %

*las intensidades relativas se derivan de los difractogramas medidos con rendijas variables.

El TGA mostraba una disminución de masa de ca 18,6 % (23-81 °C), y de ca 5,2 % (81-100 °C).

8. Preparación de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma H.

Ejemplo 8:1

- 10 Se suspendieron 40 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en 187 ml de etanol y se enfrió a 10 °C. Se cargaron 11,7 g de ácido metanosulfónico, diluidos con 40 ml de etanol. Después de aclarar con etanol (13 ml) la suspensión se agitó durante cinco horas. Los cristales se recogieron en un filtro, se lavaron y se secaron a vacío a 30°C durante 64 horas. Se verificó (XRPD) que los cristales consistían en la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma H.
- 15 La sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma H, según la presente invención se caracteriza por que proporcionan un patrón de difracción de rayos X como en la figura 7, que presenta sustancialmente las siguientes intensidades y valores d;

Forma H		Forma H		Forma H	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
11,1	mf	6,3	m	3,84	f
10,1	m	5,4	f	3,65	m

Forma H		Forma H		Forma H	
valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa	valor d (Å)	Intensidad relativa
8,8	d	4,84	m	3,59	f
8,0	f	4,59	m	3,34	m
7,1	m	4,37	m	3,20	d
6,7	d	4,27	d	3,17	d
6,6	d	4,01	f	3,11	d

Los picos, identificados con los valores d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, se han extraído del difractograma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma H. Las intensidades relativas son menos fiables y se han estimado sin ninguna conversión de rendijas de divergencia.

5

Definición de intensidades relativas:

		% Intensidad relativa*
mf	muy fuerte	>85 %
f	fuerte	37-85 %
m	media	14-37 %
d	débil	6-14%
md	muy débil	<6 %

*las intensidades relativas se derivan de los difractogramas medidos con rendijas variables.

El TGA mostraba una disminución de masa de ca 5,4 % (22-150 °C).

REIVINDICACIONES

1. Sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida y sus formas cristalinas.

5 2. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, **caracterizado por una celdilla unidad triclinica con parámetros:**

$a = 8,6 \text{ \AA}$, $b = 18,7 \text{ \AA}$, $c = 15,8 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 113^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.

10 3. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, **caracterizado por que proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta los siguientes valores d:**

Forma A		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
11,4	5,7	3,92
9,3	4,72	3,18
7,8	4,35	

4. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, **caracterizado por que proporciona un espectro Raman que presenta las siguientes intensidades relativas por encima de 18,6:**

desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
2935,9	56,2	1042,3	41,6
1671,2	31,8	877,6	33,6
1617,7	56,6	781,7	28,1
1597,2	35,8	708,6	18,6
1590,4	39,4	554,9	23,7
1533,9	26,3	542,8	22,3
1484,4	22,6	535,7	25,9
1427,1	100,0	501,2	29,9
1415,8	85,8	379,6	25,2
1392,9	46,7	352,9	22,6
1383,1	55,8	338,1	28,8
1296,2	20,1	268,3	22,3
1271,1	25,5	239,7	39,8

desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
1258,2	42,0	228,2	33,2
1095,5	21,5	196,8	26,6
1059,7	20,4		

5. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B, **caracterizado** por una celdilla unidad triclinica con parámetros:

$$a = 8,4 \text{ \AA}, b = 14,2 \text{ \AA}, c = 19,9 \text{ \AA}, \alpha = 93^\circ, \beta = 100^\circ, \gamma = 97^\circ.$$

- 5 **6.** Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B, **caracterizado por que proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta los siguientes valores d:**

Forma B		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
11,8	8,3	4,72
11,1	5,9	4,52
9,8	5,5	

- 10 **7.** Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B, **caracterizado por que proporciona un espectro Raman que presenta las siguientes intensidades relativas por encima de 18,6:**

desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
2937,4	53,5	1100,1	21,9
2928,8	41,9	1040,8	50,7
1671,4	33,5	964,9	18,6
1617,0	47,9	888,2	34,4
1590,3	39,1	871,9	28,4
1533,8	20,9	777,4	31,6
1480,7	20,9	751,4	19,1
1461,0	21,4	710,3	18,6
1426,4	81,9	553,1	26,0
1417,3	100,0	536,1	26,5

desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa	desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
1394,4	50,2	501,3	31,2
1383,1	59,1	382,3	22,3
1357,5	20,9	353,1	25,6
1305,8	24,7	335,5	32,1
1280,3	19,1	285,4	22,8
1254,9	55,8	241,1	41,4
1163,5	22,8	198,9	22,3

8. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma C, **caracterizado por que proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta los siguientes valores d:**

Forma C		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
13,1	5,7	3,57
10,7	4,88	3,51
6,8	4,39	

5 9. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma D, **caracterizado por que proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta los siguientes valores d:**

Forma D		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
13,8	6,4	3,55
9,1	5,1	2,38
6,9	4,62	

10 10. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma D, **caracterizado por una celdilla unidad triclinica con parámetros:**

$$a = 8,6\text{Å}, b = 15,9\text{Å}, c = 19,4\text{Å}, \alpha = 70^\circ, \beta = 89^\circ, \gamma = 75^\circ.$$

11. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma E, **caracterizado por que proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta los siguientes valores d:**

