(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 794 022**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2014 PCT/EP2014/070492**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15044270**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2014 E 14777052 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3049413**

(54) Título: **Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina y sus Polimorfos como modulador alostérico negativo del receptor MGLU5**

(30) Prioridad:

25.09.2013 GB 201317022

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2020

(73) Titular/es:

ADDEX PHARMA S.A (100.0%)
Chemin des Mines, 9
1202 Genève, CH

(72) Inventor/es:

BONNET, BÉATRICE y
POLI, SONIA MARIA

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

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

ES 2 794 022 T3

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

DESCRIPCIÓN

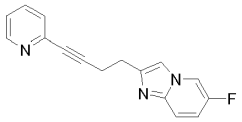
Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina y sus Polimorfos como modulador alostérico negativo del receptor MGLU5

Compendio de la invención

[0001] La presente invención se refiere a una forma cristalina de sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina y métodos para preparar esta forma sólida de la misma. Los compuestos de la invención son moduladores de receptores $mGlu_5$ que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central, así como otros trastornos modulados por receptores $mGlu_5$. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y al uso de tales compuestos en la fabricación de medicamentos, así como al uso de tales compuestos para la prevención y el tratamiento de tales enfermedades en las que están implicados los receptores $mGlu_5$.

Antecedentes de la invención

[0002] La 6-Fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se describe en la Solicitud de Patente PCT WO 05123703 (Ejemplo 74) como un modulador alostérico negativo del receptor metabotrópico 5 de glutamato ($mGluR_5$). El compuesto tiene la siguiente estructura:



[0003] La presente invención se basa en el descubrimiento de que el monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina exhibe sorprendentemente características de solubilidad mucho mejores en comparación con la base libre correspondiente. La base libre tiene una solubilidad acuosa de 0,5 mg/ml, mientras que la sal de monofosfato tiene una solubilidad acuosa de 21,0 a 32,5 mg/ml, a todo el pH fisiológico relevante. Así, el aumento de la solubilidad de al menos 40 veces la sal monofosfato mejorará en gran medida las propiedades farmacológicas del compuesto activo.

[0004] En un aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina distinta (Polimorfo I) de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina caracterizada por al menos 3 picos seleccionados entre los picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $Cu_{K\alpha}$ a 2 θ (2 Theta (grados)) = 8,4, 10,2, 12,5, 15,7, 16,8, 18,6, 20,5, 21,3, 28,1, 29,4.

[0005] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina (Polimorfo I) de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina caracterizada por el patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1.

[0006] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina (Polimorfo I) de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina caracterizada por un espectro infrarrojo que tiene bandas nítidas a 3059, 2937, 2233, 1592, 1564, 1537, 1515, 1477, 1429, 1317, 1262, 1168, 1162, 1117, 863, 819, 772, 691.

[0007] En otro aspecto, la presente invención se refiere a la forma cristalina (Polimorfo I) de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina caracterizada por un espectro infrarrojo que se muestra en la Figura 2.

[0008] La sal antes mencionada y su forma cristalina se pueden distinguir por propiedades físicas y químicas que se pueden caracterizar por patrones de difracción de rayos X de polvo, espectros infrarrojos, comportamiento de fusión o temperaturas de transición vítrea.

[0009] En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación del Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina.

[0010] La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de forma Polimórfica I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina, junto con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para los mismos.

[0011] De acuerdo con la invención, la forma cristalina mencionada anteriormente de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede utilizar para la preparación de medicamentos útiles en el control o la prevención de trastornos basados en el receptor $mGlu_5$.

Definición de términos

El término "amorfo" como se emplea en la presente memoria denota un estado físico que no es cristalino y se puede verificar mediante difracción de rayos X y otros medios que incluyen, pero no se limitan a, observación con un microscopio de luz polarizada y calorimetría diferencial de barrido (DSC).
"Farmacéuticamente aceptable" significa sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se administra el material farmacéuticamente aceptable.
"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado.
"IR" se emplea en la presente memoria como un acrónimo de InfraRojo.
"RMN" se usa en la presente memoria como un acrónimo de Resonancia Magnética Nuclear.
"XRPD" se emplea en la presente memoria como un acrónimo de Difracción de Rayos X de Polvo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un patrón XRPD de un lote típico de Polimorfo I del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina.
La Figura 2 muestra un espectro IR de un lote típico de Polimorfo I del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina.
La Figura 3 muestra un patrón XRPD de un lote típico de Polimorfo II del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina.

