



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

09-58653

54. TÍTULO **"POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL
RECEPTOR MGLUR5"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/06**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-058653- -00000-0000

Fecha: 2009-06-05 16:42:49 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

FORMULARIO ÚNICO 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: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA 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: **CLEARY, Thomas, P.; GLOMME, Alexander; GRASSMANN, Olaf;
KUANG, Shan-Ming; MEIER, Roland; MILLER, Doreen; MOOG, Regina;
ROHNER, Franziska E. y YANG, Jason.**

Dirección: 3424 Sussex Court, Florence, South Carolina 29501; Riehenstrasse
5, CH-4127 Birsfelden; Rebweg 14, D-79540 Loerrach; 1651 Jefferson Drive,
Florence, South Carolina 29501; Roemerweg 12, CH-5028 Ueken; 215 F
Millstone Road, Florence, South Carolina 29505; Grillenweg 11, D-79110
Freiburg; Paradiesstrasse 31, CH-4125 Riehen y 3229 W. Hampton Pointe
Drive, Florence, South Carolina 29501.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América, Suiza y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/063721

Fecha: 11/12/07

Publicación Internacional No. WO 2008/074697 A1

Fecha: 26/06/08

⑥

Título (54)

"POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/06

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

21/12/06

(31) Número de Solicitud

60/876,398

⑨

Comprobante de Pago No. 09-38,603

Fecha: 26 de Mayo de 2009

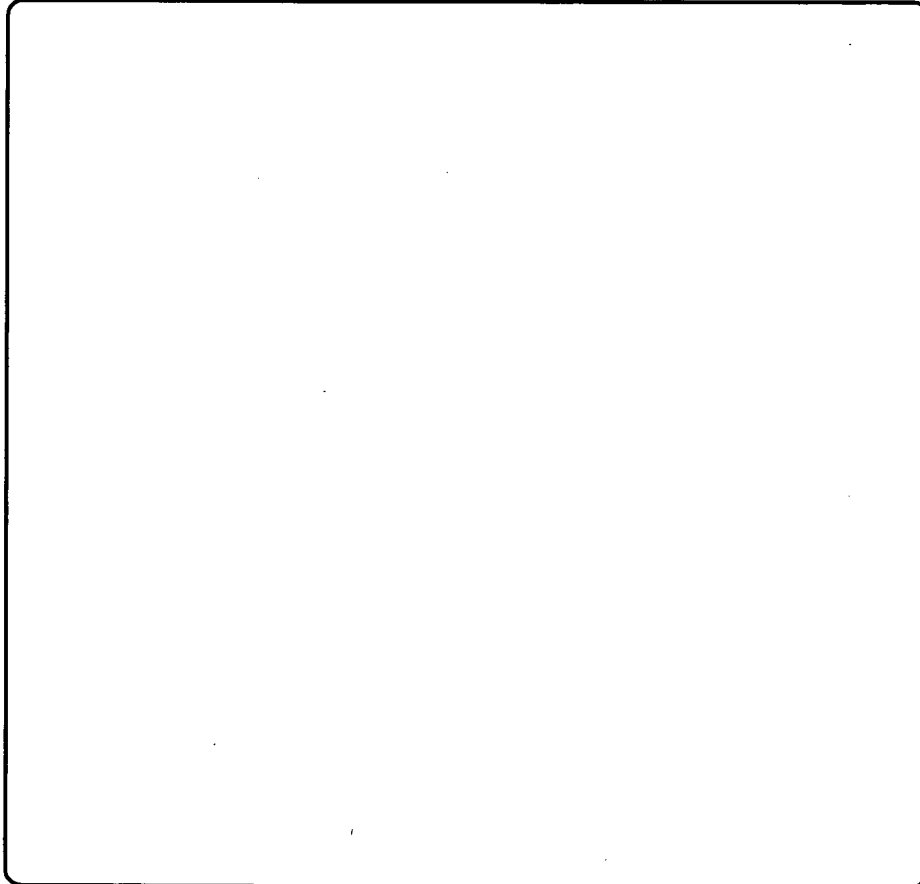
10

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, 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 y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 38,603
FECHA : MAYO 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-058653- -00000-0000

Fecha: 2009-06-05 16:42:49 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

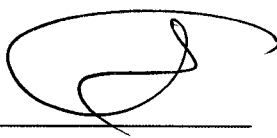
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463602	26/05/2009	28,055,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA 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 está 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

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Suiza**

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario.

Certificado

5. en Basel (Basilea)
6. el 18 de agosto 2004
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 8835/13376
9. Sello
10. Firma
Cancillería de Estado
Fdo. firma ilegible
de la ciudad de Basel (Basilea)
Ruedi Bogg

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uribeochea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

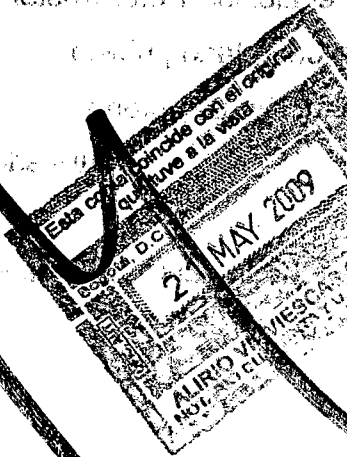
2004 SET -3 P 12:12

Pamela Urcochea

Luc

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 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 designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites 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, 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; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido 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 protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue en nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, 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.