Forma E		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
12,5	6,1	3,88
10,1	5,1	3,71
9,5	4,61	

12. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma F, **caracterizado por que proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta los siguientes valores d:**

Forma F		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
13,5	5,8	3,70
7,9	5,0	3,63
6,9	3,96	

5

13. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma G, **caracterizado por que proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta los siguientes valores d:**

Forma G		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
13,6	6,4	3,82
10,1	5,7	3,61
9,2	5,1	

14. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma H, **caracterizado por que proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta los siguientes valores d:**

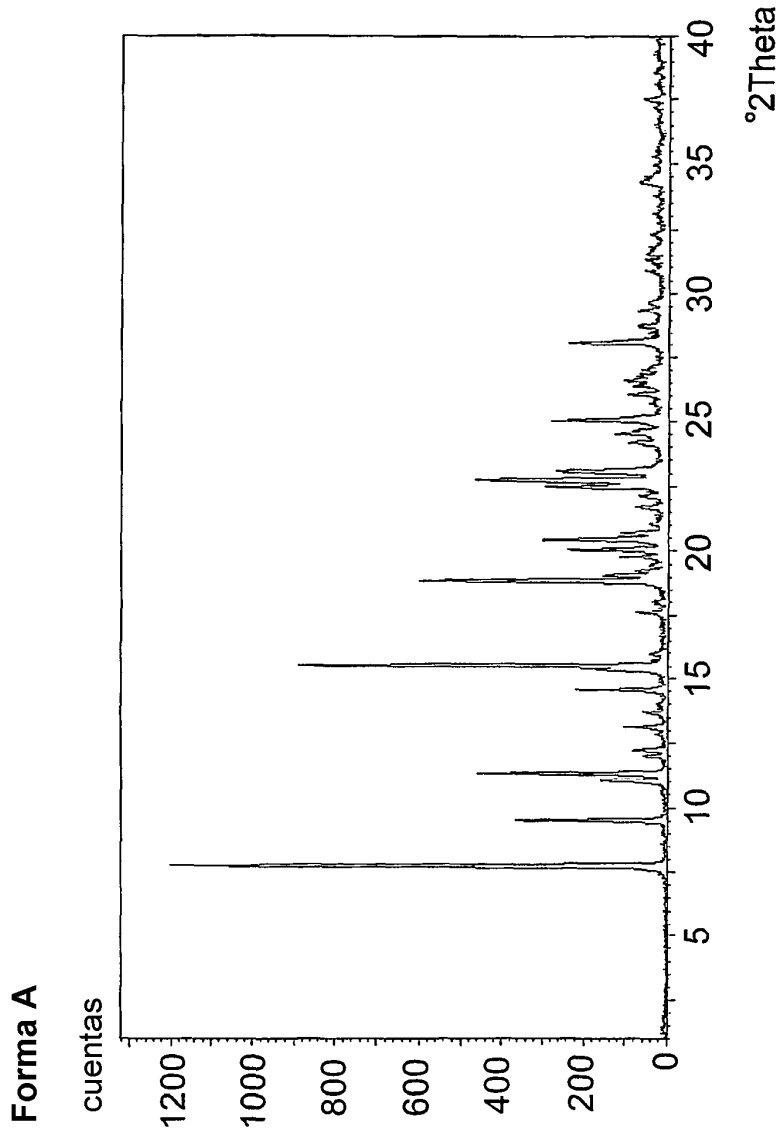
Forma H		
valor d (Å)	valor d (Å)	valor d (Å)
11,1	6,3	3,84
8,0	5,4	3,59
7,1	4,01	

10

15. Sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por ser una mezcla de dos o más formas cristalinas de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida definida en las reivindicaciones 2 a 14.