Descripción detallada de la invención

[0014] La 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede preparar como se describe en la solicitud de patente PCT WO05123703. WO05123703 describe métodos para la preparación y el empleo del compuesto mencionado anteriormente.

[0015] Como ya se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a una forma cristalina (forma polimórfica I) de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina.

[0016] Se ha encontrado que se puede aislar 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina, dependiendo del método de preparación, como una sal monofosfato y que tal sal tiene una solubilidad inesperada y excelente en forma de sólido y sirve satisfactoriamente como un producto farmacéutico.

[0017] Un aspecto adicional de la presente invención es la identificación de una forma cristalina de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina, identificado en la presente invención como Polimorfo I.

[0018] La sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede preparar mediante la formación de la sal de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina con ácido fosfórico en metanol con precipitación espontánea posterior.

[0019] Un Polimorfo descrito como "Polimorfo I" de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina es una forma cristalina sin disolvente, y se puede producir mediante un procedimiento descrito en la presente memoria.

[0020] Por lo tanto, un aspecto de la invención proporciona un procedimiento de preparación del Polimorfo I de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina.

[0021] El Polimorfo I de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede obtener por recristalización de la sal monofosfato en un disolvente que comprende, pero no se limita a etanol:agua (80:20), metanol, alcohol isopropílico:agua (80:20), acetonitrilo:agua (80:20), metanol:dioxano (80:20), metanol:metil etil cetona (80:20 o 60:40), metanol:acetonitrilo (60:40), 2-butanona y agua:dioxano (10:90).

[0022] El Polimorfo I de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede caracterizar por al menos 3 picos seleccionados entre los picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $Cu_{K\alpha}$ a 2 θ (2 Theta (grados)) = 8,4, 10,2, 12,5, 15,7, 16,8, 18,6, 20,5, 21,3, 28,1, 29,4.

[0023] El Polimorfo I de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina también se puede caracterizar por el patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1.

[0024] El Polimorfo I de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina también se puede caracterizar por un espectro infrarrojo que tiene bandas nítidas a 3059, 2937, 2233, 1592, 1564, 1537, 1515, 1477,

1429, 1317, 1262, 1168, 1162, 1117, 863, 819, 772, 691.

[0025] El Polimorfo I de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina también se puede caracterizar por el espectro infrarrojo se muestra en la Figura 2.

[0026] Un segundo Polimorfo descrito como "Polimorfo II" de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina es una forma cristalina libre de solventes y puede ser producida por un procedimiento descrito en la presente memoria.

[0027] El Polimorfo II de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede obtener por recristalización de la sal monofosfato en un disolvente que comprende, pero no se limita a etanol: agua (60:40 o 20:80), metanol:agua (20:80), propanol:agua (40:60 o 20:80), acetonitrilo:agua (60:40 o 40:60 o 20:80), acetona:agua (20:80) o THF:agua (20:80).

[0028] El Polimorfo II del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede caracterizar por al menos 3 picos seleccionados entre los picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $Cu_{K\alpha}$ a 2 θ (2 Theta (grados)) = 8,5, 10,0, 12,5, 15,8, 17,1, 18,2, 18,7, 19,4, 20,2, 20,8, 25,7, 27,6.

[0029] El Polimorfo II del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina también se puede caracterizar por el patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 3.

[0030] Un aspecto adicional de la invención proporciona una combinación del Polimorfo I con el Polimorfo II.