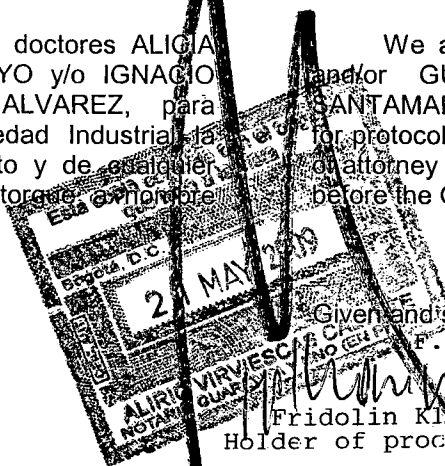
Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, 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, 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 in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, 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 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 and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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 *17th day of August 2008* **F. Hoffmann-La Roche AG**

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Denise Strebel
Mandatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mo datario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both Swiss citizens and Swiss residents, 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 Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the, Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; 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 Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notes



Alg. Pro.

No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Müller*

3. in his/her function as *St. Notar*

4. and certified by the seal of the *Gemeinde*

Certified, **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

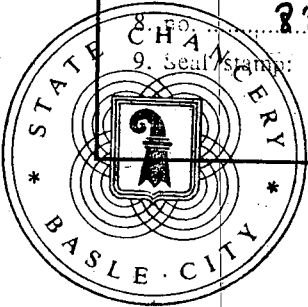
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **3335 / 11 226**

9. Seal stamp:

10. Signature: *[Signature]*

Mueli Eggli





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 401/06
(22) Fecha de solicitud:				05-06-09	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(71) Solicitante(s):	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
	60/876,398	21-12-06	US	(72) Inventor(es):	CLEARY, Thomas, P.; GLOMME, Alexander; GRASSMANN, Olaf; KUANG, Shan-Ming; MEIER, Roland; MILLER, Doreen; MOOG, Regina; ROHRER, Franziska E. y YANG, Jason.
				(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:			21-07-09	(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 26-06-08
	Fecha de presentación de la solicitud:			11-12-07	N° publicación: WO 2008/074697 A1
	No. de solicitud: PCT/EP2007/063721				
(54) Título: POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 05-06-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/06

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): CLEARY, Thomas, P.; GLOMME, Alexander; GRASSMANN, Olaf; KUANG, Shan-Ming; MEIER, Roland; MILLER, Doreen; MOOG, Regina; ROHRER, Franziska E. y YANG, Jason.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/876,398

21-12-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-07-09

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **26-06-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 11-12-07

N° publicación: **WO 2008/074697 A1**

No. de solicitud: **PCT/EP2007/063721**

(54) Título: **POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5**

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 05-06-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/06

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): CLEARY, Thomas, P.; GLOMME, Alexander; GRASSMANN, Olaf; KUANG, Shan-Ming; MEIER, Roland; MILLER, Doreen; MOOG, Regina; ROHRER, Franziska E. y YANG, Jason.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>
	60/876,398	21-12-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-07-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 11-12-07
No. de solicitud: **PCT/EP2007/063721**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **26-06-08**

No. Publicación : **WO 2008/074697 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título:

POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Una sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/063721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/06 A61K31/4439 A61P25/00

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)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal; WPI Data, 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.
X	WO 2004/108701 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BUETTELMAHN BERND [DE]; CECCARELLI SIMONA MARI) 16 December 2004 (2004-12-16) cited in the application page 4, paragraph 3 page 16, paragraph 2 example 35 claims 10-14	1-32
X	WO 2005/118568 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BUETTELMAHN BERND [DE]; CECCARELLI SIMONA MARI) 15 December 2005 (2005-12-15) page 4, line 23 page 18 example 1 claims 15-19	1-32

☐ 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

E earlier document 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.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 March 2008

Date of mailing of the international search report

02/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, Irmgard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/063721

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 29 and 31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/063721

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004108701 A	16-12-2004	AT 377008 T	15-11-2007
		AU 2004245208 A1	16-12-2004
		BR PI0411095 A	18-07-2006
		CA 2527315 A1	16-12-2004
		CN 1802367 A	12-07-2006
		DK 1636206 T3	11-02-2008
		JP 2006526588 T	24-11-2006
		KR 20060057537 A	26-05-2006
		MA 27881 A1	02-05-2006
		MX PA05013149 A	17-03-2006
		UA 80888 C2	12-11-2007
		US 2004248888 A1	09-12-2004
WO 2005118568 A	15-12-2005	AU 2005250101 A1	15-12-2005
		CA 2568725 A1	15-12-2005
		CN 1960984 A	09-05-2007
		JP 2008500979 T	17-01-2008

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 June 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/074697 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

29505 (US). **MOOG, Regina** [DE/DE]; Burgunderstrasse 18, 79104 Freiburg (DE). **ROHRER, Franziska E.** [CH/CH]; Untere Wenkenhofstrasse 20, CH-4125 Riehen (CH). **YANG, Jason** [US/US]; 3229 W. Hampton Pointe Drive, Florence, South Carolina 29501 (US).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/063721

(74) Agent: **WASNER, Marita**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(22) International Filing Date:

11 December 2007 (11.12.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/876,398 21 December 2006 (21.12.2006) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CLEARY, Thomas P.** [US/US]; 3424 Sussex Court, Florence, South Carolina 29501 (US). **GLOMME, Alexander** [DE/CH]; Riehenstrasse 5, CH-4127 Birsfelden (CH). **GRASSMANN, Olaf** [DE/DE]; Rebweg 14, 79540 Loerrach (DE). **KUANG, Shan-Ming** [CN/US]; 1651 Jefferson Drive, Florence, South Carolina 29501 (US). **MEIER, Roland** [CH/CH]; Roemerweg 12, CH-5028 Ueken (CH). **MILLER, Doreen** [US/US]; 215 F Millstone Road, Florence, South Carolina

(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, LV, MC, MT, 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).