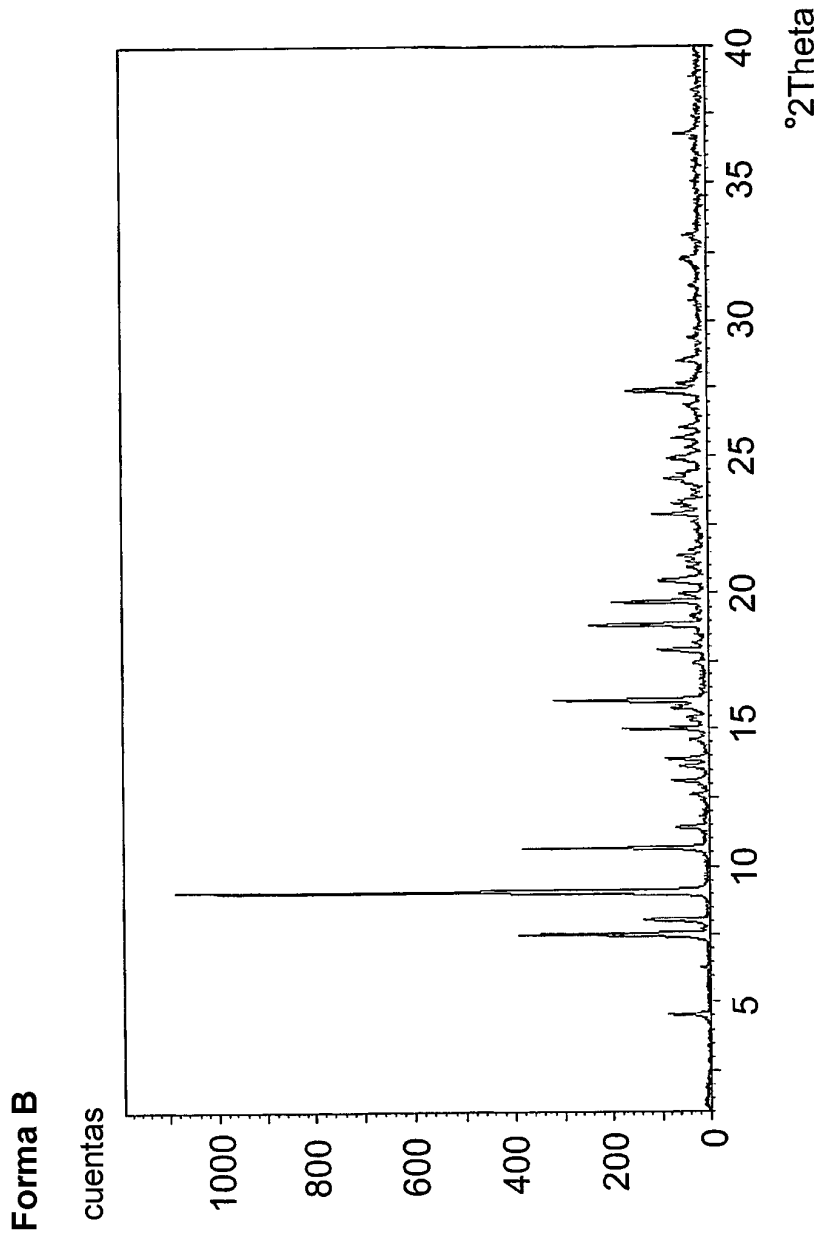
16. Sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada **por que es una** mezcla de la forma A y la forma B definidas en las reivindicaciones 2 a 7.
17. Sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por ser una mezcla de dos o más de la forma A, forma B y forma H definidas en las reivindicaciones 2 a 7 o 14.
18. Un procedimiento para la preparación de la forma A como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que comprende las etapas de:
- disolver o suspender 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un disolvente adecuado;
 - añadir ácido metanosulfónico a temperatura más elevada;
 - permitir que la disolución o suspensión cristalice; y
 - aislar la forma A así obtenida.
19. Un procedimiento para la preparación de la forma B como se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 que comprende las etapas de:
- disolver o suspender 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un disolvente adecuado;
 - añadir ácido metanosulfónico a temperatura más baja;
 - permitir que la disolución o suspensión cristalice; y
 - aislar la forma B así obtenida.
20. Un procedimiento para la preparación de la forma A como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que comprende las etapas de:
- disolver o suspender cualquier forma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un disolvente adecuado;
 - permitir que la disolución o suspensión cristalice a temperatura más elevada, usando opcionalmente la forma A para inducir la cristalización; y
 - aislar la forma A así obtenida.
21. Un procedimiento para la preparación de la forma B como se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 que comprende las etapas de:
- disolver o suspender cualquier forma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un disolvente adecuado;
 - permitir que la disolución o suspensión cristalice a temperatura más baja, usando opcionalmente la forma B para inducir la cristalización; y
 - aislar la forma B así obtenida.
22. Un procedimiento para la preparación de la forma A según la reivindicación 20 en donde la forma de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es la forma B.
23. Un procedimiento para la preparación de la forma B según la reivindicación 21 en donde la forma de sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A.

24. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, **caracterizado por que** se añaden semillas a la disolución o suspensión para inducir la cristalización.
25. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 18, 20, 22 y 24 en donde la temperatura más elevada es una temperatura de 40 °C.
- 5 26. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 21, 23 y 24 en donde la temperatura más baja es una temperatura menor que 40°C.
27. Una formulación farmacéutica que comprende al menos una de las formas cristalinas de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 28. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en terapia.
29. El uso de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 como ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de trastornos gastrointestinales.
- 15 30. El uso según la reivindicación 29 en donde los trastornos gastrointestinales son enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.
31. El uso según la reivindicación 29 en el que las enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico son gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera péptica, reflujo, esofagitis, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrinomas, hemorragia gastrointestinal superior aguda.
- 20 32. El uso según la reivindicación 29 es en el tratamiento o prevención de los síntomas de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (GERD, del inglés Gastroesophageal Reflux Disease), ardor de estómago, regurgitación, enfermedad de reflujo ácido que requiere tratamiento a corto y largo plazo, perturbación del sueño debido a reflujo gastroesofágico silente, erradicación de *Helicobacter pylori*, náusea, vómitos debido a la quimioterapia, afecciones posteriores a una operación, y ulceración por estrés.
- 25 33. El uso según la reivindicación 29 es en el tratamiento o prevención de los síntomas de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (GERD) que incluyen la curación de la esofagitis erosiva, GERD sintomático, mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva, y el tratamiento a largo plazo del GERD sintomático.
34. El uso según la reivindicación 29 es en el tratamiento o prevención de los trastornos respiratorios.
35. El uso según la reivindicación 34 en donde el trastorno respiratorio es bronquitis, COPD, asma, neumonitis, fibrosis pulmonar, aspiración ácida y asma ácido.



