

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-59763

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO FORMAS CRISTALINAS NOVEDOSAS DE LA SAL DE MESILATO DE 2,3-DIMETIL-8-
(2,6-DIMETILBENCILAMINO)-N-HIDROXIETIL-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-6-CARBOXAMIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04 Δ G1k 3'/432

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 20 JUN. 2006

Publicación
en 18-07-2006

PETITORIO

1



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-059763- -00000-0000

Feb 2006-06-20 17 12:20 Dep 2020 NUECREACIONES

Tra 11 PATENTEIYI

Eve 376 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION

Folios 117

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio Södertälje,
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono 3264270 Fax. 6069701

E-mail jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53 215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: LILLJEQUIST, Lars; LINDKVIST, Maria; NORDBERG, Peter;
PETTERSSON, Ursula y SEBHATU, Tesfai.Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje y AstraZeneca
R & D Mölndal. S-431 83 Mölndal

Nacionalidad o Domicilio Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/SE2004/001909

Fecha 16/12/04

Publicación Internacional No. WO 2005/058895 A1

Fecha. 30/06/05

⑥

Título (54) "Formas cristalinas Novedosas de la sal de mesllato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxielil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SE

18/12/03

0303451-9

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 44,744

Fecha: 13-06-06

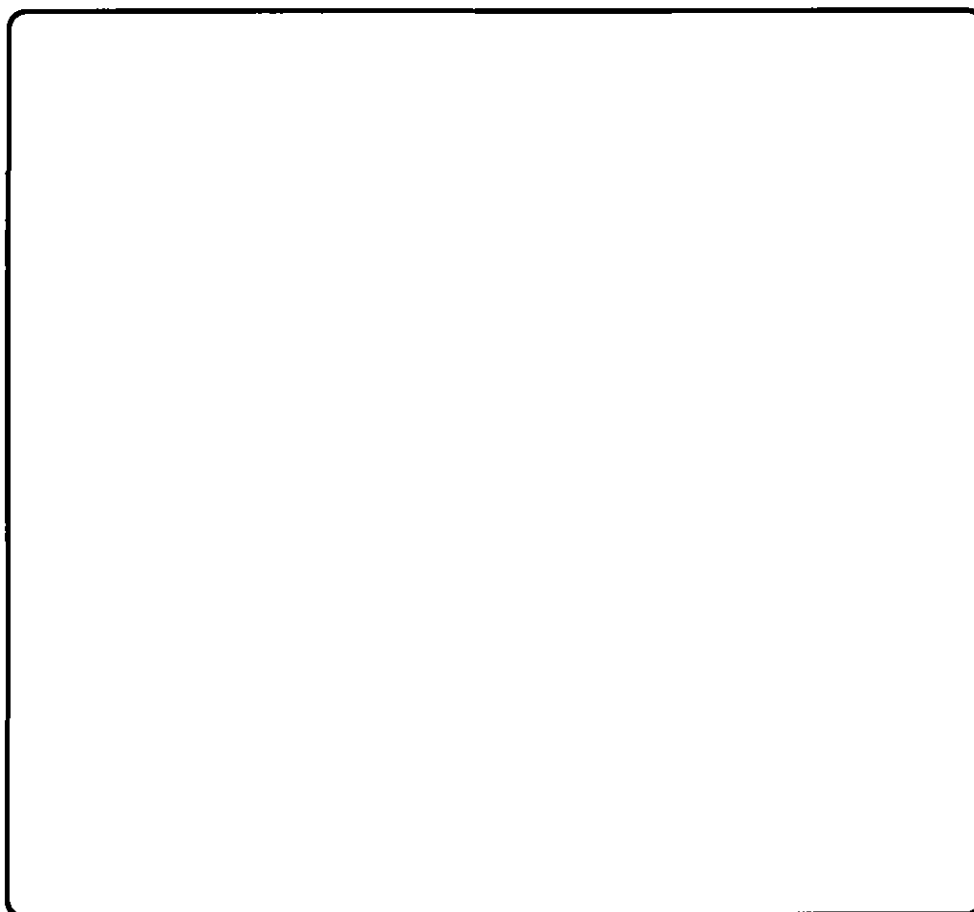
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA, RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-059763- -00000-0000
Fec 2006-06-20 17 12.20 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 117

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 44,744
FECHA : JUNIO 13 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36564595	13/06/2006	8,422,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los doctores firmados, AstraZeneca AB, una
sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogota,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No
5-83, piso 6o, nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogota, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
paragrafo 1o del articulo 543 del decreto 410 de
1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designare, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policia, en todos los
tramites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos, formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes y los registros, presentar oposiciones y
apelaciones, instaurar cancelaciones, renunciar total
o parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley, recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo, llevar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeran conducentes al resguardo
de nuestros intereses, y adicionalmente quedan
facultados para tomar intervencion como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes, pudiendo transar, someter a
arbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas
las demas facultades que resulten necesarias, y por
el presente declaramos desde ahora valido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolizacion de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation,
organized and existing under the laws of
Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

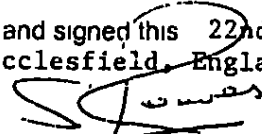
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said
town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and
legal representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o of article
543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, or the agents by any one of them
appointed, are especially empowered to represent us
before the administrative, judicial or police authorities
of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial
property, for which purpose we authorize them to take
before the said authorities all the necessary steps for
the said end, to file petitions, declarations, claims,
recourses and withdrawals, to draw up specifications,
to file amendments, to limit the scope of applications
and registrations, file oppositions, file cancellations
total or partially waive registrations, to pay all
installments and effect all other payments prescribed
by law, to receive proper receipts, to comply with all
other requirements and, in short, to take all those
measures which they may deem fit for the protection
of our interests, and additionally we authorize said
agents to act on our behalf, as complainants as well
as defendants, before the competent judges, with full
powers to make arrangements, to submit to
arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal
and, in short, with all such further powers as may be
required, and we hereby declare from now on as valid
and good all that said representatives may do for the
agents by any one of them appointed may do for our
benefit

25 MAY 2006

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for
protocolization of this document and of any power of
attorney by any one of them conferred in our name,
before the Office of Industrial Property

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
el es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duracion
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante esta autorizado por dicha
Compañia para conferir este poder, que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representacion de la expresada Compañia, es el
sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento esta comprendido dentro
del de la sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporacion firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaracion juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

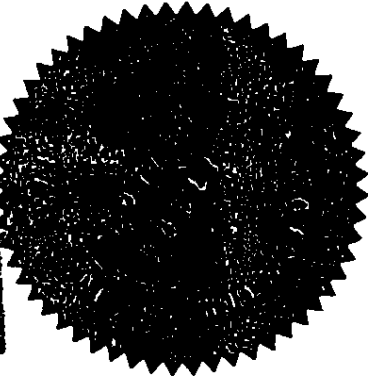
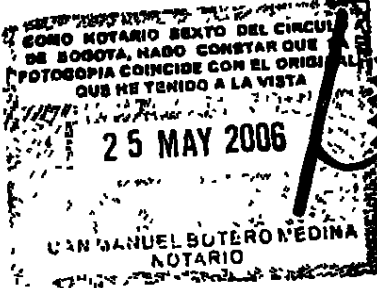
Notary Public (Notario Publico)

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney, that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof, and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par

- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

- 5 at London/a Londres

6 the/le 02 August 2004

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

- 8 Number/sous No G479981

- 9 Stamp
timbre

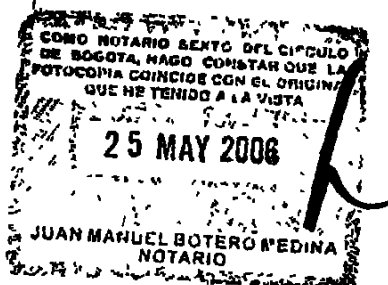
10. Signature E. M. Fitzgerald



A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'E. M. Fitzgerald', enclosed within a circular stamp.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legislation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por

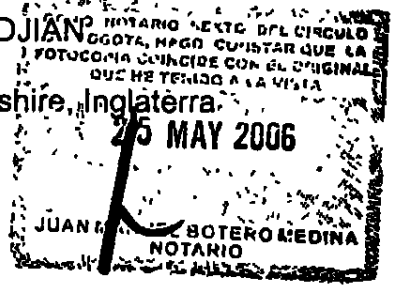
SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN
Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra.



The seal is a rectangular stamp with a double border. Inside, the text reads: 'NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA, MAGO CUMISTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA'. Below this, the date '25 MAY 2006' is stamped. At the bottom, the name 'JUAN BOTERO MEDINA' and the title 'NOTARIO' are printed. A large, dark, handwritten signature is written across the seal.


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

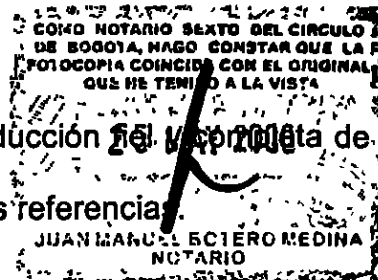
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. Pais: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
- 2 ha sido firmado por John Haig Erkserdjian
- 3 actuando como Notario Público
- 4 y lleva el sello/estampilla del Mencionado Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
- 8 No. G479981
9. Timbre/Sello
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina E.M Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Sturges Prosser

COMO NOTARIO BENTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

25 MAY 2006

JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl C07D 471/04	
(22) Fecha de solicitud 20-06-06		(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 0303451-9	(32) Fecha 18-12-03	(33) País SE
		(72) Inventor(es) LILLJEQUIST, Lars, LINDKVIST, Mana, NORDBERG, Peter, PETTERSSON, Ursula y SEBHATU, Tesfa	
		(74) Apoderado ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional 18-07-06		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 30-06-05	
Fecha de presentación de la solicitud 18-12-04		N° publicación: WO 2005/058895 A1	
No de solicitud PCT/SE2004/001909			
(54) Titulo. FORMAS CRISTALINAS NOVEDOSAS DE LA SAL DE MESILATO DE 2,3-DIMETIL-8-(2,6-DIMETILBENCILAMINO)-N-HIDROXIETIL-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-CARBOXAMIDA			

Resumen - Reivindicación(es)

La sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2- a]piridin-6-carboxamida y las formas cristalinas de la misma.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

9

Industria y Comercio

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud (22) Fecha de solicitud: 20-06-06

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) LILLJEQUIST, Lars, LINDKVIST, Mana, NORDBERG, Peter, PETTERSSON, Ursula y SEBHATU, Tesfai

(74) Apoderado ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0303451-9	18-12-03	SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional 18-07-06

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha 30-06-05

Fecha de presentación de la solicitud. 18-12-04

N° publicación WO 2005/058895 A1

No de solicitud PCT/SE2004/001909

(54) Título Formas cristalinas Novedosas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-9-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

9

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES			
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO TEMATICO			
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒		MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud		(22) Fecha de solicitud 20-06-06		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm	
(51) Clasificación Internacional C07D 471/04					
(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB					
(72) Inventor(es)) LILLJEQUIST, Lars, LINDKVIST, Mana, NORDBERG, Peter, PETTERSSON, Ursula y SEBHATU, Tesfai.					
(74) Apoderado. ALICIA LLOREDA RICAURTE					
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 0303451-9	(32) Fecha 18-12-03	(33) País SE		
(85) Fecha límite inicio fase nacional 18-07-06		(87) Publicación internacional.			
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc PCT		Fecha: 30-06-05			
Fecha de presentación de la solicitud 16-12-04		No Publicación . WO 2005/058895 A1			
No de solicitud PCT/SE2004/001909					
(54) Título: Formas cristalinas Novedosas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida					
(57) Resumen					
Indicación número 1:					
La sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida y las formas cristalinas de la misma					
CONTINUA AL RESPALDO ...					