Published:

— with international search report



WO 2008/074697 A1

(54) Title: POLYMORPHS OF A MGLUR5 RECEPTOR ANTAGONIST

(57) Abstract: Present invention relates to mono-sulfate and hemi-sulfate salts of 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine, to crystalline and amorphous forms thereof and to their use in pharmaceutical formulations. Present compounds are active on the mGluR5 receptor for the treatment of diseases, related to this receptor, such as acute and/or chronic neurological disorders, in particular anxiety, or for the treatment of chronic and acute pain, protection against liver damage, failure whether drug or disease induced, urinary incontinence, obesity, Fragile-X or Autism.

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 23699	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2007/063721	International filing date (day/month/year) 11.12.2007	Priority date (day/month/year) 21.12.2006	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/06			
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2008-06-30		Date of completion of this report 03.02.2009	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Seitner, Irmgard Telephone No. +31 70 340-0 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2007/063721

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-21 as originally filed

Claims, Numbers

1-32 as originally filed

Drawings, Sheets

1/11-11/11 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2007/063721

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-32</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/063721

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents D1 and D2:

D1: WO 2004/108701 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BUETTELDMANN BERND [DE]; CECCARELLI SIMONA MARI) 16 December 2004 (2004-12-16) cited in the application

D2: WO 2005/118568 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BUETTELDMANN BERND [DE]; CECCARELLI SIMONA MARI) 15 December 2005 (2005-12-15)

The present application relates to the mono-sulfate and hemi-sulfate salts of 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine as well as to crystalline and amorphous forms thereof.

V.1. Novelty:

D1 and D2 disclose the free base of 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine (see in D1: example 35; in D2: example 1).

D1 and D2 further detail that pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula I can be manufactured from inorganic or organic acids such as, for example, sulphuric acid (see in D1: page 4, par. 3, page 16, par. 2; in D2: page 4, line 23 and page 18). The sulfate salt has however not been prepared in D1 or D2 nor is this salt explicitly mentioned anywhere in D1 or D2.

Hence, there is not unambiguous disclosure of the mono-sulfate or the hemi-sulfate salt of 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine in the available prior art.

Therefore, the subject-matter of claims 1-32 is novel (Article 33(2) PCT).

17

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/063721

V.2. Inventive Step:

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-32 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT:

The documents D1 and D2 are regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1 and 2 and disclose the free base of 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine as mGluR5 receptor antagonist for the treatment of chronic neurological diseases (see in D1: example 35, claims 10-14; in D2: example 1, claims 15-19).

The subject-matter of claims 1 and 2 therefore differs from D1 and D2 in that it relates to the mono-sulfate and hemi-sulfate salts of 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of further compounds for the treatment of chronic neurological diseases.

D1 and D2 also encompass the pharmaceutically acceptable salts which are defined as "any salt derived from an inorganic or organic acid or base" (see in D1: page 4, par. 3; in D2: page 4, line 23). D1 and D2 further states that the acceptable salts of compounds of formula I can be manufactured readily from inorganic or organic acids such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, etc... (see in D1: page 16, par. 2; in D2 pages 4 and 18).

Hence, in view of the teaching of the prior art, the skilled person had an incentive to prepare the salts of 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine derived from sulfuric acid.

Therefore, the subject-matter of claims 1-32 cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

V.3. Industrial Applicability:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/063721

The present application relates to mGluR5 receptor antagonists which are useful for the treatment of chronic neurological diseases and the subject matter of claims 1-32 is therefore considered as industrially applicable (Article 33(4) PCT).

Claims 29 and 31 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable, claims directed to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item VII

Certain defects in the international application

VII.1. Claims 5, 7, 10, 12, 15, 17, and 19 make reference to the figures 1, 2, 4, 5, 7, 8, and 11, respectively. However, claims must not, in respect of the technical features of the invention, rely on references to the description or drawings (Article 6 PCT and Rule 6.2(a) PCT).

VII.2. Claim 32 referring to the "invention as described hereinabove" is unclear because it leaves the reader in doubt as to definition of the subject-matter for which protection is sought (Article 6 PCT).

VII.3. Furthermore, the wordings comprising "...incorporated by reference" on page 7, lines 21-22 imply that the extent of protection may be expanded in some vague and not precisely defined way. These vague and imprecise statements implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity of the claims (Article 6 PCT) when used to interpret them.

POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a sales mono-sulfato y hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, a las formas cristalina y amorfa de las mismas y a su utilización en formulaciones farmacéuticas.

10 Los compuestos presentes son activos contra el receptor mGluR5 para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con este receptor, por ejemplo los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor crónico y agudo, la protección contra la
15 lesión hepática, los fallos inducidos por fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la obesidad, el X frágil o el autismo.

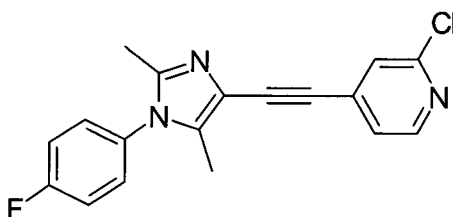
POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5

La presente invención se refiere a las sales mono-sulfato y hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-
5 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, a las formas cristalinas y amorfas de las mismas y a su utilización en las formulaciones farmacéuticas.

La 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina ya se ha descrito en la solicitud de
10 patente PCT publicada con el n° WO 2004/108701.