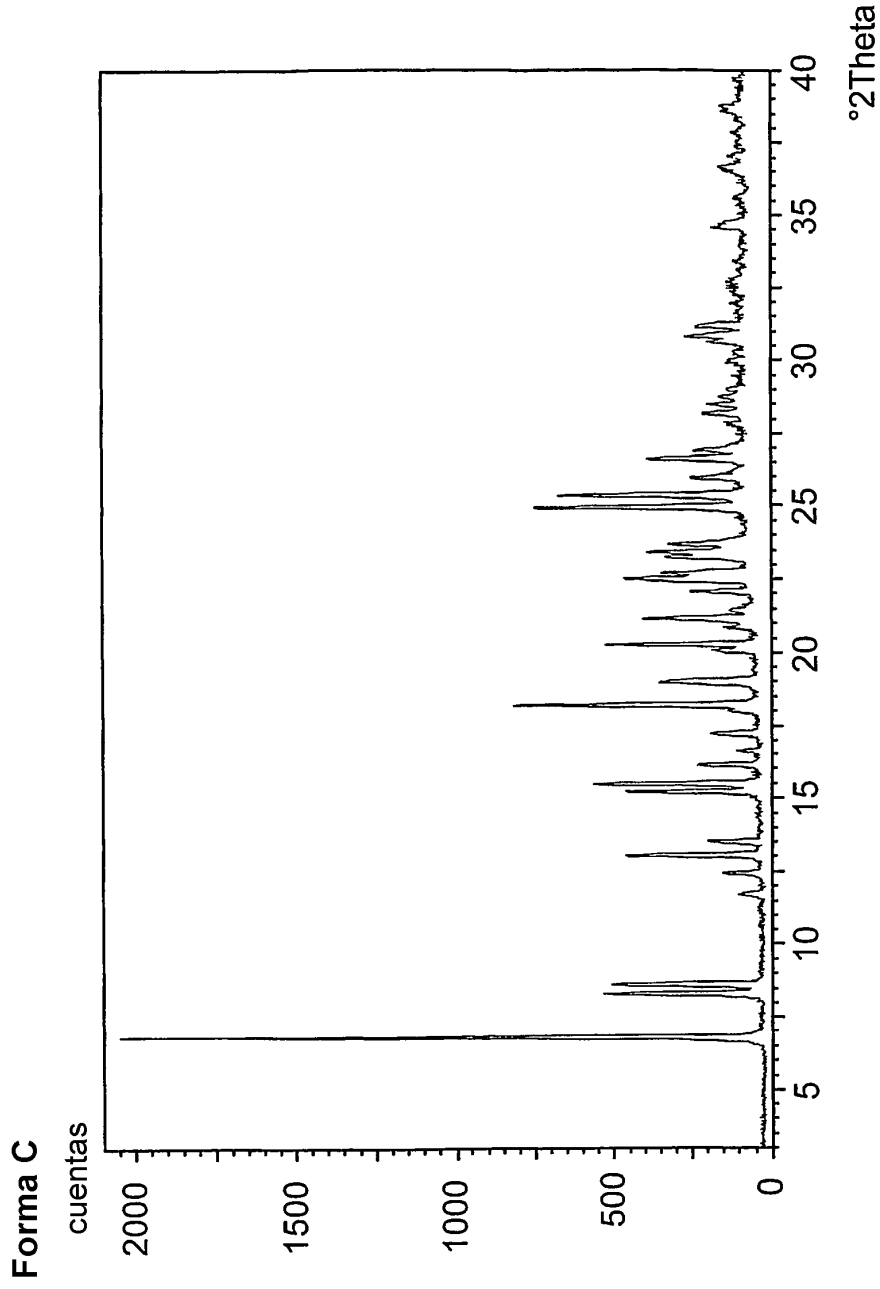
Un difractograma de polvo de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, medida con rendijas variables.

