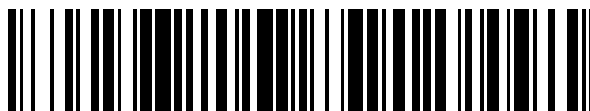


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 391**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2007** **E 07857408 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016** **EP 2125779**

54 Título: **Polimorfos de un antagonista del receptor mglur5**

30 Prioridad:

21.12.2006 US 876398 P

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

14.07.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**CLEARY, THOMAS P.;
GLOMME, ALEXANDER;
GRASSMANN, OLAF;
KUANG, SHAN-MING;
MEIER, ROLAND;
MILLER, DOREEN;
MOOG, REGINA;
ROHRER, FRANZISKA E. y
YANG, JASON**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 577 391 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

Polimorfos de un antagonista del receptor mglur5

5 La presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, y a su uso en formulaciones farmacéuticas.

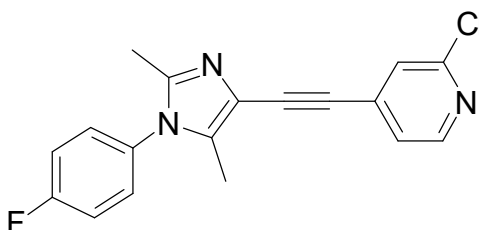
Ya se ha descrito previamente 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en la solicitud de patente PCT publicada nº WO 2004/108701.

10

Se ha descrito 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina como activo en el receptor mGluR5 para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con este receptor, tales como trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor agudo y crónico, para la protección contra el daño hepático, la insuficiencia inducida por fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la obesidad, el síndrome del X frágil o el autismo.

15

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una sal de monosulfato del siguiente compuesto:



20

2-Cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina A de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

25

La sal que se ha mencionado anteriormente y su forma cristalina pueden distinguirse por las propiedades físicas y químicas que pueden caracterizarse por los espectros infrarrojos, los patrones de difracción de rayos X de polvo, el comportamiento de fusión o las temperaturas de transición vítrea.

30

La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que contienen la sal que se ha mencionado anteriormente en su forma cristalina, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que contienen la sal que se ha mencionado anteriormente en su forma cristalina, y uno o más vehículos y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

35

De acuerdo con la invención, la sal que se ha mencionado anteriormente en su forma cristalina puede usarse para la preparación de medicamentos útiles en el control o la prevención de enfermedades que se basan en el receptor mGluR5. Tales enfermedades incluyen trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor agudo y crónico, para la protección contra el daño hepático, la insuficiencia inducida por fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la obesidad, el síndrome del X frágil o el autismo.

40

Figura 1: muestra un patrón de XRPD (difracción de rayos X de polvo, difractómetro de STOE) de un lote típico de la forma A de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Figura 2: muestra un espectro IR (espectroscopia infrarroja, espectrómetro de Nicolet) de un lote típico de la forma A de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

45

Figura 3: muestra una curva de TGA (análisis termogravimétrico, sistema de Mettler-Toledo) de un lote típico de la forma A de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

La ley de Bragg describe la difracción de un material cristalino con la ecuación:

50

$$2d \sin \theta = n \lambda$$

en la que d = distancia perpendicular entre los pares de planos adyacentes en un cristal (distancia d), theta = ángulo de Bragg, lambda = longitud de onda y n = número entero.

55

Cuando se cumple la ley de Bragg, los haces reflejados se encuentran en fase e interfieren constructivamente de manera que los picos de la difracción de Bragg se observan en el patrón de difracción de rayos X. En los ángulos de incidencia diferentes del ángulo de Bragg, los rayos reflejados se encuentran fuera de fase y se produce interferencia destructiva o cancelación. Un material amorfo no satisface la ley de Bragg y no se observan picos de difracción de Bragg en el patrón de difracción de rayos X.

En el presente documento, "API" se usa como un acrónimo de principio farmacéutico activo.