Se ha escrito que la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina es activa contra el receptor mGluR5 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor, por ejemplo los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para
15 el tratamiento del dolor crónico y agudo, la protección contra la lesión hepática, los fallos inducidos por fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la obesidad, el X frágil o el autismo.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a las sales mono-sulfato y hemi-sulfato del compuesto siguiente:



la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-
25 etinil]-piridina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a dos formas cristalinas distintas, A y B, de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

5 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a la forma amorfa de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a la forma cristalina A de la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-
10 [1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Las sales recién mencionadas y sus formas cristalina y amorfa pueden distinguirse por sus propiedades físicas y químicas, que pueden caracterizarse por los espectros infra-
15 rojos, los modelos de difracción de rayos X del material en polvo, sus comportamientos de fusión o sus temperaturas de transición vítrea.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen las sales recién mencionadas, las
20 formas cristalina o amorfa y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen las sales recién mencionadas, las formas cristalina o amorfa y uno o más vehículos y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

25 Con arreglo a la invención, las sales recién mencionadas, las formas cristalina o amorfa pueden utilizarse para la fabricación de medicamentos útiles para el control o la prevención de enfermedades basadas en el receptor mGluR5.

Tales enfermedades incluyen los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor crónico y agudo, la protección contra la lesión hepática, los fallos inducidos por fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la obesidad, el X frágil o el autismo.

En la figura 1 se representa un modelo de XRPD (difracción de rayos X del material en polvo, difractómetro STOE) de un lote típico de la forma A de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En la figura 2 se representa un espectro IR (espectroscopía infrarroja, espectrómetro Nicolet) de un lote típico de la forma A de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En la figura 3 se representa una curva TGA (análisis termogravimétrico, sistema Mettler-Toledo) de un lote típico de la forma A de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En la figura 4 se representa un modelo XRPD (difracción de rayos X del material en polvo, difractómetro Scintag) de un lote típico de la forma B de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En la figura 5 se representa un espectro IR (espectroscopía infrarroja, espectrómetro Mattson) de un lote típico de la forma B de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-

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

En la figura 6 se representa una curva TGA (análisis termogravimétrico, sistema TA Instruments) de un lote típico de la forma B de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En la figura 7 se representa un modelo XRPD (difracción de rayos X del material en polvo, difractómetro Scintag) de un lote típico de la forma A de la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En la figura 8 se representa un espectro IR (espectroscopía infrarroja, espectrómetro Mattson) de un lote típico de la forma A de la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En la figura 9 se representa una curva TGA (análisis termogravimétrico, sistema TA Instruments) de un lote típico de la forma A de la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En la figura 10 se representa un modelo XRPD (difracción de rayos X del material en polvo, difractómetro STOE) de un lote típico de la forma amorfa de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En la figura 11 se representa un espectro IR (espectroscopía infrarroja, espectrómetro Nicolet) de un lote típico de la forma amorfa de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-

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

Tal como se emplea aquí, la "forma amorfa" o "amorfo" indica un material que carece de orden en sentido amplio y como tal no presenta picos agudos en rayos X, es decir, un pico de difracción Bragg. El modelo XRPD de un material amorfo se caracteriza por uno o más halos amorfos.

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

10
$$2d \sin \theta = n \lambda$$

en la que d = la distancia perpendicular entre dos planos adyacentes de un cristal (espaciado d), θ = ángulo de Bragg, λ = longitud de onda y n = número entero.

Si se cumple la ley de Bragg, los rayos reflejados están en fase e interfieren de modo constructivo, de modo que se observan picos de difracción de Bragg en el modo de difracción de rayos X. Cuando los ángulos de incidencia son distintos del ángulo de Bragg, los rayos reflejados están fuera de fase y se produce una interferencia destructiva o anulación. El material amorfo no cumple la ley de Bragg y en su modelo de difracción de rayos X no se observan picos de difracción de Bragg.

Un "halo amorfo" es un máximo de difracción aproximadamente en forma de campana del modelo de difracción de rayos X del material en polvo de una sustancia amorfa. El FWHM de un halo amorfo es mayor que dos grados del 2θ .

"FWHM" significa la anchura total en la mitad del máximo, que es la anchura de un pico que aparece en el modelo XRPD en la mitad de su altura.

La "forma amorfa de la sal mono-sulfato" se emplea aquí
5 como abreviatura de la forma amorfa de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

"API" se emplea como abreviatura de ingrediente farmacéutico activo.

10 La "forma A de la sal mono-sulfato" se emplea como abreviatura de la forma cristalina A de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

La "forma A de la sal hemi-sulfato" se emplea aquí como
15 abreviatura de la forma cristalina A de la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

La "forma B de la sal mono-sulfato" se emplea aquí como abreviatura de la forma cristalina B de la sal mono-sulfato
20 de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

La "base libre" se emplea aquí como abreviatura de la base libre de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

25 "IPA" se emplea aquí como abreviatura de 2-propanol.

"ACN" se emplea aquí como abreviatura de acetonitrilo.

"IR" se emplea aquí como abreviatura de infrarrojo, por tanto "espectro IR" significa espectro infrarrojo. Los

espectros IR se registran a partir de una película de una suspensión Nujol de aproximadamente 5 mg de muestra y un poco de Nujol entre dos placas de cloruro sódico, con un espectrómetro FTIR en transmitancia. El espectrómetro es del tipo Nicolet™ 20SXB u otro equivalente (resolución = 2 cm^{-1} , 32 o más escaneos añadidos, detector de tipo MCT).

Como alternativa, los espectros IR se registran a partir de un disco de KBr con aproximadamente 0,6 mg de muestra y 160 mg de KBr. En este caso, el espectrómetro es un sistema Mattson Galaxy 5000 FTIR (resolución = 2 cm^{-1} , 32 o escaneos añadidos).

"Farmacéuticamente aceptable" por ejemplo vehículos, excipientes, adyuvantes, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes, etc., farmacéuticamente aceptables indica que son farmacológicamente aceptables y sustancialmente no tóxicos para el sujeto al que se administra un compuesto concreto.