Fig. 1



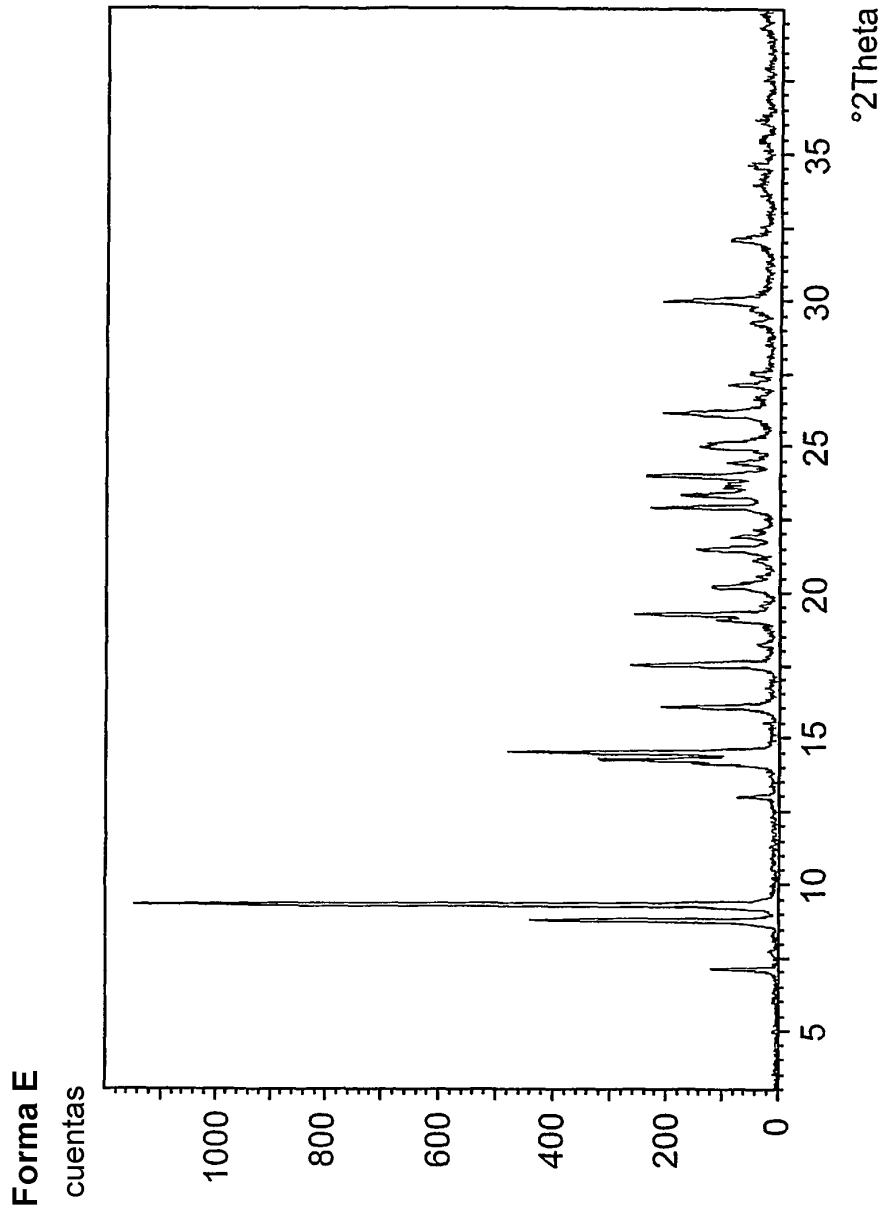
Un difractograma de polvo de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma B, medida con rendijas variables.

Fig. 2



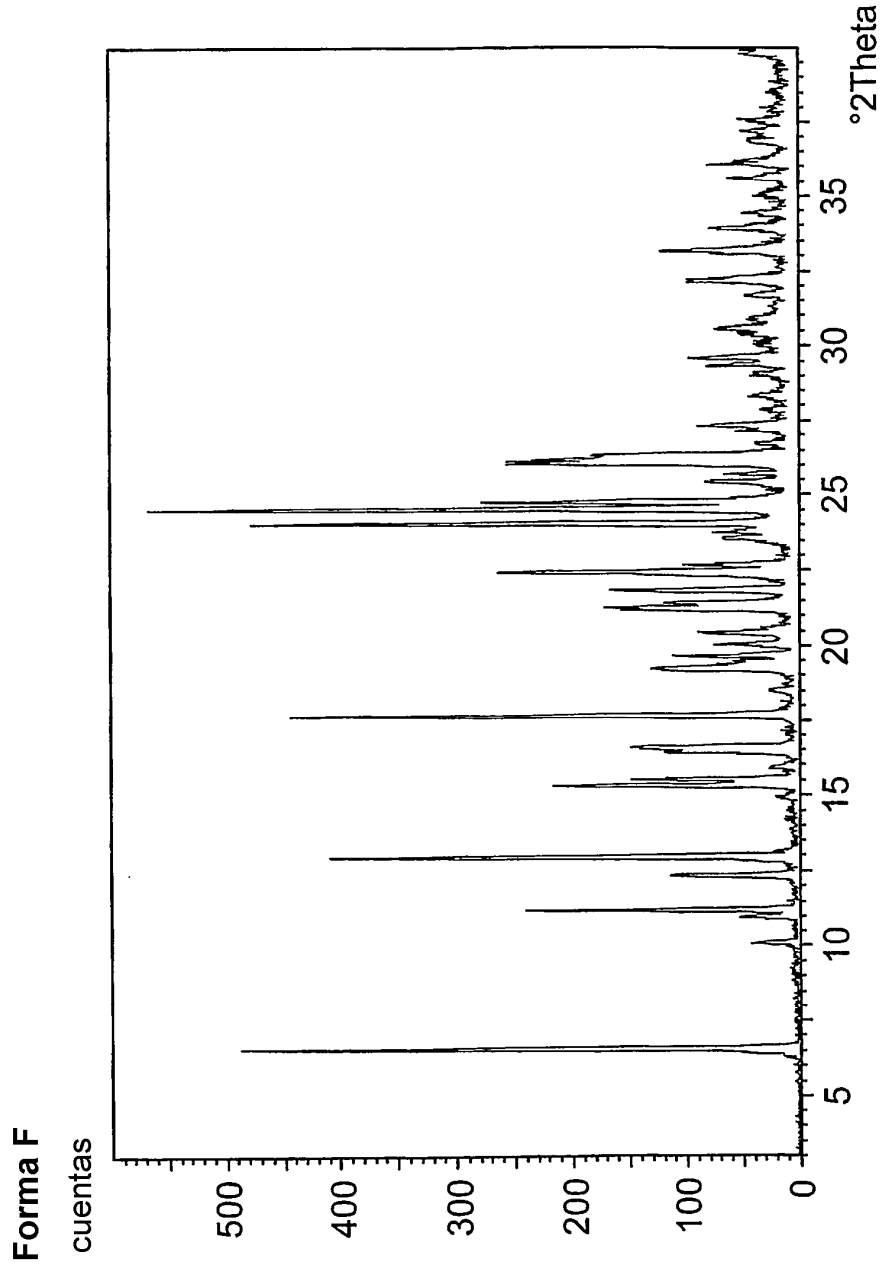
Un difractograma de polvo de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma C, medida con rendijas variables.