"Forma A de la sal de monosulfato" se usa en el presente documento como abreviatura para la forma cristalina A de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En el presente documento, "base libre" se usa como la abreviatura de la base libre de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En el presente documento, "IPA" se usa como un acrónimo de 2-propanol.

En el presente documento, "ACN" se usa como un acrónimo de acetonitrilo.

En el presente documento, "IR" se usa como un acrónimo de Infrarrojo, por lo tanto "espectro IR" significa espectro infrarrojo. Los espectros IR se registraron como película de una suspensión de Nujol de aproximadamente 5 mg de la muestra y poco Nujol entre dos placas de cloruro de sodio, con un espectrómetro de FTIR en transmitancia. El espectrómetro es un Nicolet™ 20SXB o equivalente (resolución 2 cm⁻¹, 32 o más barridos coañadidos, detector MCT).

Como alternativa, los espectros IR se registraron como disco de KBr con aproximadamente 0,6 mg de muestra y 160 mg de KBr. En este caso, el espectrómetro es un sistema de FTIR 5000 Mattson Galaxy (resolución 2 cm⁻¹, 32 o más barridos coañadidos).

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como vehículos, excipientes, adyuvantes, conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saporíferos, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes farmacéuticamente aceptables, etc., significa farmacológicamente aceptable y básicamente no tóxico para el sujeto al que se le administra el compuesto particular.

Por lo tanto, "farmacéuticamente aceptable" significa sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se le administra el material farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento, "XRPD" se usa como un acrónimo de difracción de rayos X de polvo. Los patrones de difracción de rayos X se registraron en condiciones ambientales en geometría de transmisión con un difractómetro STADI P de STOE (radiación de CuK α , monocromador primario, detector sensible a la posición, intervalo angular de 3 a 42 2Theta (grados), tiempo total de medición aproximadamente 60 minutos). Las muestras se prepararon y analizaron sin procesamiento adicional (por ejemplo triturado o tamizado) de la sustancia. Como alternativa, los patrones de difracción de rayos X se midieron en un difractómetro de rayos X de polvo Scintag X1 equipado con una fuente de radiación de K α 1 de cobre sellada. Las muestras se escanearon de 2° a 36° 2 θ (2 a 36 2Theta (grados)) a una velocidad de 1° por minuto con anchos de la abertura del haz incidente de 2 y 4 mm y anchos de la abertura del haz difractado de 0,3 y 0,2 mm.

Para el análisis de la estructura de cristales únicos se montó un cristal único en un lazo sobre un goniómetro y se midió en condiciones ambientales. Como alternativa, el cristal se enfrió en una corriente de nitrógeno durante la medición. Los datos se registraron en un Sistema de Difracción de Placa con Imágenes STOE (IPDS) de STOE (Darmstadt). En este caso se usó radiación de Mo con longitud de onda de 0,71 Å para el registro de los datos. Los datos se procesaron con el programa informático STOE IPDS. La estructura cristalina se resolvió y se refinó con programas informáticos cristalográficos estándar. En este caso se usó el programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe).

Como alternativa, los datos de la intensidad de la difracción de rayos X del cristal único se midieron en condiciones ambientales en un difractómetro SMART APEX™ de Bruker (radiación de MoK α , λ = 0,71 Å). La integración de las imágenes de datos del detector de área en crudo se realizó con los siguientes programas informáticos: SMART™ Versión 5.630, SAINT™+ Versión 6.45 y SADABS™ Versión 2.10. Sistemas Analíticos de Rayos X de Bruker, Inc., Madison, Wisconsin, Estados Unidos, 2003. Los métodos directos de solución de estructuras, cálculos de las diferencias de Fourier y refinamiento por mínimos cuadrados de toda la matriz contra F² se realizaron de acuerdo con Sheldrick, G. M. SHELXTL™ Versión 6.14; Sistemas Analíticos de Rayos X de Bruker, Inc., Madison, Wisconsin, Estados Unidos, 2000.