"Farmacéuticamente aceptable" significa, pues, sustancialmente no tóxico para el sujeto, al que se administra el material farmacéuticamente aceptable.

"XRPD" se emplea como abreviatura de difracción de rayos X del material en polvo. Los modelos de difracción de rayos X se registran en condiciones ambientales en geometría de transmisión con un difractómetro STOE STADI P (radiación Cu $K\alpha$, monocromador primario, detector sensible a la posición, rango angular de 3 a 42 2-theta (grados),

aproximadamente durante un tiempo total de medición de 60 minutos). Las muestras se preparan y se analizan sin procesado adicional (p.ej. molienda o tamizado) de la sustancia.

5 Como alternativa, los modelos de difracción de rayos X se miden con un difractómetro de rayos X de material en polvo del tipo Scintag X1 equipado con un foco sellado de radiación de cobre $K\alpha_1$. Se escanean las muestras entre 2° y $36^\circ 2\theta$ (de 2 a $36 2\text{-theta}$ (grados)) con una velocidad de 1° por minuto
10 con anchuras de rendija de rayo incidente de 2 a 4 mm y anchuras de rendija de rayos difractados de 0,3 y 0,2 mm.

Para el análisis de la estructura cristalina de los cristales individuales se monta un marco en un goniómetro y se mide en condiciones ambientales. Como alternativa se
15 enfría el cristal en una corriente de nitrógeno durante la medición. Se recogen los datos en un sistema de difracción de placa de imágenes STOE (IPDS) de STOE (Darmstadt). En este caso se emplea para la recogida de datos la radiación del Mo a una longitud de onda de $0,71 \text{ \AA}$. Se procesan los datos con
20 un programa informático de STOE IPDS. Se resuelve la estructura del cristal y se refina con programas informáticos cristalográficos estándar. En este caso se emplea el programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe).

Como alternativa se miden los datos de la intensidad de
25 la difracción de rayos X de los cristales individuales en condiciones ambientales en un difractómetro del tipo Bruker SMART APEX™ (radiación Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,71 \text{ \AA}$). Se realiza la integración del marco de datos de detector del área en bruto

con los siguientes programas informáticos: SMART™ versión 5.630, SAINT™+ versión 6.45 y SADABS™ versión 2.10, de Bruker Analytical X-ray Systems, Inc., Madison, Wisconsin, EE.UU., 2003. Los métodos directos de solución estructural, los
5 cálculos diferenciales de Fourier y el refinamiento de matriz completa de cuadrados mínimos frente a F^2 se realizan con arreglo a Sheldrick, G.M. SHELXTL™ versión 6.14; Bruker Analytical X-ray Systems, Inc., Madison, Wisconsin, EE.UU., 2000.

10 "TGA" aquí empleado es la abreviatura de análisis termogravimétrico. Las curvas de TGA se registran en un analizador termogravimétrico Mettler-Toledo™ (TGA850/SDTA). Los ensayos de idoneidad de sistema y los calibrados se efectúan con arreglo al procedimiento de operación con patrón interno.

15 Para los análisis termogravimétricos se colocan aprox. 5-10 mg de muestra en cubetas de aluminio, se pesan con precisión y se cierran herméticamente con tapas perforables. Antes de la medición se perforan automáticamente las tapas, resultando de ello orificios de aprox. 1,5 mm. A continuación
20 se calientan las muestras en una corriente de nitrógeno de unos 50 ml/min, aplicando una velocidad de calentamiento de 5°K/min hasta llegar a 280°C.

Como alternativa se realiza el análisis termogravimétrico empleando un aparato Hi-Res 2950 TGA de TA Instruments.
25 La velocidad de calentamiento es de 10°C/min con una corriente de nitrógeno que se mantiene a lo largo de la medición.

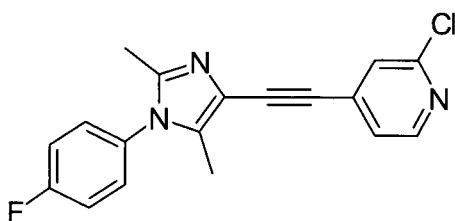
La "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los

síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, además de una de las sales de forma cristalina o amorfa según la invención, ya mencionadas antes, pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable o varios vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos idóneos farmacéuticamente aceptables incluyen a los vehículos inorgánicos y orgánicos, farmacéuticamente inertes. Por ejemplo, como vehículos de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa, a menudo no se requieren vehículos para el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para las soluciones incluyen, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido, glucosa y similares.

La obtención de la base libre, la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, ya se ha descrito en la solicitud de patente PCT publicada con el n° WO 2004/108701, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

Tal como se ha mencionado antes, la presente invención se refiere a sales nuevas y a las formas cristalinas y amorfas de estas sales del compuesto siguiente:



la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-
etinil]-piridina.

Se ha encontrado que la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-
5 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina puede aislarse,
en función del método de obtención, en forma de sal mono-
sulfato o de sal hemi-sulfato.

A partir de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-
fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina
10 pueden aislarse la forma A y la forma B de la sal mono-
sulfato así como una forma amorfa.

La forma A de la sal hemi-sulfato puede obtenerse a
partir de la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-
fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

15 La sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-
2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina puede obtenerse
por formación de la sal de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-
2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con ácido sulfú-
rico en 2-propanol y posterior precipitación espontánea.

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

La forma A de la sal mono-sulfato puede obtenerse por
formación de sal de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dime-
25 til-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con ácido sulfúrico en

2-propanol y posterior precipitación espontánea o por recristalización de la forma A de la sal mono-sulfato en disolventes, que incluyen, pero no se limitan a: ACN, ACN/agua, metanol, etanol, IPA, ácido acético, 1-octanol, IPA/ácido
 5 sulfúrico del 49% (10:1, v/v).