Fig. 3



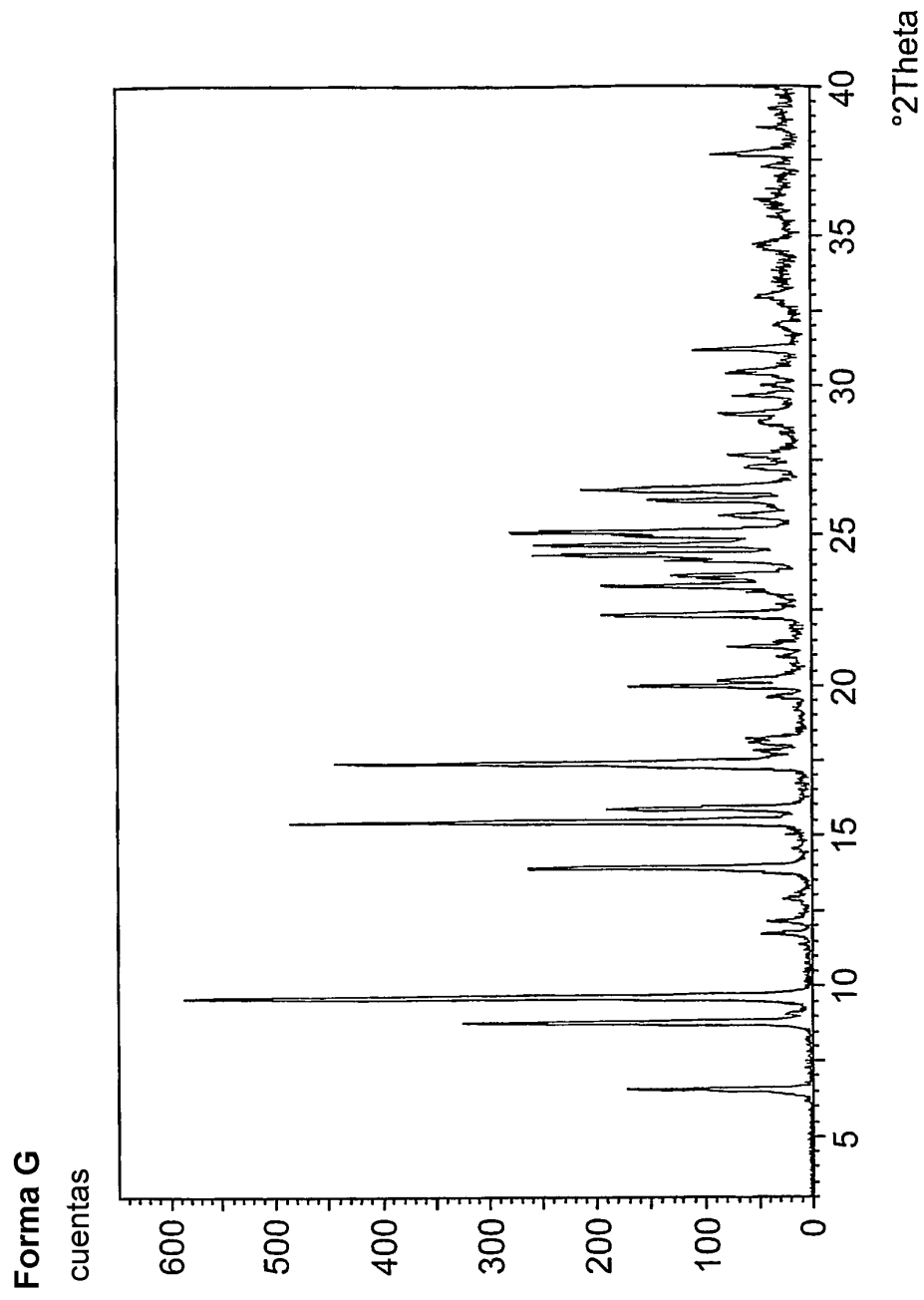
Un difractograma de polvo de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma E, medida con rendijas variables.