En el presente documento, el término "TGA" se usa como un acrónimo de análisis termogravimétrico. Las curvas de TGA se midieron en un analizador termogravimétrico Mettler-Toledo™ (TGA850/SDTA). Las pruebas de idoneidad del sistema y las calibraciones se realizaron de acuerdo con el procedimiento de operación estándar interno. Para los análisis termogravimétricos, se colocaron aproximadamente 5 -10 mg de muestra en bandejas de aluminio, se pesaron con precisión y se cerraron herméticamente con tapas de perforación. Antes de la medición, las tapas se perforaron automáticamente dando como resultado agujeros puntuales de aproximadamente 1,5 mm. Después, las muestras se calentaron bajo un flujo de nitrógeno de aproximadamente 50 ml/min con el uso de una velocidad de calentamiento de 5 K/min hasta 280 °C.

Como alternativa, el análisis termogravimétrico se realizó con el uso de un TGA 2950 Hi-Res de TA Instruments. La

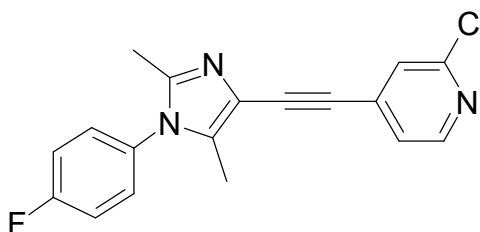
velocidad de calentamiento fue de 10 °C/min con una purga de nitrógeno mantenida durante toda la realización.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para impedir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que recibe el tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, además de la sal en forma cristalina de acuerdo con la invención que se ha mencionado anteriormente en el presente documento, puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen vehículos orgánicos e inorgánicos, farmacéuticamente inertes. Puede usarse lactosa, almidón de maíz o derivados de estos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, tales como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para las soluciones incluyen, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, y similares.

La preparación de la base libre de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina se ha descrito previamente en la solicitud de patente PCT publicada nº WO 2004/108701.

Como ya se ha mencionado anteriormente en el presente documento, la presente invención se refiere a una sal novedosa en su forma cristalina del siguiente compuesto:



2-Cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Se ha descubierto que 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina puede aislarse, dependiendo del procedimiento de preparación, como un monosulfato o como una sal de hemisulfato.

La forma A de la sal de monosulfato puede aislarse a partir de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

La sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina puede prepararse mediante la formación de la sal de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con ácido sulfúrico en 2-propanol con precipitación espontánea posterior.

La forma A de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina es una forma cristalina, libre de disolvente.

La forma A de la sal monosulfato puede obtenerse mediante la formación de la sal de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con ácido sulfúrico en 2-propanol con precipitación espontánea posterior o mediante recristalización de la forma A de la sal de monosulfato en disolventes que comprenden pero sin limitarse a ACN, ACN/agua, metanol, etanol, IPA, ácido acético, 1-octanol, IPA/ácido sulfúrico al 49 % (10:1, v/v).

La forma A de la sal de monosulfato puede caracterizarse por al menos tres picos seleccionados de los siguientes picos de la difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $\text{Cu}_{K\alpha}$ en 2θ (2Theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2Theta).

La forma A de la sal de monosulfato puede caracterizarse por al menos cinco picos seleccionados de los siguientes picos de la difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $\text{Cu}_{K\alpha}$ en 2θ (2Theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2Theta).

La forma A de la sal de monosulfato puede caracterizarse por al menos siete picos seleccionados de los siguientes picos de la difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $\text{Cu}_{K\alpha}$ en 2θ (2Theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2Theta).

La forma A de la sal de monosulfato puede caracterizarse, además, por los siguientes picos de la difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $\text{Cu}_{K\alpha}$ en 2θ (2Theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y

29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2Theta).

La Forma A de la sal de monosulfato puede caracterizarse, además, por el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la figura 1.

La Forma A de la sal de monosulfato puede caracterizarse, además, por un espectro infrarrojo que tiene bandas muy marcadas a 3068, 2730, 2618, 2236, 2213, 1628, 1587, 1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 902, 855, 786 y 674 cm^{-1} ($\pm 3\text{ cm}^{-1}$).