11 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No
PCT/SE 2004/001909

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 1/04, A61P 11/06, A61P 11/08

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D, A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-INTERNO, WPI DATO, PAJ, CHEM ABS DATO

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
Y	WO 9955706 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), Noviembre 4, 1999 (04.11.1999)	1-37
Y	WO 02060441 A1 (ASTRAZENECA AB), Agosto 8, 2002 (08 08 2002)	1-37
A	WO 02064118 A1 (ASTRAZENECA AB), Agosto 22, 2002 (22 08 2002)	1-37
A	WO 02060442 A1 (ASTRAZENECA AB), Agosto 8, 2002 (08.08 2002)	1-37

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de documentos citados

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

28 de Febrero de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17-03-2005

Nombre y dirección de correo de ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Eva Johansson/Eö

Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
 PCT/SE 2004/001909

C (Continuacion) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoria *	Citacion de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	WO 02060440 A1 (ASTRAZENECA AB), Agosto 8, 2002 (08 08 2002) ----- -----	1-37

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/SE2004/001909

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones.

- 1 ☒ Reivindicaciones Nos.: 29 y 37

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber
Las reivindicaciones 29 y 37 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia o métodos de diagnóstico
.../...

2. ☐ Reivindicaciones Nos

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente

/...

- 3 ☐ Reivindicaciones No :

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6 4(a)

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja adicional

- 1 ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- 2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- 3 ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos :
- 4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones, está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/001909

Casilla II.1

practicados en el cuerpo humano o animal (Regla 39.1(iv) del PCT). Sin embargo, una búsqueda ha sido llevada a cabo para esas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos o composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes 30/01/2005

Solicitud Internacional No
PCT/SE 2004/001909

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9955706 A1 04/11/1999	AT	230985 T	15/02/2003
	AU	727349 B	14/12/2000
	AU	769108 B	15/01/2004
	AU	769190 B	22/01/2004
	AU	4300699 A	16/11/1999
	AU	4300799 A	16/11/1999
	AU	9098998 A	22/03/1999
	BR	9909995 A	26/12/2000
	BR	9909996 A	26/12/2000
	CA	2299366 A	11/03/1999
	CA	2329921 A	04/11/1999
	CA	2329922 A	04/11/1999
	CN	1306533 T	01/08/2001
	CN	1307577 T	08/08/2001
	CZ	292567 B	15/10/2003
	CZ	293977 B	15/09/2004
	CZ	20003981 A	14/09/2001
	CZ	20003982 A	14/02/2001
	DE	69810784 D,T	13/11/2003
	DK	1011653 T	26/05/2003
	EE	200000626 A	15/04/2002
	EE	200000664 A	15/04/2002
	EP	1011653 A,B	28/06/2000
	SE	1011653 T3	
	EP	1073656 A	07/02/2001
	EP	1073657 A	07/02/2001
	EP	1491542 A	29/12/2004
	EP	1491543 A	29/12/2004
	HU	0102313 A	28/12/2001
	HU	0102425 A	28/11/2001
	ID	26819 A	00/00/0000
	ID	27630 A	00/00/0000
	IL	139200 D	00/00/0000
	IL	139297 D	00/00/0000
	JP	2001514215 T	11/09/2001
	JP	2002513024 T	08/05/2002
	JP	2002513025 T	08/05/2002
	NO	20001087 A	02/03/2000
	NO	20005450 A	22/12/2000
	NO	20005451 A	27/12/2000
	NZ	507638 A	31/10/2003
	NZ	507639 A	30/01/2004
	PL	338982 A	04/12/2000
	PL	343797 A	10/09/2001
	PL	343801 A	10/09/2001
	RU	2235725 C	10/09/2004
	RU	2238271 C	20/10/2004
	SE	9801526 D	00/00/0000
	SK	14912000 A	11/06/2001
	SK	14922000 A	11/06/2001
	TR	200003149 T	00/00/0000
	TR	200003176 T	00/00/0000
	TR	200102612 T	00/00/0000
	TR	200102728 T	00/00/0000
	TW	490466 B	00/00/0000

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes 30/01/2005

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/001909

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9955706 A1 04/11/1999	US 6245818 B 12/06/2001	US 6313136 B 06/11/2001	
	US 6313137 B 06/11/2001		
	WO 9955705 A 04/11/1999		
	ZA 200005796 A 18/01/2002		
	ZA 200005797 A 18/01/2002		
WO 02060441 A1 08/08/2002	AU 3428701 A 20/08/2001	SE 0100296 D 00/00/0000	
WO 02064118 A1 22/08/2002	BR 0206825 A 25/02/2004	CA 2434542 A 22/08/2002	
	CA 2434835 A 22/08/2002		
	EP 1361868 A 19/11/2003		
	EP 1368006 A 10/12/2003		
	IL 157075 D 00/00/0000		
	JP 2004518708 T 24/06/2004		
	JP 2004518709 T 24/06/2004		
	MX PA03007092 A 18/11/2003		
	NO 20033564 A 02/10/2003		
	SE 0100477 D 00/00/0000		
	US 20040067252 A 08/04/2004		
	US 20040067256 A 08/04/2004		
	WO 02064121 A 22/08/2002		
	AU 3788101 A 15/10/2001		
	SE 0100478 D 00/00/0000		
WO 02060442 A1 08/08/2002	AU 3428601 A 08/10/2001	SE 0100295 D 00/00/0000	
WO 02060440 A1 08/08/2002	AU 3257901 A 27/08/2001	SE 0100297 D 00/00/0000	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/001909

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 1/04, A61P 11/06, A61P 11/08
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 9955706 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 November 1999 (04.11.1999) --	1-37
Y	WO 02060441 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 August 2002 (08.08.2002) --	1-37
A	WO 02064118 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 August 2002 (22.08.2002) --	1-37
A	WO 02060442 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 August 2002 (08.08.2002) --	1-37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"d" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2005

Date of mailing of the international search report

17-03-2005

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/EB
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001909

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02060440 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 August 2002 (08.08.2002) -----	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/001909

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

1. ☒ Claims Nos.: 29 and 37
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
Claims 29 and 37 relates to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically
3. ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos :

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/001909

Box II.1

practised on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/01/2005

International application No.

PCT/SE 2004/001909

WO	9955706	A1	04/11/1999	AT	230985	T	15/02/2003
				AU	727349	B	14/12/2000
				AU	769108	B	15/01/2004
				AU	769190	B	22/01/2004
				AU	4300699	A	16/11/1999
				AU	4300799	A	16/11/1999
				AU	9098998	A	22/03/1999
				BR	9909995	A	26/12/2000
				BR	9909996	A	26/12/2000
				CA	2299366	A	11/03/1999
				CA	2329921	A	04/11/1999
				CA	2329922	A	04/11/1999
				CN	1306533	T	01/08/2001
				CN	1307577	T	08/08/2001
				CZ	292567	B	15/10/2003
				CZ	293977	B	15/09/2004
				CZ	20003981	A	14/03/2001
				CZ	20003982	A	14/02/2001
				DE	69810784	D,T	13/11/2003
				DK	1011653	T	26/05/2003
				EE	200000626	A	15/04/2002
				EE	200000664	A	15/04/2002
				EP	1011653	A,B	28/06/2000
				SE	1011653	T3	
				EP	1073656	A	07/02/2001
				EP	1073657	A	07/02/2001
				EP	1491542	A	29/12/2004
				EP	1491543	A	29/12/2004
				HU	0102313	A	28/12/2001
				HU	0102425	A	28/11/2001
				ID	26819	A	00/00/0000
				ID	27530	A	00/00/0000
				IL	139200	D	00/00/0000
				IL	139297	D	00/00/0000
				JP	2001514215	T	11/09/2001
				JP	2002513024	T	08/05/2002
				JP	2002513025	T	08/05/2002
				NO	20001087	A	02/03/2000
				NO	20005450	A	22/12/2000
				NO	20005451	A	27/12/2000
				NZ	507638	A	31/10/2003
				NZ	507639	A	30/01/2004
				PL	338982	A	04/12/2000
				PL	343797	A	10/09/2001
				PL	343801	A	10/09/2001
				RU	2235725	C	10/09/2004
				RU	2238271	C	20/10/2004
				SE	9801526	D	00/00/0000
				SK	14912000	A	11/06/2001
				SK	14922000	A	11/06/2001
				TR	200003149	T	00/00/0000
				TR	200003176	T	00/00/0000
				TR	200102612	T	00/00/0000
				TR	200102728	T	00/00/0000
				TW	490466	B	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/01/2005

International application No.

PCT/SE 2004/001909

WO	9955706	A1	04/11/1999	US	6245818 B	12/06/2001
				US	6313136 B	06/11/2001
				US	6313137 B	06/11/2001
				WO	9955705 A	04/11/1999
				ZA	200005796 A	18/01/2002
				ZA	200005797 A	18/01/2002
WO	02060441	A1	08/08/2002	AU	3428701 A	20/08/2001
				SE	0100296 D	00/00/0000
WO	02064118	A1	22/08/2002	BR	0206825 A	25/02/2004
				CA	2434542 A	22/08/2002
				CA	2434835 A	22/08/2002
				EP	1361868 A	19/11/2003
				EP	1368006 A	10/12/2003
				IL	157075 D	00/00/0000
				JP	2004518708 T	24/06/2004
				JP	2004518709 T	24/06/2004
				MX	PA03007092 A	18/11/2003
				NO	20033564 A	02/10/2003
				SE	0100477 D	00/00/0000
				US	20040067252 A	08/04/2004
				US	20040067256 A	08/04/2004
				WO	02064121 A	22/08/2002
				AU	3788101 A	15/10/2001
				SE	0100478 D	00/00/0000
WO	02060442	A1	08/08/2002	AU	3428601 A	08/10/2001
				SE	0100295 D	00/00/0000
WO	02060440	A1	08/08/2002	AU	3257901 A	27/08/2001
				SE	0100297 D	00/00/0000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

Junio 30 de 2005 (30.06.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/058895 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/437, A61P 1/04, 11/06, 11/08

C07D 471/04,

(74) Agente: ASTRAZENECA, Global Intellectual Property, S-151 85
Södertälje (SE).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/SE2004/001909

(22) Fecha de Registro Internacional:

Diciembre 16 de 2004 (16 12 2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0303451-9

Diciembre 18 de 2003 (18 12 2003)

SE

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos de América) ASTRAZENECA AB [SE/SE], S-151 85 Södertälje
(SE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente)
LILLJEQUIST, Lars [SE/SE], AstraZeneca R & D-Södertälje, S-151 85
Södertälje (SE) LINDKVIST, Maria [SE/SE], AstraZeneca R & D
Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE) NORDBERG, Peter [SE/SE],
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE) PETTERSSON,
Ursula [SE/SE], AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE)
SEBHATU, Tesfal [SE/SE], AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85
Södertälje (SE)(81) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo
de protección nacional disponible) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo
de protección regional disponible) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT(54) Título: "Formas cristalinas Novedosas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-
hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida"(57) Resumen: La presente invención se relaciona con formas cristalinas novedosas de la sal de mesilato de 2,3-
dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida y a las mezclas de las mismas.
Adicionalmente, la presente invención también se relaciona con los procesos para obtenerlas, el uso de dichos
compuestos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

57
24

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 June 2005 (30.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/058895 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 1/04, 11/06, 11/08 (74) Agent: ASTRAZENECA, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).
- (21) International Application Number: PCT/SE2004/001909 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (22) International Filing Date: 16 December 2004 (16.12.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0303451-9 18 December 2003 (18.12.2003) SE (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): LILLJEQUIST, Lars [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE) LINDKVIST, Maria [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE) NORDBERG, Peter [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE) PETERSSON, Ursula [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE) SEBHATU, Tesfai [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE)
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF 2, 3 DIMETHYL-8- (2, 6-DIMETHYLBENZYLAMINO) -N-HYDROXYETHYL-IMIDAZO [1, 2-A] PYRIDINE-6-CARBOXAMIDE MESYLATE SALT

(57) Abstract: The present invention relates to novel crystalline forms of 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt and to mixture thereof. Further, the present invention also relates to processes for obtaining them, the use of said compounds for the treatment of gastrointestinal disorders, and pharmaceutical compositions containing them.