La forma A de la sal mono-sulfato puede caracterizarse por lo menos con tres picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9,
 10 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma A de la sal mono-sulfato puede caracterizarse por lo menos con cinco picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9,
 15 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma A de la sal mono-sulfato puede caracterizarse por lo menos con siete picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9,
 20 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma A de la sal mono-sulfato puede caracterizarse también con los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y
 25 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma A de la sal mono-sulfato puede caracterizarse también por un modelo de difracción de rayos X del material en polvo representado en la figura 1.

La forma A de la sal mono-sulfato puede caracterizarse también por el espectro infrarrojo, que presenta bandas agudas en 3068, 2730, 2618, 2236, 2213, 1628, 1587, 1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 5 902, 855, 786 y 674 cm^{-1} ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$).

La forma A de la sal mono-sulfato puede caracterizarse también con el espectro infrarrojo representado en la figura 2.

La forma A de la sal mono-sulfato es una forma libre de 10 disolvente, ya que no se observa una pérdida significativa de peso en la curva TGA antes de la descomposición, representada en la figura 3.

Tal como se ha mencionado antes, estas características se representan en las figuras de 1 a 3 a continuación.

15 Se realiza un análisis de rayos X de los cristales individuales de la forma A de la sal mono-sulfato. En la tabla 1 se recogen, a título de ejemplo, algunos datos de la estructura cristalina. Se constata que la forma cristalina A de la sal mono-sulfato es una forma anhidra de la sal mono- 20 sulfato según se determina por análisis de los cristales individuales. El modelo XRPD experimental recogido de la forma A de la sal mono-sulfato obtenida guarda una excelente coincidencia con el modelo simulado, calculado con las coordenadas atómicas del análisis de la estructura cristalina 25 individual, lo cual indica que la forma A de la sal mono-sulfato es una fase cristalina pura. En la estructura de la forma A de la sal mono-sulfato, el anillo fluor-benceno es casi perpendicular al anillo imidazol, como indica el ángulo

dihédrico de $90,7^\circ$. Un grupo hidroxilo de un anión bisulfato forma un enlace de hidrógeno intermolecular con un átomo de oxígeno de un anión bisulfato vecino. Este anión bisulfato sirve también como aceptor del enlace de hidrógeno de un

5 átomo de nitrógeno protonado del imidazol.

Tabla 1

Datos de estructura cristalina de la forma A de la sal mono-sulfato

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

10 La forma B de la sal mono-sulfato es una forma cristalina mono-hidratada.

La forma B de la sal mono-sulfato puede obtenerse por equilibrio de disolvente de la forma A de la sal mono-sulfato en IPA/agua (p.ej. 3:1 v/v). La forma B de la sal mono-

15 sulfato puede obtenerse por recristalización de la forma A de la sal mono-sulfato en IPA/agua (p.ej. 3:1 v/v). La forma B de la sal mono-sulfato puede obtenerse también por digestión

de la forma A de la sal mono-sulfato p.ej. en ácido sulfúrico acuoso.

La forma B de la sal mono-sulfato puede caracterizarse por lo menos con tres picos elegidos entre los siguientes
5 picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 y 23,8 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma B de la sal mono-sulfato puede caracterizarse por lo menos con cinco picos elegidos entre los siguientes
10 picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 y 23,8 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma B de la sal mono-sulfato puede caracterizarse por lo menos con siete picos elegidos entre los siguientes
15 picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 y 23,8 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma B de la sal mono-sulfato puede caracterizarse también con los siguientes picos de difracción de rayos X
20 obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 y 23,8 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma B de la sal mono-sulfato puede caracterizarse también con el modelo de difracción de rayos X del material
25 en polvo representado en la figura 4.

La forma B de la sal mono-sulfato puede caracterizarse también con el espectro infrarrojo, que presenta bandas agudas en 3122, 3039, 3003, 2923, 2853, 2719, 2608, 2231,

1622, 1585, 1565, 1515, 1439, 1373, 1346, 1224, 1158, 1116, 1082, 1047, 1015, 987, 901, 787 y 673 ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$).

La forma B de la sal mono-sulfato puede caracterizarse también con el espectro infrarrojo representado en la figura 5 5.

La forma B de la sal mono-sulfato es un monohidrato que acusa la correspondiente pérdida de peso en la curva TGA representada en la figura 6.

Tal como se ha mencionado antes, estas características se representan en las siguientes figuras de 4 a 6.

A temperatura ambiente se realiza el análisis de rayos X de los cristales individuales de la forma B de la sal mono-sulfato. En la tabla 2 se recogen a título ilustrativo algunos datos de la estructura cristalina.

Se ha constatado que la forma B de la sal mono-sulfato es un mono-hidrato de la sal mono-sulfato, como se determina por análisis de los cristales individuales. El modelo XRPD experimental recogido de la forma B de la sal mono-sulfato obtenida guarda una excelente coincidencia con el modelo simulado, calculado con las coordenadas atómicas del análisis estructural de cristales individuales, lo cual indica que la forma B de la sal mono-sulfato es una fase cristalina pura. En la estructura de la forma B de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, el ángulo dihédrico entre el anillo de fluor-benceno y el anillo de imidazol se encuentra que tiene un valor de aproximadamente $77,3^\circ$. El átomo de nitrógeno protonado del imidazol forma un enlace de hidrógeno intermolecular con un anión bisulfato. Al

mismo tiempo, el anión bisulfato puede participar en la red de enlace de hidrógeno con un átomo de nitrógeno de la cloro-piridina y una molécula de agua.