La forma A de la sal de monosulfato puede caracterizarse, además, por el espectro infrarrojo mostrado en la figura 2.

La forma A de la sal de monosulfato es una forma libre de disolvente ya que no se observa una pérdida de peso significativa en la curva de TGA antes de la descomposición como se muestra en la figura 3.

Como ya se ha mencionado anteriormente en el presente documento, todas estas características se muestran en las figuras 1 a 3 en lo sucesivo en el presente documento.

Se realizó un análisis de rayos X del cristal único de la forma A de la sal de monosulfato. La Tabla 1 enumera como un ejemplo algunos datos de la estructura cristalina. Se descubrió que la forma A cristalina de la sal de monosulfato es una forma anhidra de la sal de monosulfato según se determinó por el análisis del cristal único. El patrón de XRPD experimental registrado con la forma A de la sal de monosulfato obtenida está muy de acuerdo con el patrón simulado, calculado con las coordenadas atómicas a partir del análisis de la estructura cristalina única, lo que indica que la forma A de la sal de monosulfato estaba en una fase cristalina pura. En la estructura de la forma A de la sal de monosulfato, el anillo de fluorobenceno es casi perpendicular al anillo de imidazol como se indica por un ángulo diedro de $90,7^\circ$. Un grupo hidroxilo de un anión bisulfato forma un enlace de hidrógeno intermolecular con un átomo de oxígeno de un anión bisulfato vecino. Este anión bisulfato sirve, además, como un aceptor de un enlace de hidrógeno de un átomo de nitrógeno del imidazol protonado.

Tabla 1: Datos de la estructura cristalina de la forma A de la sal monosulfato

Nombre	Forma A de la sal monosulfato
Temperatura	293(2) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 9,996(2)\text{ \AA}$ $\alpha = 98,60(3)^\circ$ $b = 9,996(2)\text{ \AA}$ $\beta = 98,97(3)^\circ$ $c = 11,287(2)\text{ \AA}$ $\gamma = 112,49(3)^\circ$
Volumen de la celda	$1001,9(3)\text{ \AA}^3$
Moléculas en la celda unitaria	2
Densidad (calculada)	$1,398\text{ g/cm}^3$

La sal puede formularse a concentraciones bajas o altas en una composición que comprende, además, adyuvantes farmacéuticamente aceptables habituales conocidos en la técnica.

La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que contienen la siguiente especie:

- la forma A de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender más vehículos farmacéuticamente aceptables y/o uno o más adyuvantes.

Estas composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La invención proporciona, además, un proceso para la producción de tales composiciones, que comprende producir las modificaciones y formas mencionadas anteriormente en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saporíferos, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes farmacéuticamente aceptables. Pueden contener, además, incluso otras sustancias de valor terapéutico.

En una realización de la invención, la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina comprende al menos el 70 % de un polimorfo cristalino de la forma A como se ha descrito anteriormente, preferentemente al menos el 90 %, más preferentemente al menos el 95 %, y mucho más preferentemente al menos 99 %.

De acuerdo con la invención, la sal en forma cristalina de acuerdo con la invención que se ha mencionado anteriormente

en el presente documento puede usarse para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que los receptores mGluR5 desempeñan una función. Tales enfermedades incluyen trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular ansiedad, o para el tratamiento del dolor agudo y crónico, para la protección contra el daño hepático, la insuficiencia inducida por fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la obesidad, el síndrome del X frágil o el autismo.

La dosificación a la que se administra la sal en forma cristalina de acuerdo con la invención puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, tendrá que ajustarse a las necesidades individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosificación para adultos puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 20 mg, y aún más preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg por día. La dosificación diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, adicionalmente, el límite superior también puede excederse cuando se indique. En una realización adicional, la dosificación a la que se administran las sales, las formas cristalinas de acuerdo con la invención, varía de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 2 mg, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg.