[0031] De acuerdo con la invención, la forma cristalina (Forma polimórfica I) de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede utilizar para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos en los que el receptor $mGlu_5$ desempeña un papel. Tales trastornos incluyen, entre otros: epilepsia, isquemia, dolor neuropático o inflamatorio, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, trastornos del sistema nervioso central seleccionados entre adicción, tolerancia o dependencia, trastornos afectivos, tales como depresión y ansiedad, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastorno bipolar, trastornos del movimiento, neuroprotección, migraña, trastornos neurológicos tales como neurodegeneración, neurotoxicidad, enfermedad de Parkinson, PD-LID, distonía, deterioro de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, delirium tremens, trastornos de la atención, trastornos alimentarios, trastornos del estado de ánimo, trastornos cognitivos, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento, trastornos relacionados con el abuso de sustancias, incluidos el alcohol, la nicotina, la cocaína, la anfetamina, la benzodiazepina, los analgésicos, la dependencia o dependencia de opiáceos u otras sustancias, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, dependencia del juego, dependencia sexual, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, fobia, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos afectivos estacionales, trastorno de estrés agudo, trastornos hereditarios tales como el síndrome de X frágil, autismo, obesidad y trastornos gastrointestinales, por ejemplo, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedades o trastornos del esfínter esofágico inferior, enfermedades de motilidad gastrointestinal, colitis, enfermedad de Crohn o síndrome del intestino irritable (SII).

[0032] En una realización preferida, el Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de la distonía.

[0033] En una realización preferida, el Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de la discinesia inducida por L-DOPA de la enfermedad de Parkinson.

[0034] En una realización preferida, el Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de trastornos del movimiento.

[0035] En una realización preferida, el Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede utilizar para el tratamiento o la prevención del autismo.

[0036] En una realización preferida, el Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de X frágil.

[0037] En una realización preferida, el Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de la ansiedad.

[0038] En una realización preferida, el Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de la depresión.

[0039] En una realización preferida, el Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina se puede utilizar para el tratamiento o la prevención del dolor.

[0040] En uso para terapia en un paciente mamífero, el Polimorfo I del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina definida en la presente memoria se puede administrar en forma de una composición farmacéutica por cualquier vía, incluida la ingestión, la administración por las vías oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular e inyección en las articulaciones.

[0041] En una realización concreta de la invención, la vía de administración puede ser por ingestión o por vía oral, intravenosa o intramuscular.

[0042] Para preparar la composición farmacéutica a partir del Polimorfo I del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina definido en la presente memoria, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

[0043] Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como un diluyente, un agente aromatizante, un solubilizante, un lubricante, un agente de suspensión, un aglutinante o un agente disgregante de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

[0044] En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que es una mezcla con el Polimorfo I finamente dividido del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con un portador que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

[0045] Para preparar las composiciones para supositorios, en primer lugar, se derrite una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa en la misma, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se coloca en moldes de tamaño adecuado y se deja enfriar y solidificar.

[0046] Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

[0047] Las comprimidos, polvos, sellos y cápsulas se pueden utilizar como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral por ingestión.

[0048] Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, el agua estéril o las soluciones de propilenglicol en agua de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

[0049] Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión conocidos por el experto en la técnica.

[0050] Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0,05% a 99% (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso, del Polimorfo I del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

[0051] La dosis a la que se administra el Polimorfo I del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina de acuerdo con la invención puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso concreto.

[0052] Dentro del alcance de la invención se encuentra el uso del Polimorfo I del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina para la fabricación de un medicamento.

[0053] También está dentro del alcance de la invención el uso del Polimorfo I de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina para la fabricación de un medicamento para la terapia de: la epilepsia, la isquemia, el dolor neuropático o inflamatorio, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, trastornos

del sistema nervioso central seleccionados entre adicción, tolerancia o dependencia, trastornos afectivos, tales como depresión y ansiedad, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno bipolar, trastornos del movimiento, neuroprotección, migraña, trastornos neurológicos tales como neurodegeneración, neurotoxicidad, enfermedad de Parkinson, PD-LID, distonía, deterioro de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, delirium tremens, trastornos de la atención, trastornos alimentarios, trastornos del estado de ánimo, trastornos cognitivos, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento, trastornos relacionados con el abuso de sustancias, incluidos alcohol, nicotina, cocaína, anfetaminas, benzodiazepinas, analgésicos, opiáceos u otras tolerancias o dependencias de sustancias, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, dependencia del juego, dependencia sexual, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, fobia, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos afectivos estacionales, trastorno de estrés agudo, trastornos hereditarios tales como el síndrome de X frágil, autismo, obesidad y trastornos gastrointestinales, por ejemplo, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedades o trastornos del esfínter esofágico inferior, enfermedades de motilidad gastrointestinal, colitis, enfermedad de Crohn o síndrome del intestino irritable (SII).