Tabla 2

5 Datos de la estructura cristalina y refino estructural de la sal mono-sulfato

Nombre	forma B de la sal mono-sulfato
Temperatura	294(2) K
Sistema cristalino, grupo espaciador	triclínico, P-1
Dimensiones de la celdilla unitaria	a = 8,9686(5) Å α = 107,0630(10)° b = 10,6790(6) Å β = 100,1590(10)° c = 10,9563(6) Å γ = 96,6930(10)°
Volumen de la celdilla	971,51(9) Å ³
Moléculas en la celdilla unitaria	2
Densidad (calculada)	1,510 g/cm ³

La forma amorfa de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina puede obtenerse de una solución metanólica por evaporación rápida a aprox. 65°C con vacío.

10

La forma amorfa de la sal mono-sulfato puede caracterizarse por la falta de difracción aguda los picos de rayos X en su modelo XRPD; y/o por un espectro infrarrojo que tiene

15 bandas agudas en 2730, 2592, 2219, 1633, 1586, 1570, 1513,

1375, 1343, 1293, 1226, 1157, 1130, 1084, 1040, 986, 903, 848, 788, 712 y 670 cm^{-1} ($\pm 3\text{ cm}^{-1}$).

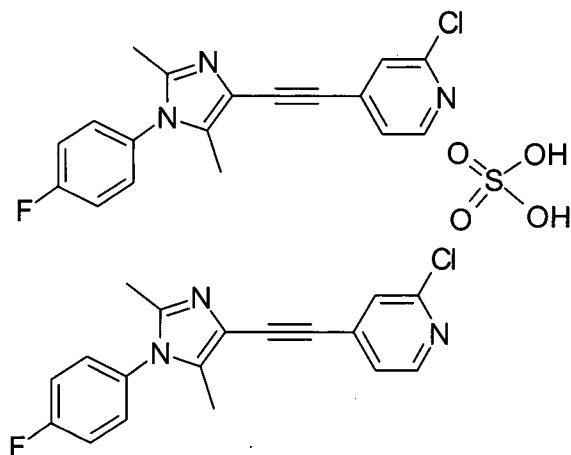
La forma amorfa de la sal mono-sulfato puede caracterizarse también por el espectro infrarrojo representado en la 5 figura 11.

Tal como se ha mencionado anteriormente, estas características se representan en las siguientes figuras 10 y 11.

La sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina puede obtenerse 10 por equilibrado en disolvente de la forma A de la sal mono-sulfato en agua.

La forma A de la sal hemi-sulfato puede obtenerse por equilibrado en disolvente de la forma A de la sal mono-sulfato en agua. Puede obtenerse también por recristalización o 15 digestión de la forma A de la sal mono-sulfato en sistemas de disolventes que incluyen, pero no se limitan a: agua, agua/metanol (p.ej. 4:1, v/v), agua/etanol (p.ej. 4:1, v/v), agua/2-propanol (p.ej. 3:1, v/v).

La forma A de la sal hemi-sulfato es un forma hemi- 20 hidrato cristalino de la siguiente sal de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con ácido sulfúrico (2:1) (sal hemi-sulfato de la base libre 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina):



La forma A de la sal hemi-sulfato puede caracterizarse por lo menos con tres picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 y 26,2 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma A de la sal hemi-sulfato puede caracterizarse por lo menos con cinco picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 y 26,2 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma A de la sal hemi-sulfato puede caracterizarse por lo menos con siete picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 y 26,2 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma A de la sal hemi-sulfato puede caracterizarse también con los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 y 26,2 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

La forma A de la sal hemi-sulfato puede caracterizarse también con el modelo de difracción de rayos X del material en polvo representado en la figura 7.

La forma A de la sal hemi-sulfato puede caracterizarse
5 también por el espectro infrarrojo que tiene bandas agudas en 3364, 3075, 3004, 2922, 2851, 2717, 2208, 1658, 1632, 1585, 1567, 1514, 1413, 1372, 1159, 1122, 1038, 986, 902, 846, 821, 788, 721, 712 y 668 ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$).

La forma A de la sal hemi-sulfato puede caracterizarse
10 también por el espectro infrarrojo representado en la figura 8.

La forma A de la sal hemi-sulfato es un hemi-hidrato que presenta la correspondiente pérdida de peso en la curva TGA representada en la figura 9.

15 Tal como se ha mencionado anteriormente, estas características se representan en las siguientes figuras de 7 a 9.

Se realiza un análisis de rayos X de los cristales individuales a temperatura baja y ambiente de la forma A de la sal hemi-sulfato. En la tabla 3 se recogen a título ilustrativo algunos datos de la estructura cristalina.
20

Por análisis de la estructura de los cristales individuales se ha determinado que la forma A de la sal hemi-sulfato es un hemi-hidrato del hemisulfato. En la estructura de la forma A de la sal hemi-sulfato, existen dos moléculas
25 de API en la unidad asimétrica. El modelo de XRPD experimental recogido es consistente con el modelo simulado, calculado con las coordenadas atómicas obtenidas en el análisis de la estructura de los cristales individuales, lo

cual indica que hay una fase cristalina pura. Las conformaciones de estas dos moléculas de API son ligeramente diferentes, como indican las diferencias de ángulo dihédrico entre el anillo del fluor-benceno y el anillo del imidazol (aproximadamente 70° frente a aproximadamente 61°); sin embargo, en ambas moléculas, los anillos de cloro-piridina son casi coplanarios con el anillo del imidazol, como demuestran los ángulos dihédricos muy pequeños (aproximadamente 5° frente a aproximadamente 6°). Los átomos de nitrógeno protonados del imidazol forman enlaces de hidrógeno intermoleculares con un anión sulfato y una molécula de agua. Al mismo tiempo, la molécula de agua participa en el enlace de hidrógeno con los dos aniones sulfato.