Ejemplo 1

Preparación de la forma A de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

General

La forma A de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina puede formarse tras la formación de la sal con o sin siembra con la forma A de la sal de monosulfato en un sistema disolvente adecuado como por ejemplo 2-propanol/agua, o por recristalización de la forma A de la sal de monosulfato en disolventes que comprenden, pero sin limitación, acetonitrilo, acetonitrilo/agua, metanol, etanol, 2-propanol, ácido acético, 1-octanol, 2-propanol/ácido sulfúrico al 49 % (10:1, v/v).

Procedimiento de preparación

Se disolvieron 61,0 g de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en 610 ml de 2-propanol. La solución se filtró y el filtro se aclaró con 31 ml de 2-propanol. A las soluciones combinadas se le añadió gota a gota una mezcla de 30 ml de agua y 18,91 g de ácido sulfúrico (97 %). La solución se enfrió a 0-5 °C. La siembra se realizó a 58 °C según fue necesario. Los residuos sólidos se filtraron, se lavaron con 2-propanol (0-5 °C) y se secaron a 50 °C/<1 mbar durante 18 h. Rendimiento: 69,1 g (87,1 %).

Los cristales de siembra de la forma A pueden prepararse tras la cristalización por enfriamiento de una solución caliente de 250 mg de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en 10 ml de 2-propanol. Después de enfriar a 0 °C, los residuos sólidos pueden filtrarse y secarse a 50 °C al vacío.

Propiedades en estado sólido de la forma A de la sal de monosulfato

El patrón de XRPD, el espectro IR y la curva de TGA de un lote típico de la forma A de la sal de monosulfato se ilustran en las figuras 1 a 3.

Formulación

Artículo	Formulación de cápsulas (granulación en húmedo)				
	Ingredientes	mg/cápsula			
		0,05 mg	0,5 mg	2,0 mg	20,0 mg
1.	Forma A de la sal monosulfato	0,065	0,650	2,602	26,02
2.	Lactosa monohidrato	108,934	109,349	107,398	83,98
3.	Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (tipo 1500)	60,00	60,00	60,00	60,00
4.	Croscarmelosa sódica	8,00	8,00	8,00	8,00
5.	Povidona 30	15,00	15,00	15,00	15,00
6.	Lauril sulfato de sodio	1,00	---	---	---
7.	Talco	6,00	6,00	6,00	6,00
8.	Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00
	Total	200,00	200,00	200,00	200,00

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los artículos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los artículos 7 y 8 y mezclar durante 3 minutos.
3. Llenar en una cápsula adecuada.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, caracterizada por al menos tres picos seleccionados de los siguientes picos de la difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $\text{Cu}_{K\alpha}$ en 2θ (2Theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2Theta).
2. Forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por los siguientes picos de la difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $\text{Cu}_{K\alpha}$ en 2θ (2Theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2Theta).
3. Forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por un espectro infrarrojo que tiene bandas muy marcadas a 3068, 2730, 2618, 2236, 2213, 1628, 1587, 1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 902, 855, 786 y 674 cm^{-1} ($\pm 3\text{ cm}^{-1}$).
4. Forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por al menos tres picos seleccionados de los siguientes picos de la difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $\text{Cu}_{K\alpha}$ en 2θ (2Theta (grados)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 y 23,8 ($\pm 0,2^\circ$ 2Theta).
5. Forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada por los siguientes picos de la difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $\text{Cu}_{K\alpha}$ en 2θ (2Theta (grados)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 y 23,8 ($\pm 0,2^\circ$ 2Theta).
6. Forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada por un espectro infrarrojo que tiene bandas muy marcadas a 3122, 3039, 3003, 2923, 2853, 2719, 2608, 2231, 1622, 1585, 1565, 1515, 1439, 1373, 1346, 1224, 1158.
7. Forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos el 70 % es un polimorfo cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
9. Proceso para la preparación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende las etapas de
 - (a) formar la sal de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con ácido sulfúrico en 2-propanol con precipitación espontánea posterior, o
 - (b) recrystalizar el producto de la etapa (a) en ACN, ACN/agua, metanol, etanol, IPA, ácido acético, 1-octanol, o IPA/ácido sulfúrico al 49 % (10:1, v/v).
10. Forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
11. Uso de una forma cristalina de la sal monosulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor agudo y crónico, para la protección contra el daño hepático, la insuficiencia inducida por fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la obesidad, el síndrome del X frágil o el autismo.