[0054] Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Polimorfo I del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0055] Particularmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los Polimorfos I definidos en la presente memoria en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable para la terapia, más particularmente para la terapia de las afecciones mencionadas en la presente memoria.

[0056] Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Polimorfo I del monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones mencionadas en la presente memoria.

Métodos experimentales

Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

[0057] El patrón de difracción de rayos X de polvo se recogió utilizando un difractómetro Philips PW3710 (longitud de onda α_1: 1,5406 Å, longitud de onda α_2: 1,54439 Å, fuente de Cu, Voltaje 45kV, emisión de filamento 30 mA). Las muestras se escanearon de 5-50° 2θ y un recuento de tiempo de 2,5 s por paso.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

[0058] La calorimetría diferencial de barrido se realizó usando un DSC Pyris Diamond (Perkin Elmer). Se pesó una muestra (aproximadamente 1-3 mg) en una bandeja de muestra de aluminio y se transfirió al DSC. El aparato se purgó con helio a una velocidad de flujo de 20 ml/min y se recopilaron datos entre 30°C y 250°C, utilizando una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto.

Ejemplos

[0059] La invención se describirá adicionalmente con más detalle mediante los siguientes Ejemplos que describen métodos mediante los cuales se pueden preparar, purificar y analizar los compuestos de la presente invención, y que no se deben interpretar como limitantes de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de la forma de sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina

[0060] Se disolvieron 51,0 mg de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina en 2,0 ml de metanol (192,2 µmoles). Se añadieron 2,5 ml de solución de ácido fosfórico 0,1 M (0,25 mmoles de H_3PO_4) a la solución metanólica de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina bajo agitación constante. Se obtuvo una solución transparente que a continuación se convirtió en un líquido lechoso debido a la precipitación de la forma de sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina. A continuación, se dejó que la sal se sedimentara y se decantó el líquido sobrenadante. El precipitado se secó bajo el flujo de nitrógeno y a continuación se lavó con metanol. Después se obtuvo la sal sólida seca de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina.

[0061] MS *m/z* ES^+= 266,2; RMN H^1 (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,15 (3H, br s), 8,79-8,75 (1H, m), 8,51 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,76 (1H, t), 7,59 (1H, dd), 7,43 (1H, d), 7,36-7,29 (2H, m), 3,02 (2H, t), 2,88 (2H, t); RMN C^{13} (125,76 MHz, DMSO-d_6) δ: 18,49, 27.40, 80,79, 89,89, 111,51, 113,18, 113,51, 116,11, 116,31, 116,45, 116,52, 122,86, 126,84, 136,51, 141,65, 142,73, 145,79, 145,80, 149,74, 151,38, 153,22; IR (cm^{-1}): 3102, 3060, 2937, 2915, 2688, 2233, 1592, 1565, 1537, 1515, 1477, 1262, 1169, 819, 772, 752.

Ejemplo 2: Preparación de Polimorfo I de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina

[0062] La sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina (9,5 mg, 26 µmol) se disolvió en 200 ml de una mezcla de etanol:agua (80:20) con agitación continua y calentamiento suave (30-35°C) y a continuación se filtró para obtener una solución transparente. Esto se dejó cristalizar a 5-6°C. El sólido cristalizado se filtró y a continuación se secó a vacío para producir el compuesto del título (7,0 mg, 74%).

Ejemplo comparativo 1: Preparación de Polimorfo II de monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina

[0063] El monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina (10,0 g, 27,3 mmoles) se disolvió en 200 ml de una mezcla de agua:acetona (80:20) y se dejó agitando a 40°C durante una hora, hasta que se obtuvo una solución transparente. A continuación, la solución se mantuvo a 4-6°C para permitir la cristalización. Los cristales precipitaron, a continuación, el sobrenadante se decantó y finalmente los cristales se secaron a vacío durante 12 horas para producir el compuesto del título.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina caracterizada por al menos 3 picos seleccionados entre los picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación de $Cu_{K\alpha}$ a 2 θ (2 Theta (grados)) = 8,4, 10,2, 12,5, 15,7, 16,8, 18,6, 20,5, 21,3, 28,1, 29,4.

2. Una forma cristalina de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina caracterizada por el patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1.