Fig. 4



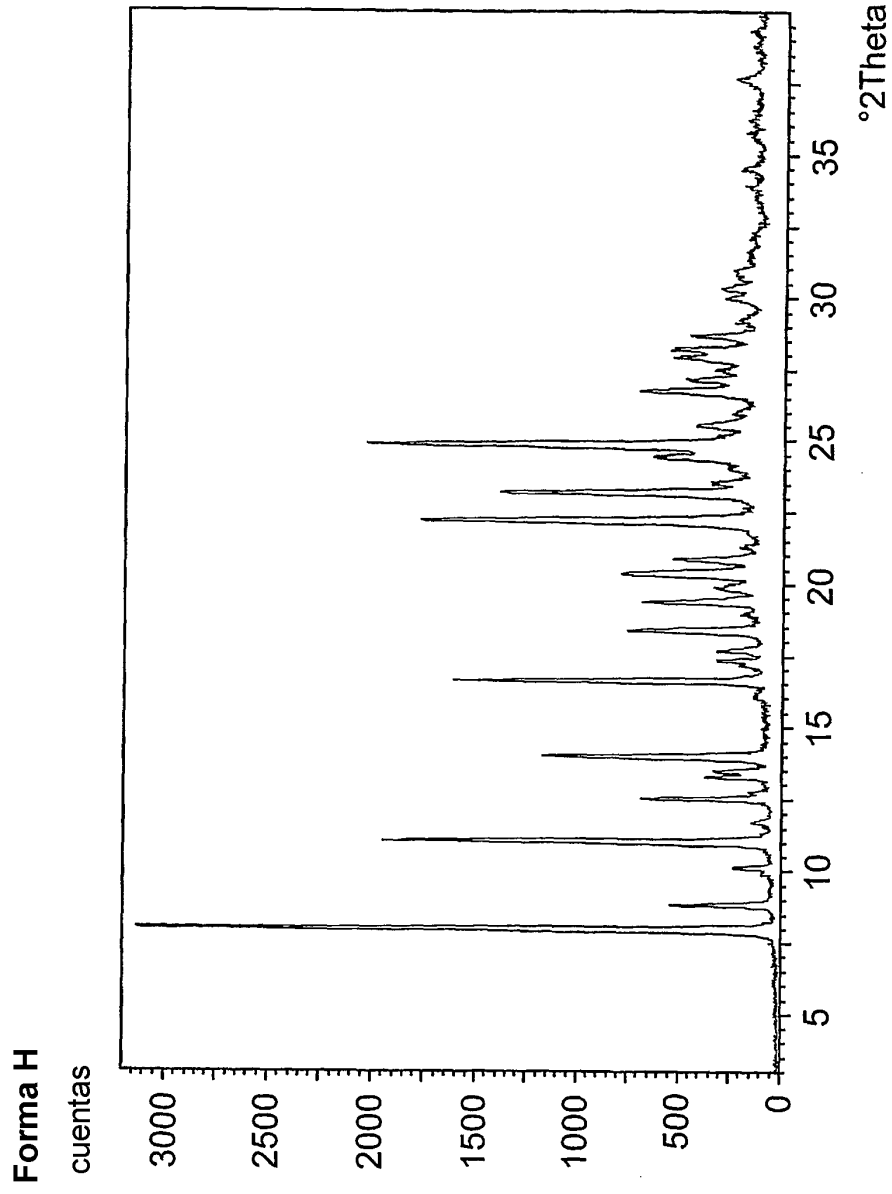
Un difractograma de polvo de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma F, medida con rendijas variables.

Fig. 5



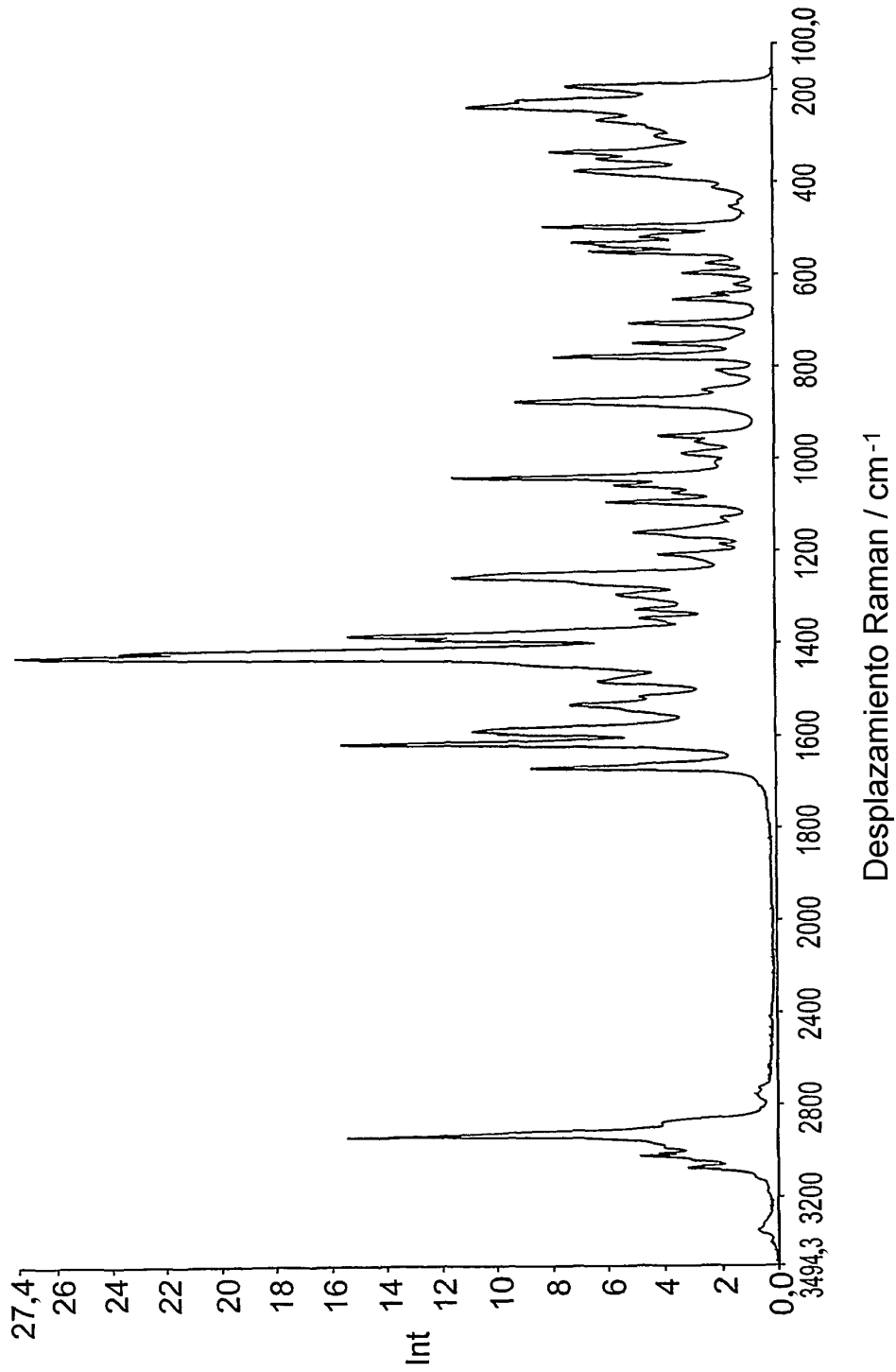
Un difractograma de polvo de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma G, medida con rendijas variables.