Figura 1

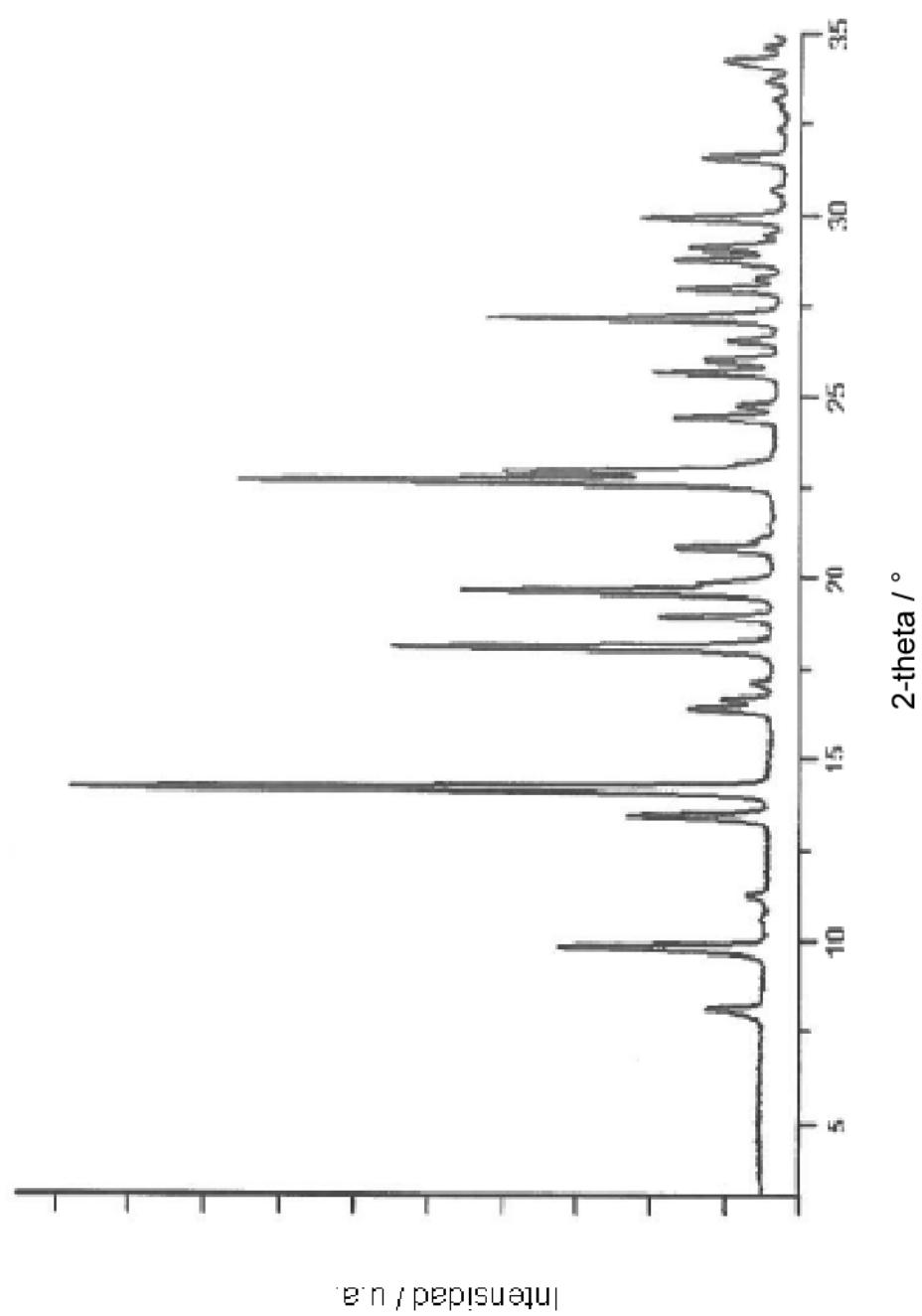