3. Una forma cristalina de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina caracterizada por un espectro infrarrojo que tiene bandas nítidas a 3059, 2937, 2233, 1592, 1564, 1537, 1515, 1477, 1429, 1317, 1262, 1168, 1162, 1117, 863, 819, 772, 691.

4. Una forma cristalina de la sal monofosfato de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina caracterizada por un espectro infrarrojo que se muestra en la Figura 2.

5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de a) formación de sal de 6-fluoro-2-[4-(piridin-2-il)but-3-in-1-il]imidazo[1,2-a]piridina con ácido fosfórico con precipitación espontánea posterior, y recristalización del producto de la etapa a) en etanol:agua (80:20).

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 y 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos en los que el receptor $mGlu_5$ desempeña un papel, en donde los trastornos se seleccionan del grupo que consiste en: epilepsia, isquemia, dolor neuropático o inflamatorio, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, trastornos del sistema nervioso central seleccionados entre adicción, tolerancia o dependencia, trastornos afectivos, tales como depresión y ansiedad, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno bipolar, trastornos del movimiento, neuroprotección, migraña, trastornos neurológicos tales como neurodegeneración, neurotoxicidad, enfermedad de Parkinson, PD-LID, distonía, deterioro de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, delirium tremens, trastornos de la atención, trastornos alimentarios, trastornos del estado de ánimo, trastornos cognitivos, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento, trastornos relacionados con el abuso de sustancias, incluidos el alcohol, la nicotina, la cocaína, la anfetamina, la benzodiazepina, analgésicos, opiáceos u otras sustancias, tolerancia o dependencia, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, dependencia de los juegos de azar, dependencia sexual, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, fobia, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos afectivos estacionales, trastorno de estrés agudo, trastornos hereditarios tales como el síndrome de X frágil, autismo, obesidad y trastornos gastrointestinales, por ejemplo, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedades o trastornos del esfínter esofágico inferior, enfermedades de motilidad gastrointestinal, colitis, enfermedad de Crohn o síndrome del intestino irritable (SII).

8. Un compuesto/composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 y 6 para uso en el tratamiento o la prevención de la distonía; la enfermedad de Parkinson; la discinesia por L-DOPA; los trastornos del movimiento; el autismo; la X Frágil; la ansiedad; la depresión; o el dolor

Figura 1.