24

WO 2005/058895 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. La sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida y las formas cristalinas de la misma.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por una celda unitaria triclinica con los parámetros:
 $a = 8.6 \text{ \AA}$, $b = 18.7 \text{ \AA}$, $c = 15.8 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 113^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de rayos X mostrando sustancialmente los siguientes valores d:

Forma A		
Valor d (Å)	Valor d (Å)	Valor d (Å)
11.4	5.7	3.92
9.1	4.72	3.18
7.8	4.35	

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,

caracterizada por proveer un Espectro Raman que muestra sustancialmente las siguientes intensidades relativas por encima de 18.6:

Corrida Raman (cm ⁻¹)	Intensidad Relativa	Corrida 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
1258.2	42.0	228.2	33.2
1095.5	21.5	196.8	26.6
1059.7	20.4		

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por una celda unitaria triclinica con parámetros:
 $a = 8.4 \text{ \AA}$, $b = 14.2 \text{ \AA}$, $c = 19.9 \text{ \AA}$, $\alpha = 93^\circ$, $\beta = 100^\circ$, $\gamma = 97^\circ$.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma

cristalina es la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrando sustancialmente 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	

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un Espectro Raman que muestra sustancialmente las siguientes intensidades relativas por encima de 18.6 :

Corrida Raman (cm ⁻¹)	Intensidad Relativa	Corrida 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	31.5
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 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma C de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X mostrando sustancialmente 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	

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma D de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X mostrando sustancialmente 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. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma D de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por una celda unitaria 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 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma E de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrando sustancialmente 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 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma F de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,

caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrando sustancialmente 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	

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma G de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrando sustancialmente 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 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrando sustancialmente 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	

15. La sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por estar en una mezcla de dos o más de las formas cristalinas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida definida en las reivindicaciones 2 a 14.
16. La sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1, 2-a] piridin-6-carboxamida, caracterizada por estar en una mezcla de la forma A y la forma B.
17. La sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por estar en una mezcla de dos o más de la forma A, la forma B y la forma H.
18. Un proceso para la preparación de la forma A definida por cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que comprende los pasos de:
- a) disolver o suspender la 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un solvente adecuado;
 - b) adicionar ácido metanosulfónico a una mayor temperatura;
 - c) permitir que la solución o suspensión se cristalice; y
 - d) aislar la forma A obtenida de esta forma.

19. Un proceso para la preparación de la forma B definida por cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 que comprende los pasos de:

- a) disolver o suspender la 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un solvente adecuado;
- b) adicionar ácido metanosulfónico a una menor temperatura;
- c) permitir que la solución o suspensión se cristalice; y
- d) aislar la forma B obtenida de esta forma.

20. Un proceso para la preparación de la forma A definida por cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que comprende los pasos de:

- a) disolver o suspender cualquier forma de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un solvente adecuado;
- b) permitir que la solución o suspensión se cristalice a una mayor temperatura, usando opcionalmente la forma A para inducir la cristalización; y
- c) aislar la forma A obtenida de esta forma.

21. Un proceso para la preparación de la forma B definida por cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 que comprende los pasos de:

- a) disolver o suspender cualquier forma de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un solvente adecuado;
- b) permitir que la solución o suspensión se cristalice a una menor temperatura, usando opcionalmente la forma B para inducir la cristalización; y

c) aislar la forma B obtenida de esta forma.

22. Un proceso para la preparación de la forma A de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la forma de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es la forma B.

23. Un proceso para la preparación de la forma B de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la forma de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

24. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, caracterizado porque las semillas son adicionadas a la solución o suspensión para inducir la cristalización.

25. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18, 20, 22 y 24, en donde la mayor temperatura es una temperatura de 40 °C o mayor.

26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19, 21, 23 y 24, en donde la temperatura inferior es una temperatura inferior a 40 °C.

27. La forma A o la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida preparada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26.

28. Una formulación farmacéutica que comprende al menos una de las formas cristalinas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-

dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

29. El uso de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en terapia.

30. El uso de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida como se definió en 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.

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 30 en donde los trastornos gastrointestinales son enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde las enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico son gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, enfermedades de úlcera péptica, esofagitis de reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrinomas, sangrado gastrointestinal superior agudo.

33. El uso de acuerdo con la reivindicación 30 es en el tratamiento o prevención de síntomas de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (GERD), acidez, regurgitación, enfermedad de reflujo ácido que requiere manejo de corto y largo plazo, alteración del sueño debido a reflujo gastroesofágico silencioso, erradicación de *Helicobacter pylori*, náusea, vómito debido a quimioterapia o condiciones post-operatorias, y ulceración por esfuerzo.

34. El uso de acuerdo con la reivindicación 30 es en el tratamiento o prevención de los síntomas de Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (GERD) incluye la curación de esofagitis erosiva, GERD sintomático, mantenimiento de esofagitis erosiva curada, y manejo a largo plazo de GERD sintomática.

35. El uso de acuerdo con la reivindicación 30 es en el tratamiento o prevención de trastornos de las vías aéreas.

36. El uso de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el trastorno de las vías aéreas es bronquitis, COPD, asma, neumonitis, fibrosis pulmonar, aspiración de ácido y asma ácida.

37. Un método para el tratamiento de trastornos gastrointestinales que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietilimidazo[1,2-a]piridín-6-carboxamida como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, a un paciente que sufre de ellas.

Claims

1 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt and crystalline forms thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form A, characterized by a triclinic unit cell with parameters
 $a = 8.6 \text{ \AA}$, $b = 18.7 \text{ \AA}$, $c = 15.8 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 113^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.

3. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form A, characterized in providing an X-ray powder diffraction pattern exhibiting substantially the following d-values:

Form A		
d-value ($\text{\AA}$)	d-value ($\text{\AA}$)	d-value ($\text{\AA}$)
11.4	5.7	3.92
9.3	4.72	3.18
7.8	4.35	

4. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form A, characterized in providing a Raman Spectrum exhibiting substantially the following relative intensities above 18.6:

Raman shift (cm ⁻¹)	Relative intensity	Raman shift (cm ⁻¹)	Relative intensity
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
1258.2	42.0	228.2	33.2
1095.5	21.5	196.8	26.6
1059.7	20.4		

- 5 A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form B, characterized by a triclinic unit cell with parameters:
a = 8.4 Å, b = 14.2 Å, c = 19.9 Å, α = 93 °, β = 100 °, γ = 97 °.
- 6 A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form B, characterized in providing an X-ray powder diffraction pattern exhibiting substantially the following d-values:

Form B		
d-value (Å)	d-value (Å)	d-value (Å)
11.8	8.3	4.72
11.1	5.9	4.52
9.8	5.5	

7. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form B, characterized in providing a Raman Spectrum exhibiting substantially the following relative intensities above 18.6:

Raman shift (cm ⁻¹)	Relative intensity	Raman shift (cm ⁻¹)	Relative intensity
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

8. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form C, characterized in providing an X-ray powder diffraction pattern exhibiting substantially the following d-values:

Form C		
d-value (Å)	d-value (Å)	d-value (Å)
13.1	5.7	3.57
10.7	4.88	3.51
6.8	4.39	

9. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form D, characterized in providing an X-ray powder diffraction pattern exhibiting substantially the following d-values:

Form D		
d-value (Å)	d-value (Å)	d-value (Å)
13.8	6.4	3.55
9.1	5.1	2.38
6.9	4.62	

10. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form D, characterized by a triclinic unit cell with parameters:
 $a = 8.6 \text{ Å}$, $b = 15.9 \text{ Å}$, $c = 19.4 \text{ Å}$, $\alpha = 70^\circ$, $\beta = 89^\circ$, $\gamma = 75^\circ$.

41

11. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form E, characterized in providing an X-ray powder diffraction pattern exhibiting substantially the following d-values:

Form E		
d-value (Å)	d-value (Å)	d-value (Å)
12.5	6.1	3.88
10.1	5.1	3.71
9.5	4.61	

12. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form F, characterized in providing an X-ray powder diffraction pattern exhibiting substantially the following d-values:

Form F		
d-value (Å)	d-value (Å)	d-value (Å)
13.5	5.8	3.70
7.9	5.0	3.63
6.9	3.96	

13. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form G, characterized in providing an X-ray powder diffraction pattern exhibiting substantially the following d-values:

41

42

Form G		
d-value (Å)	d-value (Å)	d-value (Å)
13.6	6.4	3.82
10.1	5.7	3.61
9.2	5.1	

14. A compound according to claim 1 wherein the crystalline form is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form H, characterized in providing an X-ray powder diffraction pattern exhibiting substantially the following d-values:

Form H		
d-value (Å)	d-value (Å)	d-value (Å)
11.1	6.3	3.84
8.0	5.4	3.59
7.1	4.01	

15. 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt, characterized in being a mixture of two or more of the crystalline forms of 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt defined in claims 2 to 14.

16. 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt, characterized in being a mixture of form A and form B.

17. 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt, characterized in being a mixture of two or more of form A, form B and form H.

42

18. A process for the preparation of form A as defined in any of claims 2 to 4 comprising the steps of:

- a) dissolving or suspending 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide in a suitable solvent;
- b) adding methanesulfonic acid at a higher temperature;
- c) allowing the solution or suspension to crystallize; and
- d) isolating the form A thus obtained.

19. A process for the preparation of form B as defined in any of claims 5 to 7 comprising the steps of:

- a) dissolving or suspending 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide in a suitable solvent;
- b) adding methanesulfonic acid at a lower temperature;
- c) allowing the solution or suspension to crystallize; and
- d) isolating the form B thus obtained.

20. A process for the preparation of form A as defined in any of claims 2 to 4 comprising the steps of:

- a) dissolving or suspending any form of 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt in a suitable solvent;
- b) allowing the solution or suspension to crystallize at higher temperature, optionally using form A to induce crystallization; and
- c) isolating the form A thus obtained.

21. A process for the preparation of form B as defined in any of claims 5 to 7 comprising the steps of:

- a) dissolving or suspending any form of 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt in a suitable solvent,

- b) allowing the solution or suspension to crystallize at a lower temperature, optionally using form B to induce crystallization, and
- c) isolating the form B thus obtained

- 5 22. A process for the preparation of form A according to claim 20 wherein the form of 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt is form B.
- 10 23. A process for the preparation of form B according to claim 21 wherein the form of 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt is 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form A.
- 15 24. A process according to any of claims 18 or 19, characterized in that seeds are added to the solution or suspension to induce crystallization.
25. A process according to any one of claims 18, 20, 22 and 24 wherein the higher temperature is a temperature of 40 °C or above.
- 20 26. A process according to any one of claims 19, 21, 23 and 24 wherein the lower temperature is a temperature lower than 40 °C.
- 25 27. 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt form A or form B prepared according to any of claims 18 to 26.
- 30 28. A pharmaceutical formulation comprising at least one of the crystalline forms of 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt as defined in any one of claims 1 to 14 in admixture with at least one pharmaceutically acceptable excipient.

29. Use of 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt as defined in any one of claims 1 to 14 in therapy.
- 5 30. The use of 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt as defined in any one of claims 1 to 14 as active ingredient in the manufacture of a medicament for use in treatment or prevention of gastrointestinal disorders.
- 10 31. The use in accordance with claim 30 wherein the gastrointestinal disorders are gastrointestinal inflammatory diseases or gastric acid-related diseases
32. The use in accordance with claim 30 wherein the gastrointestinal inflammatory diseases or gastric acid-related diseases are gastritis, gastric ulcer, duodenal ulcer,
15 peptic ulcer diseases, reflux esophagitis, Zollinger-Ellison syndrome, gastrinomas, acute upper gastrointestinal bleeding.
33. The use in accordance with claim 30 is in treatment or prevention of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) symptoms, heartburn, regurgitation, acid
20 reflux disease requiring short and long-term management, sleep disturbance due to silent gastro-esophageal reflux, *Helicobacter pylori* eradication, nausea, vomiting due to chemotherapy or post-operative conditions, and stress ulceration.
34. The use in accordance with claim 30 is in treatment or prevention of Gastroesophageal
25 Reflux Disease (GERD) symptoms includes healing of erosive esophagitis, symptomatic GERD, maintenance of healed erosive esophagitis, and long term management of symptomatic GERD.
35. The use in accordance with claim 30 is in treatment or prevention of airway disorders.
- 30 36. The use in accordance with claim 35 wherein the airway disorder is bronchitis, COPD, asthma, pneumonitis, pulmonary fibrosis, acid aspiration and acid asthma.