Fig. 6



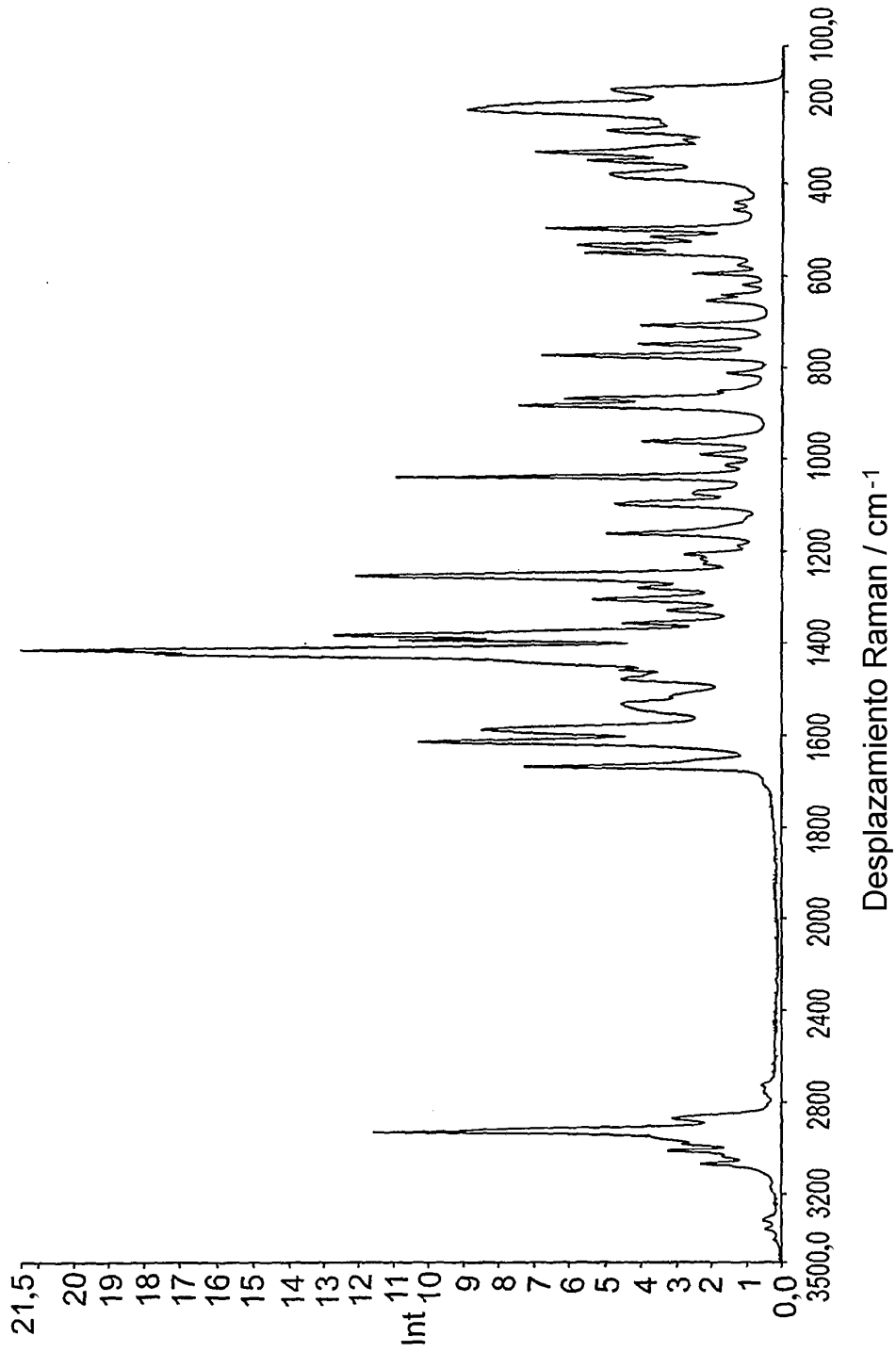
Un difractograma de polvo de rayos X de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma H, medida con rendijas variables.

Fig. 7



Un espectro Raman de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma A

Fig. 8



Un espectro Raman de la sal mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, Forma B. **Fig. 9**