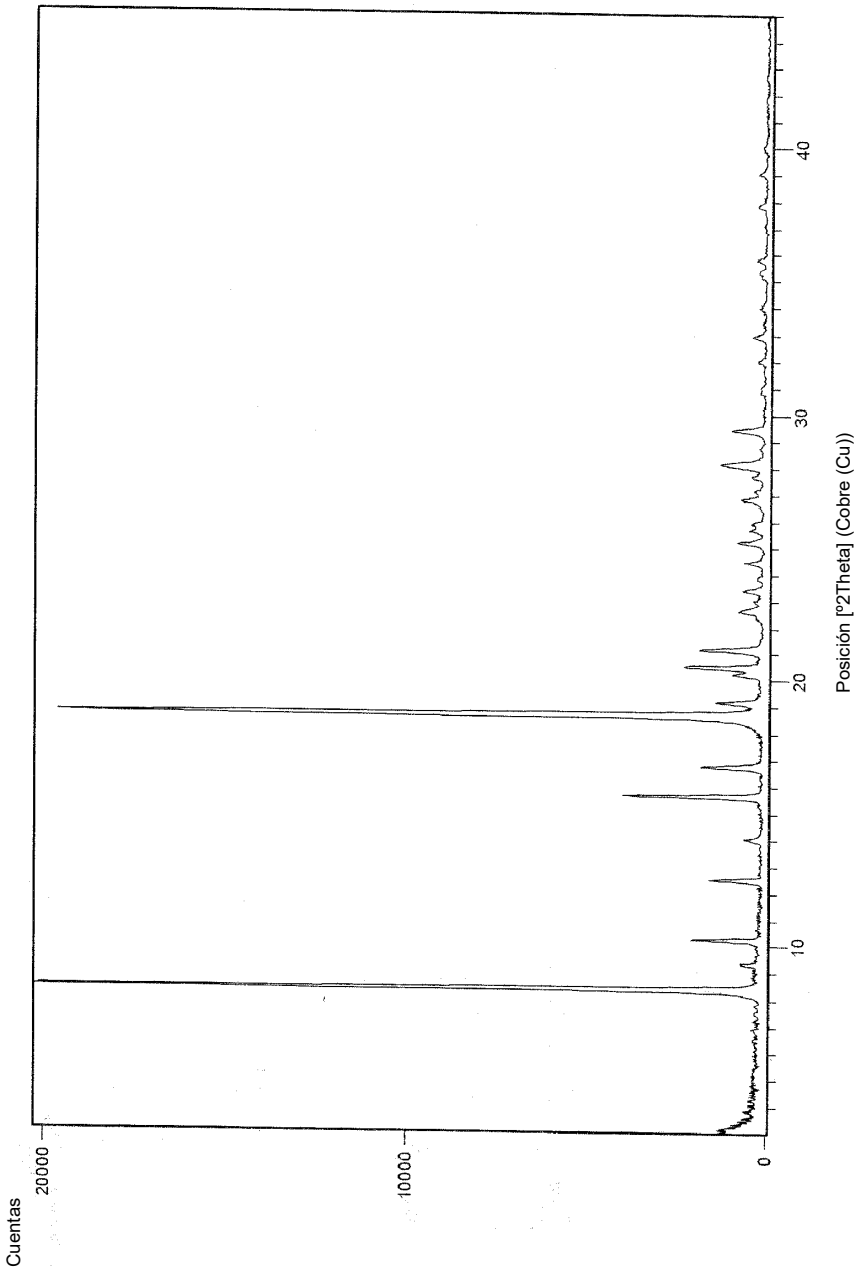


Figura 2.