37. A method of treatment of gastrointestinal disorders which comprises administration of a therapeutically effective amount of 2,3-dimethyl-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-N-hydroxyethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt as defined in any of
s claims 1 to 14, to a patient suffering therefrom.

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

Formas cristalinas Novedosas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con formas cristalinas novedosas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida y a las mezclas de las mismas. Adicionalmente, la presente invención también se relaciona con los procesos para obtenerlas, el uso de dichos compuestos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Formas cristalinas Novedosas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida y las formas cristalinas novedosas de la misma. Adicionalmente, la presente invención también se relaciona con el uso de dichos compuestos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, las composiciones farmacéuticas que los contienen y los procesos para obtenerlos.

Antecedentes de la invención y técnica previa

En la formulación de composiciones de fármaco, es importante para la sustancia fármaco estar en una forma que pueda ser manejada y procesada convenientemente. Esto es de importancia, no solamente desde el punto de vista de obtener un proceso de fabricación comercialmente viable, sino desde el punto de vista de la fabricación posterior de formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto activo.

Además, en la fabricación de composiciones de fármaco orales, es importante que se provea un perfil de concentración fármaco de plasma constante, reproducible y confiable después de la administración al paciente.

La estabilidad química, estabilidad en estado sólido, y "tiempo de conservación" de los ingredientes activos son también factores muy importantes. La sustancia fármaco, y las composiciones que la comprenden, deben ser capaces de ser almacenadas efectivamente durante períodos de tiempo apreciables, sin exhibir un Corrida significativo en las características

2 50

físico-químicas del componente activo, e.g., su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad.

Los materiales amorfos pueden presentar problemas en este aspecto. Por ejemplo, tales materiales son típicamente más difíciles de manejar y formular, proveer solubilidad variable, y usualmente se encuentra que son más inestables.

Así, en la fabricación de composiciones de fármaco farmacéuticamente aceptables y comercialmente disponibles, es importante, siempre que sea posible, proveer el fármaco en forma(s) sustancialmente cristalina y estable.

Las solicitudes de patente internacionales WO 99/55705 y WO 99/55706 revelan un número de compuestos, referidos como derivados de imidazo piridina, que son bloqueadores competitivos de potasio de la secreción de ácido, P-CABs, ver también N. Vakil, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Volumen 19, Entrega 10, Página 1041, Mayo de 2004.

Breve descripción de los dibujos

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

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

La Figura 3 es un difractograma de polvo de Rayos X de la forma C de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-

imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La Figura 4 es un difractograma de polvo de Rayos X de la forma E de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La Figura 5 es un difractograma de polvo de Rayos X de la forma F de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La Figura 6 es un difractograma de polvo de Rayos X de la forma G de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La Figura 7 es un difractograma de polvo de Rayos X de la forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

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

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

Descripción de la invención

Sorprendentemente se ha encontrado que la sal de 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 de aquí en adelante como la forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G, y forma H de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida y también como las formas cristalinas de la invención. La notación A, B, C, D, E, F, G y H se relacionan con el orden de tiempo en el cual las formas fueron inventadas, no con su estabilidad termodinámica relativa.

Las diferentes formas cristalinas pueden denotarse de aquí en adelante como forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H. Se entenderá que esto significa las diferentes formas cristalinas A a H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida y facilitarán la lectura y evitarán los errores tipográficos.

Así, un objeto de la presente invención es proveer formas cristalinas de la sal de 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.

Un aspecto de la presente invención es proveer la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2, 6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, está caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X, como en la Figura 1, mostrando sustancialmente los siguientes valores d:

Forma A		
Valor d (Å)	Valor d (Å)	Valor d (Å)
11.4	5.7	3.92
9.1	4.72	3.18
7.8	4.35	

La forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida de acuerdo con la presente invención está caracterizada además por una celda unitaria monoclinica con parámetros:

$a = 8.6 \text{ Å}, b = 18.7 \text{ Å}, c = 15.8 \text{ Å}, \alpha = 90^\circ, \beta = 113^\circ, \gamma = 90^\circ.$

La forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, está caracterizada por proveer un espectro Raman como en la Figura 8. Los picos del espectro con intensidades relativas por encima de 18.6 se observan para las siguientes corridas Raman (cm⁻¹):

Corrida Raman (cm ⁻¹)	Intensidad Relativa	Corrida 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
1258.2	42.0	228.2	33.2
1095.5	21.5	196.8	26.6
1059.7	20.4		

Un aspecto adicional de la presente invención es proveer la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2, 6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, está caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X, como en la Figura 2, mostrando sustancialmente 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	

La forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida de acuerdo con la presente invención está caracterizada además por una celda unitaria triclinica con parámetros:
 $a = 8.4 \text{ Å}$, $b = 14.2 \text{ Å}$, $c = 19.9 \text{ Å}$, $\alpha = 93^\circ$, $\beta = 100^\circ$, $\gamma = 97^\circ$.

La forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, está caracterizada por proveer un espectro Raman como en la Figura 9. Los picos del espectro con intensidades relativas por encima de 18.6 se observan para las siguientes corridas Raman (cm⁻¹):

Corrida Raman (cm ⁻¹)	Intensidad Relativa	Corrida 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	31.5
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

Un aspecto adicional de la presente invención es proveer la forma C de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma C de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2, 6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6carboxamida, de acuerdo con la presente invención, está caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X, como en la Figura 3, mostrando sustancialmente 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	

Un aspecto adicional de la presente invención es proveer la forma D de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma D de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2, 6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6carboxamida, de acuerdo con la presente invención, está caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X, mostrando sustancialmente 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	

La forma D de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida de acuerdo con la presente invención está caracterizada además por una celda unitaria triclinica con parámetros:
 $a = 8.6 \text{ \AA}$, $b = 15.9 \text{ \AA}$, $c = 19.4 \text{ \AA}$, $\alpha = 70^\circ$, $\beta = 89^\circ$, $\gamma = 75^\circ$.

Un aspecto adicional de la presente invención es proveer la forma E de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma E de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2, 6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6carboxamida, de acuerdo con la presente invención, está caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X, como en la Figura 4, mostrando sustancialmente los siguientes valores d:

Forma E		
Valor d (\AA)	Valor d (\AA)	Valor d (\AA)
12.5	6.1	3.88
10.1	5.1	3.71
9.5	4.61	

Un aspecto adicional de la presente invención es proveer la forma F de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma F de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2, 6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6carboxamida, de acuerdo con la presente

invención, está caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X, como en la Figura 5, mostrando sustancialmente 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	

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

La forma G de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2, 6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6carboxamida, de acuerdo con la presente invención, está caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X, como en la Figura 6, mostrando sustancialmente 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	

Un aspecto adicional de la presente invención es proveer la forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-

imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2, 6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6carboxamida, de acuerdo con la presente invención, está caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X, como en la Figura 7, mostrando sustancialmente 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	

Los picos anteriores, identificados con los valores d calculados a partir de la formula Bragg y las intensidades, han sido extraídos del difractograma de la forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, respectivamente.

Solamente han sido tabulados los picos principales, que son los más característicos, significativos, distintos y/o reproducibles, pero se pueden extraer picos adicionales, usando métodos convencionales, a partir del difractograma. La presencia de estos picos principales, reproducibles y dentro del límite de error (± 2 en el último lugar decimal dado), es para la mayoría de las circunstancias suficiente para establecer la presencia de dichas modificaciones cristalinas.

El compuesto de la invención Forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-

(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, preparado de acuerdo con la presente invención es analizado, caracterizado y diferenciado de la forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H mediante difracción de polvo de Rayos X, una técnica que es conocida per se. Otra técnica adecuada para analizar, caracterizar y diferenciar la forma A de otras formas cristalinas, tal como la forma B es mediante espectroscopia Raman. El análisis, caracterización y diferenciación de la forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H, se puede conducir en la forma correspondiente.

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

Es imposible cristalizar la forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, i. e. las formas de cristales de la presente invención, en un solo solvente, en una mezcla de solventes o en una mezcla acuosa de los mismos.

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

El término "alcohol inferior" incluye aquí un alcohol-C₁-C₅ lineal o ramificado,

tal como alcohol- C_2-C_3 lineal o ramificado. Otros ejemplos son metanol, etanol, iso-propanol, y butanol.

La cristalización de los compuestos de la presente invención desde un sistema de solvente apropiado, que contiene el menos un solvente, se puede lograr obteniendo supersaturación en un sistema de solvente mediante evaporación de solvente, mediante disminución de temperatura, y/o mediante la adición de un anti- solvente (i.e., un solvente en el cual los compuestos de la invención son pobremente solubles).

La Cristalización puede ser iniciada y/o efectuada con o sin sembrar los cristales del compuesto cristalino adecuado de la invención.

La cristalización de los compuestos de la presente invención se pueden obtener mediante formación in situ de la sal de la 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida pura así como a partir de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida de cualquier forma, o mezclas de cualquier forma.

Si se cristaliza un anhidrato, hidrato, ansovato o solvato está relacionado con la cinética y condiciones de equilibrio de las formas respectivas a las condiciones específicas. Así, como lo puede apreciar el experto, la forma cristalina que se obtiene depende de la cinética y la termodinámica del proceso de cristalización. Bajo ciertas condiciones (sistema de solvente, temperatura, presión y concentración del 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 estabilidad termodinámica relativamente baja pueden estar cinéticamente favorecidas. Así, adicionalmente, los factores cinéticos, tales como tiempo, perfil de

impurezas, agitación, presencia o ausencia de semillas, etc. también puede influenciar cuál forma se cristaliza.

Un objeto de la presente invención es proveer un proceso para la preparación de la forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es obtenible a la cristalización a partir de un alcohol inferior o a partir de una mezcla de los mismos, o a partir de una mezcla acuosa de los mismos. La cristalización se realiza a una temperatura mayor, i.e., a una temperatura de 40 °C o superior, preferiblemente a una temperatura de 50 °C o superior.

La forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es obtenible a la cristalización a partir de un alcohol inferior, o a partir de una mezcla de los mismos, o a partir de una mezcla acuosa de los mismos. La cristalización se realiza a una temperatura inferior, i.e. a una temperatura inferior a 40 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, i.e., a aproximadamente 20 C o inferior.

La forma C, forma D y forma E de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida son obtenibles a la cristalización de la forma A, o de mezclas con la forma B, a partir de agua, o alcohol inferior acuoso. Dependiendo de la cantidad de agua presente así como la temperatura durante el proceso, se obtienen las diferentes formas cristalinas C, D y E.

La forma F de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2, 6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es obtenible a la cristalización

a partir de una mezcla de agua y alcohol inferior, realizada a temperatura inferior, preferiblemente a temperatura ambiente, lo más preferido, a temperatura por debajo de la ambiente.

La forma G de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2, 6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida y la forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida son obtenibles a la cristalización a partir de metanol o etanol, respectivamente. La cristalización de la forma H se realiza a temperatura inferior, preferiblemente a temperatura ambiente, lo más preferido, por debajo de la temperatura ambiente.

Con el fin de asegurar que una forma cristalina particular se prepare en la ausencia sustancial de otras formas cristalinas, la cristalización se realiza preferiblemente sembrando cristales semilla de la forma cristalina deseada. Esto aplica particularmente a cada una de las formas cristalinas específicas que se describen en los Ejemplos. Las semillas de todas las formas se pueden obtener mediante procedimientos estándar, por ejemplo mediante cristalización repetida de una forma cristalina particular.