Figura 2

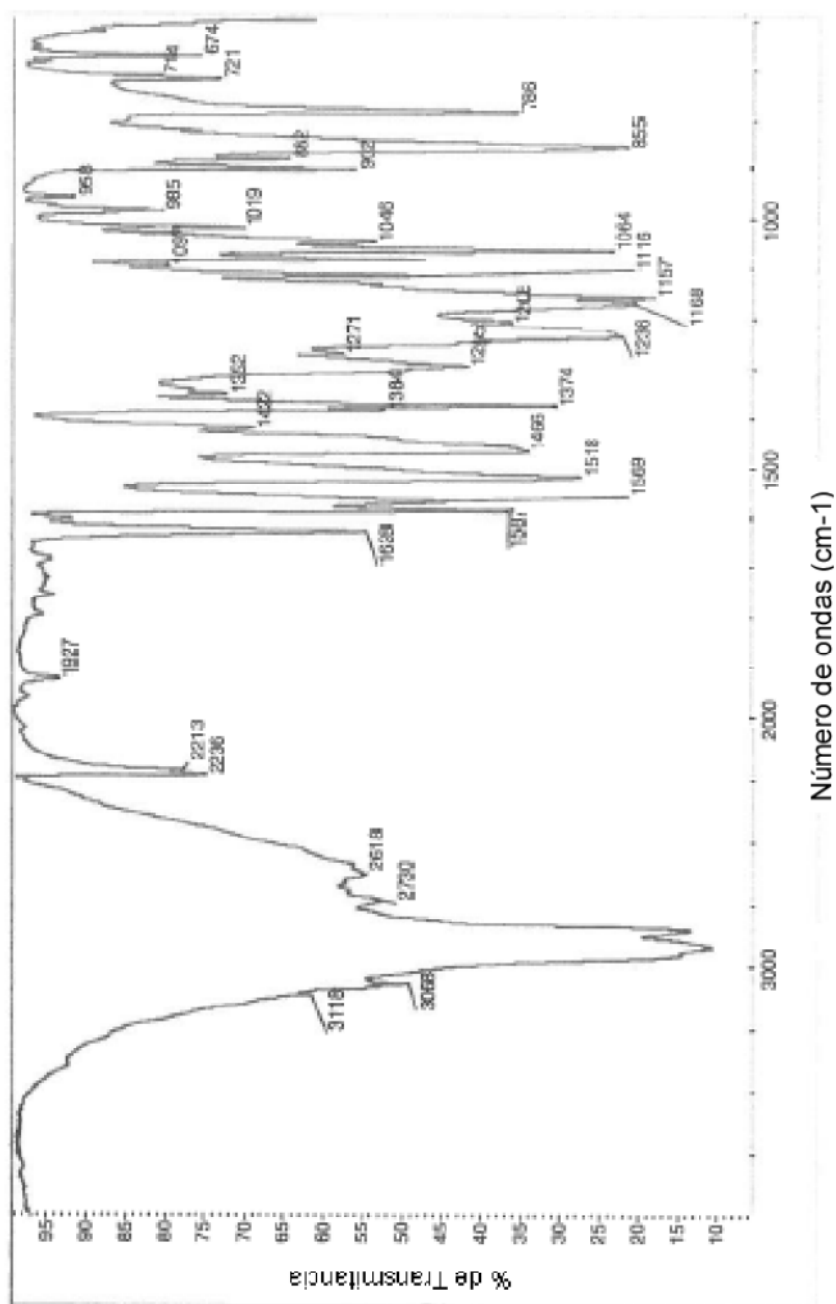


Figura 3