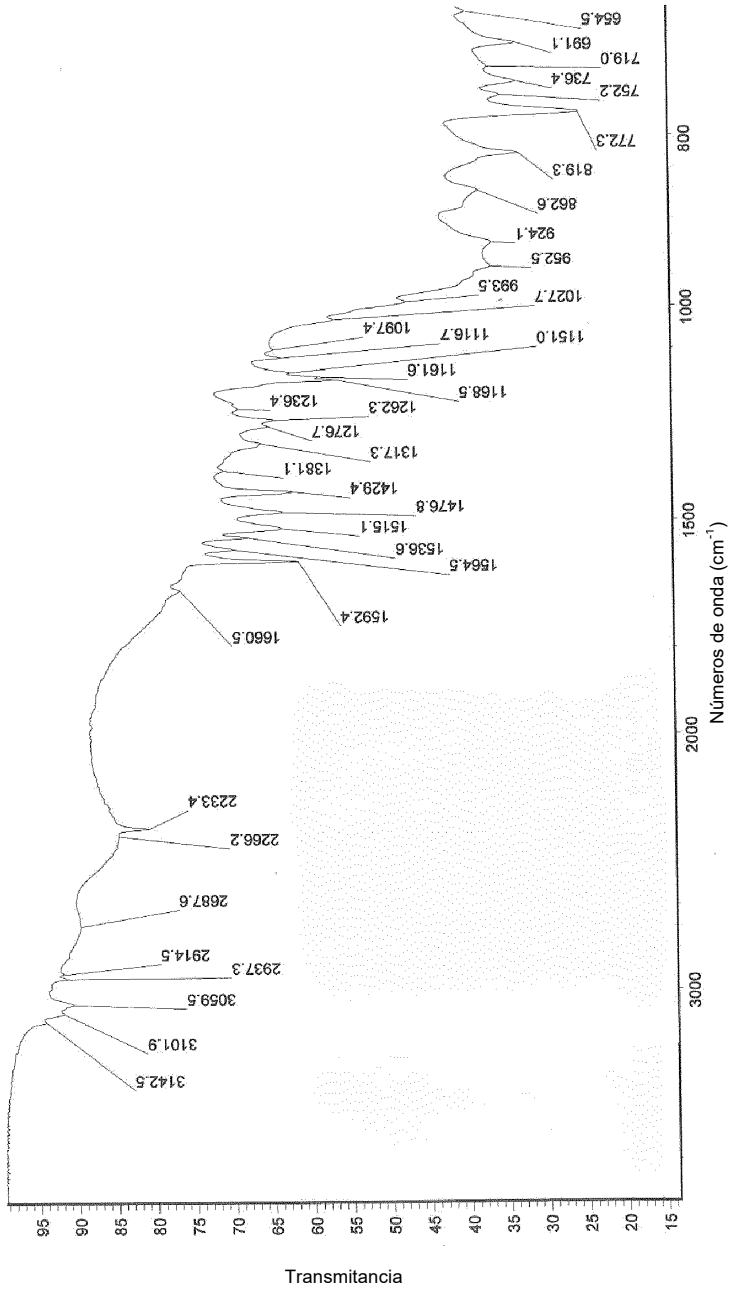
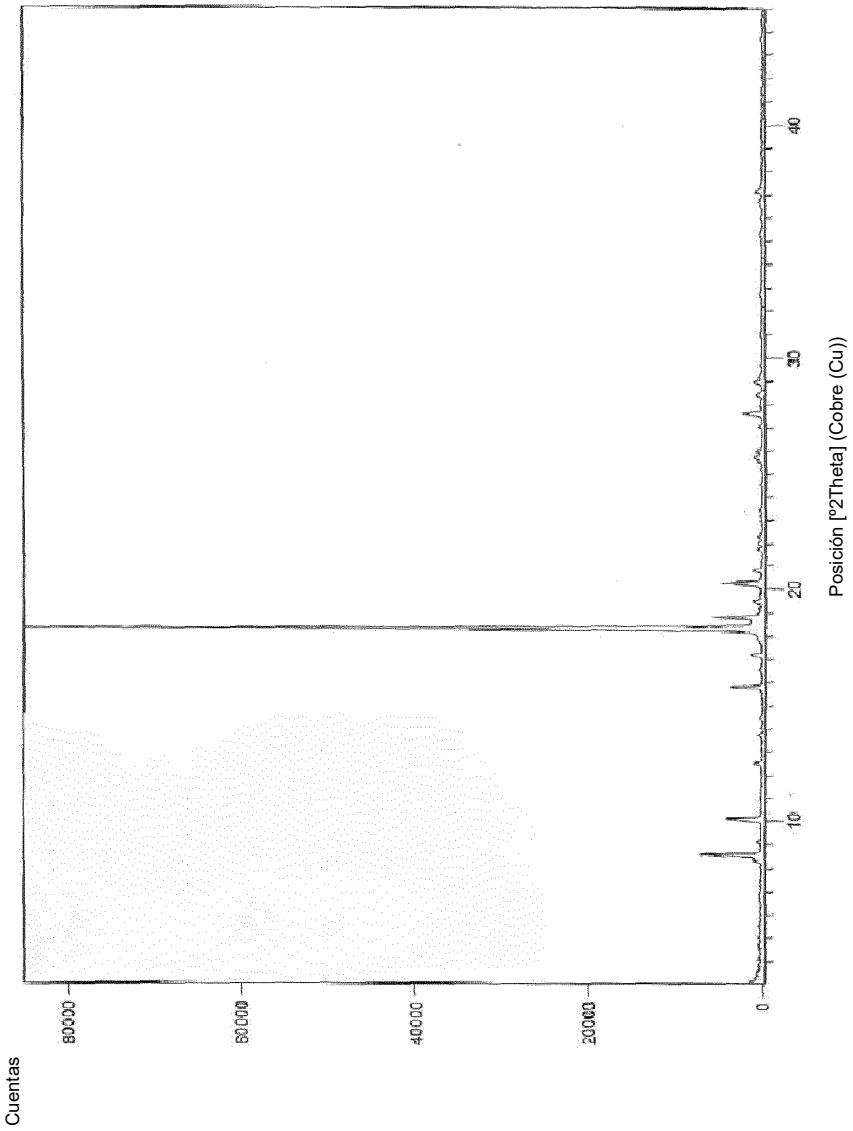

Transmitancia
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
3000
2000
1500
1000
800
Números de onda (cm-1)
3142.5
3101.9
3059.5
2937.3
2914.5
2687.6
2266.2
2233.4
1660.5
1592.4
1564.5
1536.6
1515.1
1476.8
1429.4
1381.1
1317.3
1276.7
1262.3
1236.4
1168.5
1161.6
1151.0
1116.7
1097.4
1027.7
993.5
952.5
924.1
862.6
819.3
772.3
752.2
736.4
719.0
691.1
654.5

Figura 3.


Cuentas
80000
60000
40000
20000
0
10
20
30
40
Posición [º2Theta] (Cobre (Cu))