La forma A y la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida obtenibles de acuerdo con la presente invención son sustancialmente libres de otras formas cristalinas y no cristalinas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. Se entenderá que el término "sustancialmente libre de otras formas cristalinas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida" significa que la forma de cristal deseada de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida contiene menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, más

preferiblemente menos de 3%, e incluso más preferiblemente menos de 1% de cualquier otra forma de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

Otro aspecto de la invención son las mezclas de diferentes formas cristalinas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. Las mezclas pueden comprender dos o más de cualquiera de las formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G o H. Tales mezclas también se pueden obtener mediante el simple mezclado de dos o más formas cristalinas. Algunas combinaciones especiales de las formas cristalinas de la invención pueden ser preferidas, tales como una combinación de dos o más de las formas cristalinas A, B y H, una combinación de dos o más de las formas cristalinas C, D y E, o una combinación de las formas cristalinas E y G.

Un aspecto de la invención son las mezclas que comprenden una o más de las diferentes formas cristalinas A, C, D, E, F, G o H junto con la forma B, en donde la cantidad de la forma B está, en una cantidad detectable del 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% (en peso). Tales mezclas también se pueden obtener mediante el simple mezclado de las formas cristalinas diferentes, i.e., mezclando una o más de la forma A, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H con la forma B.

Un aspecto de la invención son las mezclas de la forma A y la forma B, en donde la cantidad de la forma B es una cantidad detectable, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98%, 99% (en peso). Tales mezclas también se pueden obtener mediante el simple mezclado de las dos formas, la forma A y la forma B.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con el compuesto de la invención para uso en terapia, en particular para uso contra enfermedades inflamatorias gastrointestinales. La invención también provee el uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la inhibición de secreción de ácido gástrico, o para el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden entonces usar para la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales, y enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en mamíferos incluyendo al hombre, tales como gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, enfermedades de úlcera péptica, esofagitis de reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison. Adicionalmente, los compuestos se pueden usar para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales en donde el efecto antisecretorio es deseable, e.g., en pacientes con gastrinomas, y en pacientes con sangrado gastrointestinal superior agudo.

Los compuestos también se pueden usar para el control efectivo y tratamiento de la acidez y otros síntomas de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (GERD), i.e., sanación de esofagitis erosiva, mantenimiento de esofagitis erosiva, GERD sintomático, manejo a largo plazo de GERD sintomático; acidez; regurgitación; erradicación del *Helicobacter pylori*; manejo a corto y largo plazo de enfermedad de reflujo ácido; tratamiento de alteración del sueño debida a reflujo gastro-esofágico silencioso; náusea, vómito debido a quimioterapia o condiciones post-operatorias. También se pueden usar en pacientes en situaciones de cuidado intensivo, para evitar, por ejemplo, la aspiración de ácido y la ulceración por esfuerzo. Los compuestos de la invención también se pueden usar en el tratamiento de

trastornos de las vías aéreas tales como bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, neumonitis, fibrosis pulmonar, aspiración de ácido y asma ácida.

La dosis diaria típica de la sustancia activa varía dentro de un amplio rango y dependerá de varios factores tales como por ejemplo el requerimiento individual de cada paciente, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad. En general, las dosis orales y parenterales estarán en el rango de 5 a 1000 mg por día de sustancia activa, preferiblemente en el rango 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 la demanda, dependiendo de los requerimientos individuales y la enfermedad. Mediante el compuesto de la invención se dan las posibilidades de mejorar la calidad de vida para los individuos que sufren de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico y/o enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

Los compuestos de la invención pueden además ser procesados antes de la formulación en una formulación farmacéutica adecuada. Por ejemplo, la forma cristalina puede ser molida o triturada en partículas más pequeñas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una formulación farmacéutica que incluye uno de los compuestos de la invención. La formulación farmacéutica puede también incluir 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 de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[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 son formulados en

formulaciones farmacéuticas para administración oral, rectal, parenteral u otros modos. La formulación farmacéutica contiene un compuesto de la invención, o una mezcla de los compuestos, en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo puede estar en forma de un diluyente sólido, semi-sólido o líquido, o una cápsula. Estas preparaciones farmacéuticas son un objeto adicional de la invención. Usualmente la cantidad de compuestos activos está entre 0.1% y 95% en peso de la preparación, preferiblemente entre 0.1% y 20% en peso en las preparaciones para uso parenteral y preferiblemente entre 0.1% y 50% en peso en las 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 dosis para administración oral, el compuesto seleccionado puede ser mezclado con ingredientes sólidos, en polvo, tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina, u otro ingrediente adecuado, así como con agentes de desintegración y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio y ceras de polietilen glicol. La mezcla puede entonces ser procesada en gránulos o presionada en tabletas.

Las cápsulas de gelatina blandas se pueden preparar con cápsulas que contienen el compuesto activo de la invención, aceite vegetal, grasa, u otro vehículo adecuado para las cápsulas de gelatina blandas. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos de las formas cristalinas de la invención. Las cápsulas de gelatina duras también pueden contener las formas cristalinas en combinación con ingredientes en polvo sólidos tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de papa, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

Las unidades de dosis para administración rectal se pueden preparar (i) en

forma de supositorios que contienen las formas cristalinas de la invención mezcladas con una base grasa neutral; (ii) en forma de una cápsula de gelatina rectal que contiene las formas cristalinas de la invención en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para las cápsulas de gelatina rectales; (iii) en forma de un micro enema recién hecho; o (iv) en forma de una formulación de micro enema seco a ser reconstituido en un solvente o solución adecuada justo antes de la administración.

Las preparaciones líquidas para administración oral se pueden preparar en forma de jarabes o suspensiones, e.g., soluciones o suspensiones que contienen de 0.1% a 20 % en peso del ingrediente activo y el resto consistente de e.g., azúcar o alcoholes de azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilen glicol y polietilen glicol. Si se desea, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetil celulosa u otro agente espesante. Las preparaciones líquidas para administración oral también se pueden preparar en forma de un polvo seco a ser reconstituido con un solvente o solución adecuada antes de uso.

Las soluciones para administración parenteral se pueden preparar como una solución de una forma cristalina de la invención en un solvente o solución farmacéuticamente aceptable, preferiblemente a una concentración de 0.1% a 10% en peso. Estas soluciones también pueden contener ingredientes estabilizantes y/o ingredientes amortiguadores y son dispensadas en dosis de unidad en forma de ampollas o viales. Las soluciones para administración parenteral también se pueden preparar como una preparación seca a ser reconstituida con un solvente o solución adecuada extemporáneamente antes de uso.

Las formas cristalinas de acuerdo con la invención también se pueden usar

en formulaciones junto con otros ingredientes activos, e.g. para el tratamiento o profilaxis de condiciones que involucran infección por *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica humana. Tales otros ingredientes activos pueden ser agentes antimicrobianos, en particular:

- antibióticos de β -lactama tales como amoxicilina, ampicilina, cefalotina, cefaclor o cefixima;
- 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, nitrofurantoina o cloramfenicol; o
- preparaciones que contienen sales de bismuto tales como subnitrito de bismuto, subsalicilato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subnitrito de bismuto o subgalato de bismuto.

Las formas cristalinas de acuerdo con la invención también se pueden usar en formulaciones junto con otros ingredientes activos, e.g., para el tratamiento o profilaxis de condiciones que involucran la úlcera gástrica inducida por medicamento. Tales otros ingredientes activos pueden ser un NSAID tal como naproxeno, ketoprofeno, ketorolac, y diclofenaco, un NSAID de NO-liberación, un inhibidor de COX-2 o un bisfosfonato.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un método para el tratamiento de una condición en donde la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida de acuerdo con la invención es requerida o deseada, cuyo método incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de la invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

25 70

Para evitar dudas, "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico, así como la profilaxis de una condición.

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

La Forma A se puede preparar adicionando, a una mayor temperatura, ácido metano sulfónico a una mezcla de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, preparada de acuerdo con WO 99/55706, en alcohol inferior, o preferiblemente en una mezcla acuosa del mismo. La solución o suspensión se deja cristalizar por precipitación. La cristalización se realiza a una temperatura mayor, i.e. a una temperatura de 40 °C o superior, preferiblemente a una temperatura de 50 °C o superior. Los cristales de la forma cristalina A de la invención son aislados.

La Forma B se puede preparar adicionando ácido metano sulfónico a una mezcla de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, preparada de acuerdo con WO 99/55706, en un alcohol inferior, o en una mezcla acuosa del mismo.

La forma cristalina B de la invención se puede obtener si la reacción se realiza a una temperatura inferior, i.e., a una temperatura inferior de 40 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, i. e. a aproximadamente 20 °C o por debajo. La Forma B, de las formas cristalinas de la invención, se precipitan y los cristales son aislados.

La Forma A también puede ser obtenida disolviendo, suspendiendo o

70

recristalizando la forma B de la invención en un solo solvente o en una mezcla de solventes, seleccionados de agua y alcoholes inferiores, o preferiblemente en una mezcla de los mismos. La suspensión o disolución se realiza preferiblemente a una temperatura mayor. La cristalización puede iniciarse sembrando la forma A de las formas cristalinas de la invención.

La Forma B también puede ser obtenida disolviendo, suspendiendo o recristalizando la forma A. Esta se realiza suspendiendo o disolviendo la forma A de las formas cristalinas de la invención en un solo solvente o en una mezcla de solventes, seleccionados alcoholes inferiores. La suspensión y recristalización se realiza a una temperatura inferior. La cristalización puede iniciarse sembrando la forma B de las formas cristalinas de la invención.

La Forma C se puede preparar suspendiendo cualquiera de la forma A, forma B, forma D, forma E, forma F, forma G o forma H, o una mezcla de las mismas, en agua o una mezcla acuosa de un alcohol inferior. La forma de cristal C de la invención se precipita y los cristales son aislados.

La Forma D se puede preparar suspendiendo cualquiera de la forma A, forma B, forma C, forma E, forma F, forma G o forma H, o una mezcla de las mismas, en agua o una mezcla acuosa de un alcohol inferior. Los cristales de la forma D de la invención se precipitan y son aislados.

La Forma E se puede preparar suspendiendo cualquiera de la forma A, forma B, forma C, forma D, forma F, forma G o forma H, o una mezcla de las mismas, en agua o una mezcla acuosa de un alcohol inferior a temperatura inferior, tal como a temperatura ambiente. Los cristales de la forma E de la invención se precipitan y son aislados.

La Forma F se puede preparar suspendiendo cualquiera de la forma A,

forma B, forma C, forma D, forma G o forma H, o una mezcla de las mismas, en agua o una mezcla acuosa de un alcohol inferior a temperatura inferior, tal como a temperatura ambiente. Los cristales de la forma F de la invención se precipitan y son aislados.

La forma G se puede preparar suspendiendo cualquiera de la forma A, forma B, forma C, forma D, forma F o forma H o una mezcla de las mismas, en metanol. Los cristales de la forma G de la invención se precipitan y son aislados.

La forma H se puede preparar suspendiendo cualquiera de la forma A, forma B, forma C, forma D, forma F o forma G, o una mezcla de las mismas, en etanol, a temperatura inferior, tal como temperatura ambiente o inferior. Los cristales de la forma H de la invención se precipitan y son aislados.

Las formas cristalinas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, forma A, forma B, y forma E son anhídratos/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 está ilustrada, pero de ninguna forma limitada, por los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Procedimientos Generales

El análisis de difracción de polvo de Rayos X (XRPD) se realizó sobre muestras preparadas de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo aquellos descritos en Giacobazzo, C. et al (1995), Fundamentals of

Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; or Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York. Los análisis de Rayos X se realizaron usando un difractómetro Philips X'Pert MPD y/o PANalytical X'Pert PRO MPD.

La calorimetría de rastreo diferencial (DSC) se realizó usando un instrumento Perkin Elmer DSC 7, de acuerdo con los métodos estándar, por ejemplo aquellos descritos en Höhne, G. W. H. et al (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlin.

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

Las temperaturas de aparición de DSC pueden variar en el rango ± 5 °C (e.g., ± 2 °C), y las distancias de XRPD pueden variar en el rango ± 2 sobre el último lugar decimal dado.

Los datos de difracción de Rayos X de cristal solo se recolectaron a temperatura ambiente con un instrumento Enraf-Nonius Kappa-CCD equipado con una radiación (2000) MoK(α) mono-cromatizada de grafito. Los parámetros de celda de unidad precisos se obtuvieron a partir de una búsqueda de vector en espacio real que clasifica todos los puntos de difracción observados.

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

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

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 hasta aproximadamente 60 °C y se cargó una mezcla de ácido metanosulfónico (28.9 g) y etanol (40 ml) durante aproximadamente 80 minutos. Después de enjuagar el etanol (10 ml), la suspensión fue enfriada a aproximadamente 50 °C. Los cristales fueron aislados y lavados con etanol. Los cristales fueron secados (secado por soplado) durante 1.5 h. Se obtuvieron 102 g de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 1:2

3.0 g de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 6 ml de agua. La suspensión fue sembrada con cristales de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (0.02 g). La suspensión se agitó por aproximadamente 2 horas a 40 °C. Una muestra fue filtrada y analizada. Se verificó que la muestra (XRPD) consistiera de cristales de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 1:3

150 g de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 11.25 ml de agua y 101 ml de etanol. La suspensión se agitó a aproximadamente 40 °C por 5 h. Una muestra fue filtrada y analizada. Se verificó que la muestra (XRPD) consistiera de cristales de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

Los cristales de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, se caracterizan por proveer un patron de difracción de Rayos X, como en la Figura 1, que muestra sustancialmente los siguientes valores d e intensidades;

Forma A		Forma A		Forma A	
Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa
11.4	vs	5.7	S	3.96	m
9.3	s	5.0	W	3.92	s
8.0	m	4.72	s	3.86	m
7.8	s	4.66	m	3.68	w
7.4	vw	4.62	w	3.63	w
7.3	w	4.49	w	3.56	m
6.8	w	4.43	m	3.42	w
6.5	vw	4.35	m	3.18	m
6.1	m	4.29	w		
5.8	m	4.10	w		

Los picos, identificados con los valores d calculados a partir de la formula Bragg y las intensidades, han sido extraídos del difractograma de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-

imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. Las intensidades relativas son menos confiables y se han estimado sin ninguna conversión de ranura de divergencia.

Definición de Intensidades relativas:

		% intensidad relativa*
vs	muy fuerte	> 85 %
s	fuerte	27-85%
m	media	10-27%
w	débil	5-10%
vw	muy débil	< 5 %

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

Se entenderá que las intensidades relativas de los picos pueden variar de acuerdo con la orientación de la muestra bajo prueba y del tipo y ajuste del instrumento usado, de forma que las intensidades en las trazas de la difracción de polvo de rayos X incluidas aquí son ilustrativas y no pretenden ser usadas para comparación absoluta.

La calorimetría de barrido diferencial (DSC) sobre la forma A mostró una fusión de endotermia con una aparición de 255 °C.

La TGA mostró una disminución en la masa de ca 0.5% (20-100 °C).

El análisis de difracción de rayos X de cristales solos mostró que la forma A se cristaliza como monoclinica en el grupo espacial $P2_1/c$ con cuatro moléculas en la celda unitaria. Se encontró que las dimensiones de la celda de unidad eran:

a = 8.575 (1) Å
b = 18.653 (1) Å
c = 15.794 (1) Å
α = 90°
β = 113.21 (1)°
γ = 90 °
V = 2371.0(4) Å³.

La densidad calculada es D_c = 1.296(1) g/cm³.

Los cristales de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por proveer un espectro Raman como en la Figura 8. Se observaron los picos del espectro con intensidades relativas por encima de 18.6 para los siguientes Corridas Raman (cm⁻¹):

Corrida Raman (cm ⁻¹)	Intensidad Relativa	Corrida 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
1258.2	42.0	228.2	33.2
1095.5	21.5	196.8	26.6
1059.7	20.4		

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

Ejemplo 2:1

110 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 550 ml de etanol. Se cargaron 32 g de ácido metanosulfónico, diluido con 80 ml de etanol. Después de enjuagar con etanol (30 ml), la suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que la conversión a la forma B de la sal me mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida estaba completa. La suspensión fue enfriada hasta 2 °C a -10 °C/h. Los cristales fueron aislados y secados al vacío durante la noche a 30 °C. Se obtuvieron 133 g de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-Nhidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 2:2

75 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 350 ml de etanol y se enfriaron hasta 10 °C. Se cargaron 21.9 g de ácido metanosulfónico, diluidos con 56 ml de etanol. Después de enjuagar con etanol (44 ml), la suspensión se agitó hasta que la conversión a la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

estaba completa. Los cristales de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida fueron aislados y secados al vacío a 30 °C durante la noche. Rendimiento 99 %.

Ejemplo 2:3

20g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 99.2 ml de etanol mezclado con 0.8 ml de agua. Se cargaron 3.94 ml de ácido metanosulfónico, diluido con 15 ml de etanol a 7 °C. La suspensión se agitó y se muestreó después de 5 horas. Se verificó que la muestra (XRPD) consistiera de cristales de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6carboxamida.

Ejemplo 2:4

20 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 98.1 ml de etanol mezclado con 1.9 ml de agua. Se cargaron 3.94 ml de ácido metanosulfónico, diluido con 15 ml de etanol, 2 °C. Durante el procedimiento de carga, la suspensión fue sembrada con cristales de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. La suspensión se agitó y muestreó después de 6 horas. Se verificó que la muestra (XRPD) consistiera de cristales de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 2:5

10 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 47 ml de iso-propanol. Se agregaron 1.97 ml de ácido metanosulfónico, diluido con 11 ml de iso-propanol, a 10 °C. La suspensión se agitó durante la noche y luego se muestreó. Se verificó que una muestra (XRPD) consistiera de cristales de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 2:6

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

Ejemplo 2:7

2.0 g de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 3 ml de etanol/metanol (1:1). A la solución se le agregaron 10 mg de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. Se continuó la agitación por 17 h a temperatura ambiente. La forma B sólida de

la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, fue filtrada. Rendimiento 87 %.

Ejemplo 2:8

2.0 g de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 3 ml de etanol/iso-propanol (1:1). A la suspensión se le agregaron 10 mg de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida como semillas. La suspensión se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La forma B sólida de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida fue filtrada. Rendimiento 93%.

Ejemplo 2:9

15 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 70 ml de etanol. La suspensión fue templada a 27 °C cuando se agregó una mezcla de 4.3 g de ácido metanosulfónico y 26 ml de etanol durante 18 minutos. La suspensión fue enfriada hasta 0 °C y se agitó durante la noche. Se verificó (XRPD) que el compuesto aislado consistiera de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. Rendimiento: 95 %.

Ejemplo 2:10

15 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 70 ml de etanol y se templaron hasta 37 °C cuando se agregó una mezcla de 4.3 g de ácido

metanosulfónico y 3 ml de etanol durante 18 minutos. La suspensión fue enfriada hasta 0 °C y se agitó durante la noche. Se verificó (XRPD) consistiera de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

Rendimiento: 97 %.

Ejemplo 2:11

68. 8 kg de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo [1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 257 kg de etanol y se templaron hasta 30-32 °C. Se agregó 10% de una mezcla de 20 kg de ácido metanosulfónico y 40 kg de etanol durante 14 minutos y luego se sembraron 600 g de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. El residuo de la mezcla de etanol y ácido metanosulfónico se agregaron durante 97 min. La suspensión fue muestreada y se verificó que consistiera de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. La suspensión fue enfriada hasta 10 °C y luego los cristales fueron aislados. Rendimiento: 85 %.

Ejemplo 2:12

75 kg de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 276 kg de etanol y se templaron hasta 31-32 °C. Se agregó una mezcla de 21.8 kg de ácido metanosulfónico y 44 kg de etanol durante 99 minutos seguido por otros 34 kg de etanol. La suspensión fue enfriada hasta 10 °C y muestreada después de 6 h. Se verificó que la muestra consistiera de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. Rendimiento: 92 %.

La forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X, como en la Figura 2, que muestra sustancialmente los siguientes valores d e intensidades;

Forma B		Forma B		Forma B	
Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa
19.5	w	6.8	w	4.72	m
11.8	s	6.5	w	4.52	m
11.1	m	6.4	w	4.35	w
9.8	vs	5.9	m	3.89	w
8.3	s	5.5	m	3.68	w
7.8	w	4.96	w	3.26	m

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

Se entenderá que las intensidades relativas de los picos pueden variar de acuerdo con la orientación de la muestra bajo prueba y del tipo y ajuste del instrumento usado, de forma que las intensidades en las trazas de la difracción de polvo de rayos X incluidas aquí son ilustrativas y no pretenden ser usadas para comparación absoluta.

Definición de Intensidades relativas:

		% intensidad relativa *
vs	muy fuerte	> 60 %
s	fuerte	30-60%
m	media	10-30%
w	débil	5-10%
vw	muy débil	< 5 %

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

La calorimetría de barrido diferencial (DSC) sobre la forma B mostró un evento exotérmico con una aparición de 112 °C y una fusión de endotermia con una aparición de 255°C.

La TGA mostró una disminución en la masa de ca 0.2% (21-100 °C).

El análisis de difracción de rayos X de cristales solos mostró que la forma B se cristaliza como triclinica en el grupo espacial P(-1) (grupo espacial No. 2) con cuatro moléculas en la celda unitaria. Se encontró que las dimensiones de la celda de unidad eran:

$$a = 8.440 (1) \text{ \AA}$$

$$b = 14.244 (1) \text{ \AA}$$

$$c = 19.898 (1) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 93.03 (1)^\circ$$

$$\beta = 99.88 (1)^\circ$$

$$\gamma = 96.81 (1)^\circ$$

$$V = 2333.5(4) \text{ \AA}^3.$$

La densidad calculada es $D_c = 1.317(1) \text{ g/cm}^3$.

Los cristales de la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, se caracterizan por proveer un espectro Raman como en la Figura 9. Se observaron los picos del espectro con intensidades relativas por encima de 18.6 para los siguientes Corridas Raman (cm^{-1}):

Corrida Raman (cm^{-1})	Intensidad Relativa	Corrida 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 forma C de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 3:1

0.5 g de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (mezcla de la Forma A y la Forma B) se suspendieron en 0.75 ml de agua. La suspensión se agitó a 22 °C durante 24 h. Se verificó que una muestra (XRPD) consistiera de cristales de la forma C de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma C de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X, como en la Figura 3, que muestra sustancialmente los siguientes valores d e intensidades;

Forma C		Forma C		Forma C	
Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa
13.1	vs	4.88	s	3.80	s
10.7	s	4.67	s	3.76	s
10.3	s	4.43	m	3.57	s
7.1	m	4.39	m	3.51	s
6.8	s	4.20	s	3.44	m
5.8	s	4.03	m	3.35	s
5.7	s	3.95	s	3.31	m
5.5	m	3.92	s	3.17	m
5.2	m	3.83	m	2.90	m

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

Definición de Intensidades relativas:

		% intensidad relativa *
vs	muy fuerte	> 85 %
s	fuerte	27-85 %
m	media	12-27 %
w	débil	6-12 %
vw	muy débil	< 6 %

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

La TGA mostró una disminución en la masa de ca 0.2% (21-75 °C).

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

Ejemplo 4:1

Una suspensión de cristales de la forma C de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida fue aislada, los cristales fueron secados por corto tiempo al aire. Se analizó una muestra (XRPD) y se verificó que consistiera de cristales de la forma D de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2a]piridin-6-carboxamida.

La forma D de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X, que muestra sustancialmente los siguientes valores d e intensidades;

Forma D		Forma D		Forma D	
Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa
13.8	s	5.1	m	3.71	w
9.1	s	5.0	w	3.59	m
7.2	w	4.85	w	3.55	m
6.9	s	4.62	m	3.39	w
6.4	s	4.43	w	3.13	w
5.9	m	4.19	m	2.64	w
5.8	m	3.92	m	2.38	m
5.6	w	3.87	m		

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

Definición de Intensidades relativas:

		% intensidad relativa *
s	fuerte	>60%
m	media	17-60 %

w	débil	7-17 %
vw	muy débil	< 7 %

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

El análisis de difracción de rayos X de cristales solos mostró que la forma D se cristaliza como triclinica en el grupo espacial P(-1) (grupo espacial No. 2) con cuatro moléculas en la celda unitaria. Se encontró que las dimensiones de la celda de unidad eran:

$$a = 8.613 (1) \text{ \AA}$$

$$b = 15.908 (1) \text{ \AA}$$

$$c = 19.401 (1) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 70.27 (1)^\circ$$

$$\beta = 89.14 (1)^\circ$$

$$\gamma = 74.86 (1)^\circ$$

$$V = 2407.5 \text{ \AA}^3.$$

La densidad calculada es $D_c = 1.301(1) \text{ g/cm}^3$.

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

Ejemplo 5:1

Una suspensión de cristales de la forma C de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se aisló a temperatura ambiente. Los cristales fueron secados a 40 °C al vacío durante la noche. Los cristales fueron analizados (XRPD) y

se verificó que consistieran de la forma E de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma E de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X, como en la Figura 4, que muestra sustancialmente los siguientes valores d e intensidades;

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	s	5.1	m	3.71	m
9.5	vs	4.61	m	3.41	m
6.8	w	4.41	w	2.98	m
6.2	m	4.14	m		
6.1	s	3.88	m		

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

Definición de Intensidades relativas:

		% intensidad relativa *
vs	muy fuerte	> 70 %

s	fuerte	33-70 %
m	media	10-33 %
w	débil	5-10 %
vw	muy débil	< 5 %

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

La TGA mostró una disminución en la masa de ca 0.2% (21-200 °C).

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

Ejemplo 6:1

3.0 g de la forma A húmeda de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 0.68 ml de agua y 3.85 ml de etanol. La suspensión se agitó a -10 °C por 4 días. Una muestra fue filtrada y analizada. Se verificó (XRPD) que la muestra consistiera de cristales de la forma F de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 6:2

3.0 g de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2a]piridin-6-carboxamida 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 consistiera de los cristales de la forma F de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-

carboxamida.

La forma F de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X, como en la Figura 5, que muestra sustancialmente los siguientes valores d e intensidades;

Forma F		Forma F		Forma F	
Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa
13.5	s	4.52	m	3.63	s
8.1	w	4.44	w	3.60	m
7.9	m	4.35	W	3.50	w
7.2	m	4.18	m	3.26	w
6.9	s	4.15	m	3.05	w
5.8	m	4.07	m	3.02	w
5.7	m	3.96	m	2.78	w
5.4	m	3.92	m	2.70	m
5.0	s	3.78	w	2.65	w
4.62	m	3.70	s		

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

Definición de Intensidades relativas:

		% intensidad relativa *
s	fuerte	>60 %
m	media	17-60 %
w	débil	7-17 %
vw	muy débil	< 7 %

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

La TGA mostró una disminución en la masa de ca 3.4% (25-75 °C).

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

Ejemplo 7:1

0.5 g de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, mezcla de la forma A y la forma B, se suspendieron en 0.75 ml de metanol. La suspensión se agregó a un vial y el sistema cerrado. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una muestra fue filtrada y analizada. Se verificó (XRPD) que la muestra consistiera de cristales de la forma G de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma G de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por proveer un patrón de difracción de polvo de

rayos X, como en la Figura 6, que muestra sustancialmente los siguientes valores d e intensidades;

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	w
10.1	s	4.41	w	3.41	m
9.2	s	4.18	w	3.36	m
7.6	w	3.98	m	3.23	w
7.3	w	3.82	m	3.08	w
6.4	m	3.76	w	2.87	w
5.7	s	3.66	m	2.38	w
5.6	m	3.61	m		
5.1	s	3.55	m		

Los picos, identificados con los valores d calculados a partir de la formula Bragg y las intensidades, han sido extraídos del difractograma de la forma G de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]pindin-6-carboxamida. Las intensidades relativas son menos confiables y se han estimado sin ninguna conversión de ranura de divergencia.

Definición de Intensidades relativas:

		% intensidad relativa *
s	fuerte	>50 %
m	media	22-50 %
w	débil	6-22 %
vw	muy débil	< 6 %

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

La TGA mostró una disminución en la masa de ca 18.6% (23-81 °C), y de ca 5.2% (81-100°C).

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

Ejemplo 8:1

40 g de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se suspendieron en 187 ml de etanol y se enfriaron hasta 10 °C. se cargaron 11.7 g de ácido metanosulfónico, diluidos con 40 ml de etanol. Después de enjuagar con etanol (13 ml) la suspensión se agitó por cinco horas. Los cristales fueron recolectados en un filtro, lavados y secados al vacío a 30 °C por 64 horas. Se verificó (XRPD) que los cristales consistieran de la forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

La forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X, como en la Figura 7, que muestra sustancialmente los siguientes valores d e intensidades;

Forma H		Forma H		Forma H	
Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa	Valor d (Å)	Intensidad Relativa
11.1	vs	6.3	m	3.84	s

10.1	m	5.4	s	3.65	m
8.8	w	4.84	m	3.59	s
8.0	s	4.59	m	3.34	m
7.1	m	4.37	m	3.20	w
6.7	w	4.27	w	3.17	w
6.6	w	4.01	s	3.11	w

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

Definición de Intensidades relativas:

		% intensidad relativa *
vs	muy fuerte	>85%
s	fuerte	37-85 %
m	media	14-37 %
w	débil	6-14 %
vw	muy débil	< 6 %

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

La TGA mostró una disminución en la masa de ca 5.4% (22-150 °C).

Reivindicaciones

1. La sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2- a]piridin-6-carboxamida y las formas cristalinas de la misma.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la forma cristalina es la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por una celda unitaria triclnica con los parámetros:
 $a = 8.6 \text{ \AA}$, $b = 18.7 \text{ \AA}$, $c = 15.8 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 113^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de rayos X mostrando sustancialmente los siguientes valores d:

Forma A		
Valor d (\AA)	Valor d (\AA)	Valor d (\AA)
11.4	5.7	3.92
9.1	4.72	3.18
7.8	4.35	

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,

caracterizada por proveer un Espectro Raman que muestra sustancialmente las siguientes intensidades relativas por encima de 18.6:

Corrida Raman (cm ⁻¹)	Intensidad Relativa	Corrida 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
1258.2	42.0	228.2	33.2
1095.5	21.5	196.8	26.6
1059.7	20.4		

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por una celda unitaria triclinica con parámetros:
 $a = 8.4 \text{ \AA}$, $b = 14.2 \text{ \AA}$, $c = 19.9 \text{ \AA}$, $\alpha = 93^\circ$, $\beta = 100^\circ$, $\gamma = 97^\circ$.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma

cristalina es la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrando sustancialmente 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	

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un Espectro Raman que muestra sustancialmente las siguientes intensidades relativas por encima de 18.6 :

Corrida Raman (cm ⁻¹)	Intensidad Relativa	Corrida 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	31.5
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 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma C de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X mostrando sustancialmente 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	

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma D de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de Rayos X mostrando sustancialmente 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. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma D de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por una celda unitaria 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 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma E de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrando sustancialmente 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 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma F de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,

caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrando sustancialmente 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	

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma G de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrando sustancialmente 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 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma H de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por proveer un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrando sustancialmente 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	

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

16. La sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1, 2-a] piridin-6-carboxamida, caracterizada por estar en una mezcla de la forma A y la forma B.

17. La sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, caracterizada por estar en una mezcla de dos o más de la forma A, la forma B y la forma H.

18. Un proceso para la preparación de la forma A definida por cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que comprende los pasos de:

- disolver o suspender la 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un solvente adecuado;
- adicionar ácido metanosulfónico a una mayor temperatura;
- permitir que la solución o suspensión se cristalice; y
- aislar la forma A obtenida de esta forma.

19. Un proceso para la preparación de la forma B definida por cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 que comprende los pasos de:

- a) disolver o suspender la 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un solvente adecuado;
- b) adicionar ácido metanosulfónico a una menor temperatura;
- c) permitir que la solución o suspensión se cristalice; y
- d) aislar la forma B obtenida de esta forma.

20. Un proceso para la preparación de la forma A definida por cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que comprende los pasos de:

- a) disolver o suspender cualquier forma de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un solvente adecuado;
- b) permitir que la solución o suspensión se cristalice a una mayor temperatura, usando opcionalmente la forma A para inducir la cristalización; y
- c) aislar la forma A obtenida de esta forma.

21. Un proceso para la preparación de la forma B definida por cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 que comprende los pasos de:

- a) disolver o suspender cualquier forma de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida en un solvente adecuado;
- b) permitir que la solución o suspensión se cristalice a una menor temperatura, usando opcionalmente la forma B para inducir la cristalización; y

c) aislar la forma B obtenida de esta forma.

22. Un proceso para la preparación de la forma A de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la forma de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es la forma B.

23. Un proceso para la preparación de la forma B de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la forma de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

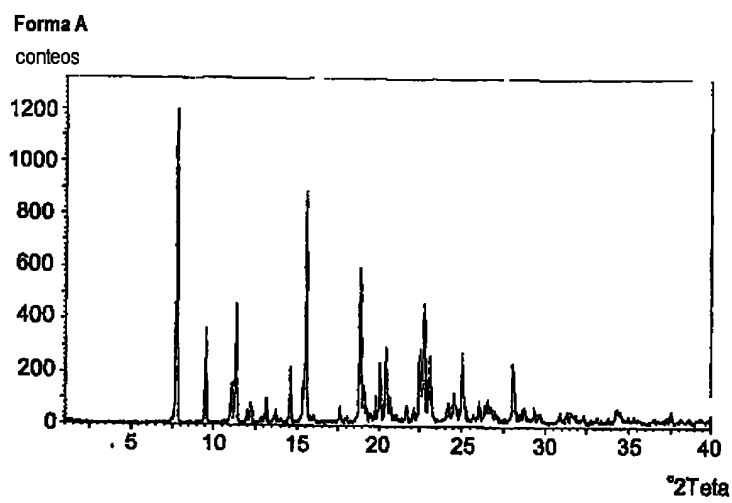
24. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, caracterizado porque las semillas son adicionadas a la solución o suspensión para inducir la cristalización.

25. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18, 20, 22 y 24, en donde la mayor temperatura en una temperatura de 40 °C o mayor.

26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19, 21, 23 y 24, en donde la temperatura inferior es una temperatura inferior a 40 °C.

27. La forma A o la forma B de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida preparada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26.

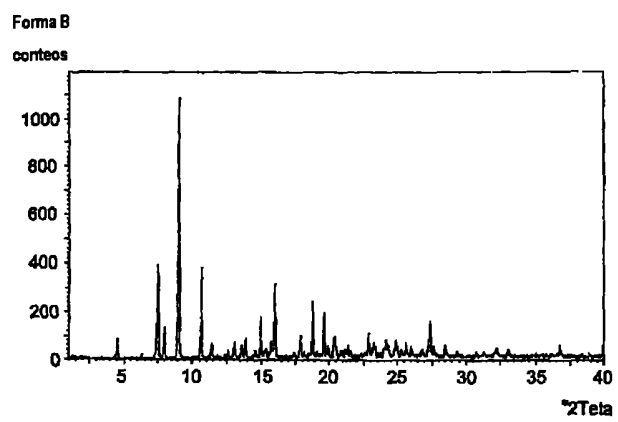
28. Una formulación farmacéutica que comprende al menos una de las formas cristalinas de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.



1/9

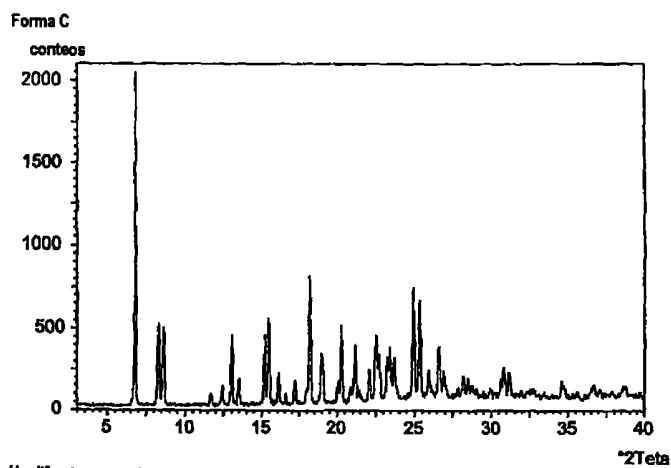
Un difractograma de polvo de Rayos X de la forma A de la sal de mesilato de 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]pir medido con ranuras variables

Fig 1



Un difractograma de polvo de Rayos X de la forma B de la sal de mesilato de
2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxtetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
medido con ranuras variables

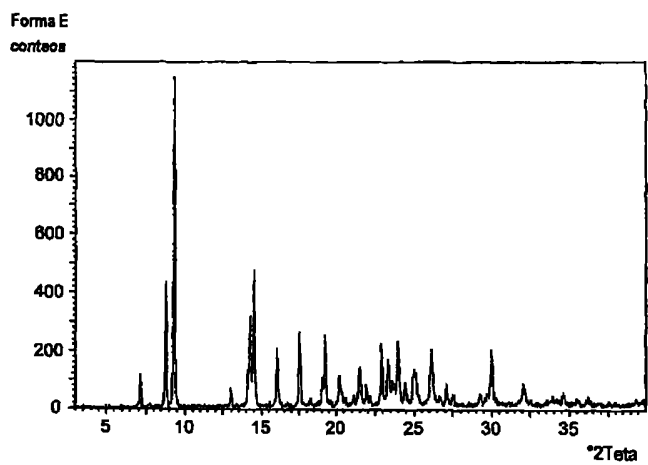
Fig 2



Un difractograma de polvo de Rayos X de la forma C de la sal de mesilato de
2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxtetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
medido con ranuras variables

Fig. 3

bol

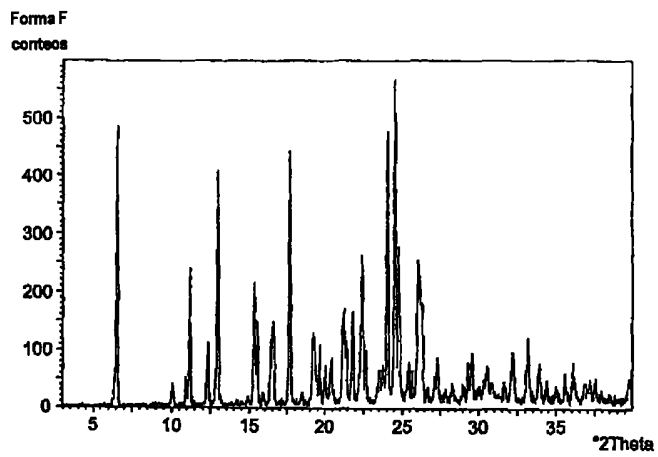


4/9

Un difractograma de polvo de Rayos X de la forma E de la sal de mesilato de
2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
medido con ranuras variables

Fig 4

7/12

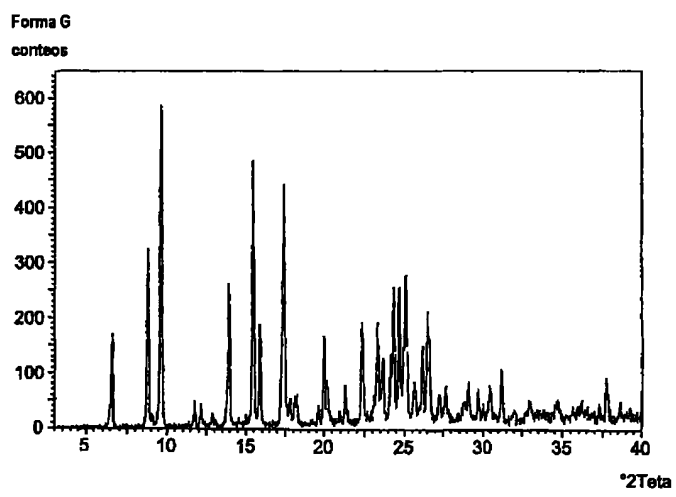


5/9

Un difractograma de polvo de Rayos X de la forma F de la sal de mesilato de
2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
medido con ranuras variables

Fig. 5

447

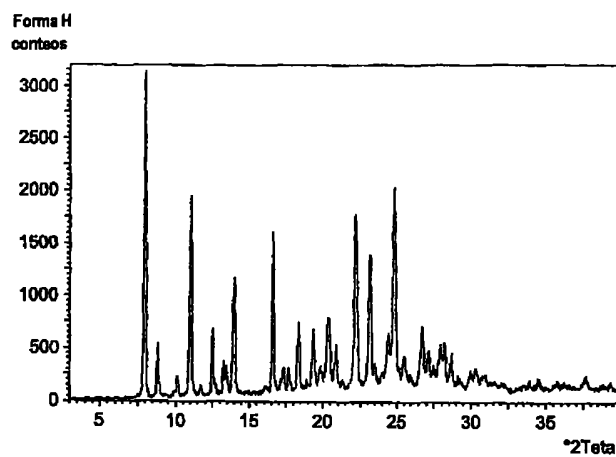


6/9

Un difractograma de polvo de Rayos X de la forma G de la sal de mesilato de
2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxitetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
medido con ranuras variables

Fig. 6

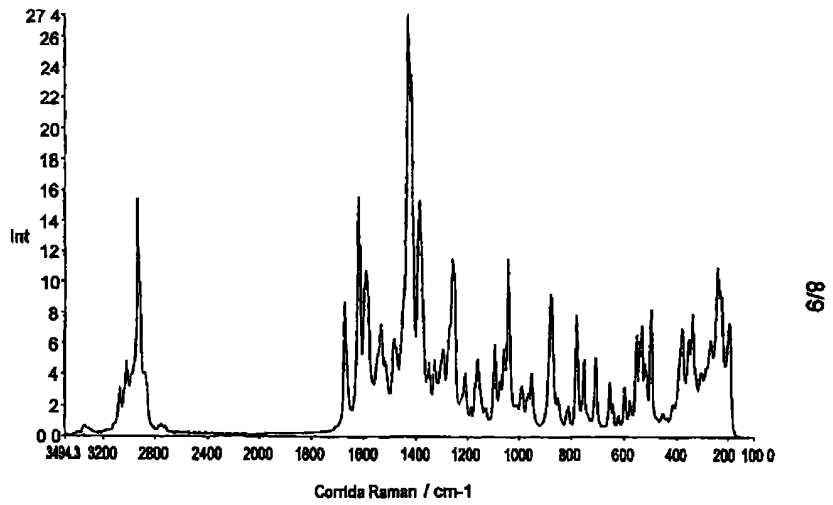
112



Un difractograma de polvo de Rayos X de la forma H de la sal de mesilato de
2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
medido con ranuras variables

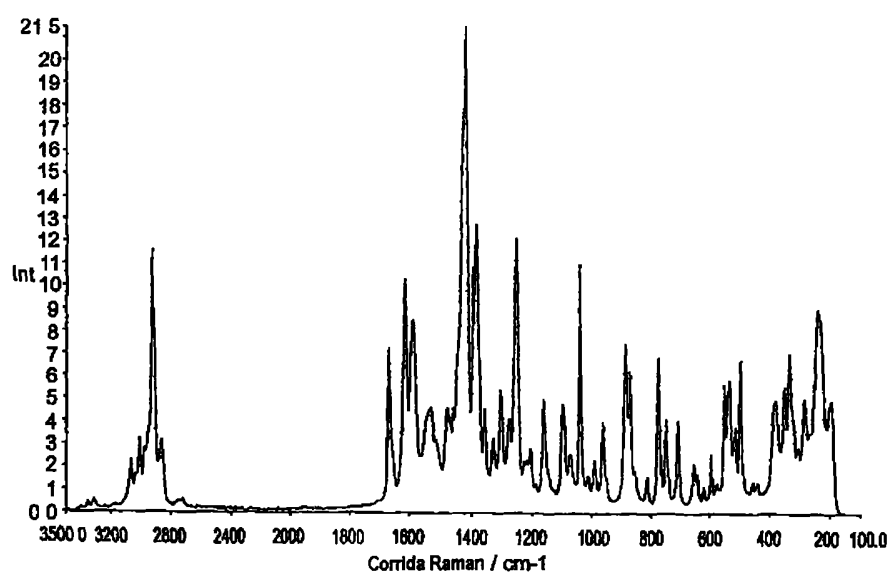
Fig 7

7/9



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

44



6/6

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

Fig. 9

944

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3. en su calidad de Notario Público

4. y lleva el timbre/sello de Notario Público
en Estocolmo

Lo cual se certifica

5. en Estocolmo

6. el 15.5.2006

7. por Björn Sandin

Notario Público

8. No 1869

9. Timbre/Sello:

10. Firma:



ASSIGNMENT

The undersigned,

Lars LILLIEQUIST
Maria LINDKVIST
Peter NORDBERG
Ursula PETTERSSON
Tesfai SEBHATU

domiciled in

AstraZeneca R&D Södertälje, SE-151 85 Södertälje, Sweden
AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal, Sweden
AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal, Sweden
AstraZeneca R&D Södertälje, SE-151 85 Södertälje, Sweden
AstraZeneca R&D Södertälje, SE-151 85 Södertälje, Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF 2,3-DIMETHYL-8-(2,6-DIMETHYLBENZYLAMINO)-N-ETHYL-N-HYDROXYETHYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-6-CARBOXAMIDE MESYLATE SALT

We state as well that we assign, without reservations or limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

Lars LILLIEQUIST

Peter NORDBERG

Tesfai SEBHATU

TRASPASO

abajo firmado

Lars LILLIEQUIST
Maria LINDKVIST
Peter NORDBERG
Ursula PETTERSSON
Tesfai SEBHATU

domiciliado en

AstraZeneca R&D SE-151 85 Södertälje, Sweden
AstraZeneca R&D 431 83 Mölndal, Sweden
AstraZeneca R&D 83 Mölndal, Sweden
AstraZeneca R&D Södertälje, SE-151 85 Södertälje, Sweden
AstraZeneca R&D Södertälje, SE-151 85 Södertälje, Sweden

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor

de FORMAS CRISTALINAS NOVEDASAS DE LA SAL DE MESILATO de 2,3-DIMETIL-8-(2,6-DIMETILBENZYLAMINO)-N-ETHYL-N-HYDROXYETHYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-6-CARBOXAMIDA

Declaramos asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

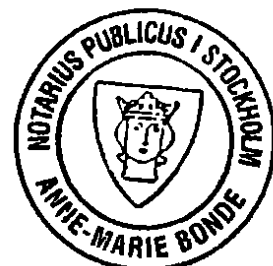
domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Maria LINDKVIST

Ursula PETTERSSON



Yo, la suscrita, Anne-Marie Bonde, Notario Publico en Estocolmo, Suecia, certifica que
LARS LILLJEQUIST, PETER NORDBERG, TESFAI SEBHATU,
MARIA LINDKVIST y URSULA PETTERSSON
han ortogado y firmado el documento que antecede.

Derechos 450:-

Estocolmo, 2006-05-15

Coronas

De oficio:



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 48
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 107
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

FERNANDO B
Firma Responsable

Fecha 20-JUN-6

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 119

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	06 59763
	Solicitud internacional	PCT/SE2004/001909
	Fecha inicio fase nacional	18/07/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1519
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

170 OCT. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11