Tabla 3

Datos de estructura cristalina y refinamiento de la estructura de la forma A de la sal hemi-sulfato

Nombre	forma A de la sal hemi-sulfato
Temperatura	294(2) K
Sistema cristalino, grupo espaciador	monoclínico, C2/c
Dimensiones de la celdilla unitaria	$a = 18,3260(13) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 17,0770(12) \text{ \AA}$ $\beta = 109,002(1)^\circ$ $c = 25,1530(18) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen de la celdilla	$7442,8(9) \text{ \AA}^3$
Moléculas en la celdilla unitaria	8
Densidad (calculada)	$1,370 \text{ Mg/m}^3$

La sal puede formularse en concentraciones elevadas o bajas en una composición que contenga además los adyuvantes farmacéuticamente aceptables habituales, ya conocidos en la técnica.

- 5 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen una o más de las especies siguientes:
- una sal mono- o hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 - 10 - la forma A o B de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 - la forma A de la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 - la forma amorfa de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-di-
 - 15 metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.
- y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener además más vehículos more farmacéuticamente aceptables y/o uno o más adyuvantes.

- 20 Estas composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La invención proporciona también un proceso para la fabricación de dichas composiciones, que consiste en alojar
- 25 las modificaciones y formas mencionadas anteriormente dentro de una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes farmacéuticamente aceptables. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

En una realización de la invención, la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina contiene por lo menos un 70% de un polimorfo cristalino de la forma A o B ya descritas antes, con preferencia por lo menos un 90%, con mayor preferencia por lo menos un 95% y con preferencia especial por lo menos un 99%.

En una realización de la invención, la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina contiene por lo menos un 70% de una forma amorfa ya descrita antes, con preferencia por lo menos un 90%, con mayor preferencia por lo menos un 95% y con preferencia especial por lo menos un 99%.

En una realización de la invención, la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina contiene por lo menos un 70% de un polimorfo cristalino de la forma A ya descrita antes, con preferencia por lo menos un 90%, con mayor preferencia por lo menos un 95% y con preferencia especial por lo menos un 99%.

Con arreglo a esta invención, las sales, las formas cristalina o amorfa según la invención ya mencionadas antes

pueden utilizarse para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades, en la que el receptor mGluR5s desempeña un papel. Tales enfermedades incluyen los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor crónico y agudo, la protección contra la lesión hepática, los fallos inducidos por fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la obesidad, el X frágil o el autismo.

Las sales, las formas cristalina y amorfa de los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar una enfermedad elegida entre el grupo formado por los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor crónico y agudo, la protección contra la lesión hepática, los fallos inducidos por fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la obesidad, el X frágil o el autismo, dicho método consiste en administrar a un individuo una cantidad eficaz de una especie elegida entre el grupo formado por las sales, las formas cristalina y amorfa según la invención que se han mencionado anteriormente.

La dosificación, con la que se administran las sales, las formas cristalina o amorfa según la invención, puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar entre aprox. 0,01 mg y 1000 mg, con preferencia entre 0,05 mg y 20 mg y con mayor preferencia todavía entre 0, 5 mg y 5 mg al día. La dosificación diaria

puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en varias subdosis, teniendo en cuenta que el límite superior podrá rebasarse, si se considera indicado.

En otra realización, la dosificación, en la que se
5 administran las sales, las formas cristalina o amorfa según la invención, se sitúa entre aprox. 0,001 mg y 5 mg, con preferencia entre 0,001 mg y 3 mg, entre 0,001 y 2 mg, o entre 0,001 y 1 mg.

Ejemplo 1

10 Obtención de la forma A de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Generalidades

La forma A de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-
15 (4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina puede formarse con una formación de sal con o sin siembra de la forma A de la sal mono-sulfato en un sistema apropiado de disolvente, p.ej. 2-propanol/agua, o por recristalización de la forma A de la sal mono-sulfato en disolventes, que
20 incluyen, pero no se limitan a: acetonitrilo, acetonitrilo/agua, metanol, etanol, 2-propanol, ácido acético, 1-octanol, 2-propanol /49% ácido sulfúrico (10:1, v/v).

Procedimiento de obtención

Se disuelven 61,0 g de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-
25 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en 610 ml de 2-propanol. Se filtra la solución y se enjuaga el filtro con 31 ml de 2-propanol. Se reúnen las soluciones, se les añade por goteo una mezcla de 30 ml de agua y 18,91 g de ácido sulfú-

rico (97 %). Se enfría la solución a 0-5°C. Se efectúa la siembra a 58°C, si fuera necesario. Se filtran los residuos sólidos, se lavan con 2-propanol (0-5°C) y se secan a 50°C / <1 mbar durante 18 h. Rendimiento = 69,1 g (87,1 %).

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

Propiedades del estado sólido de la forma A de la sal mono-sulfato

El modelo XRPD, el espectro IR y la curva TGA de un
15 lote típico de la forma A de la sal mono-sulfato se presentan en las figuras de 1 a 3.

Ejemplo 2

Obtención de la forma B de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina
20 nil]-piridina

Generalidades

La forma B de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina puede obtenerse por equilibrado en disolvente de la forma A
25 de la sal mono-sulfato en sistemas de disolvente p.ej. del tipo 2-propanol/agua o ácido sulfúrico 1 N, o después de la siembra y cristalización por enfriamiento de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-

imidazol-4-iletinil]-piridina en sistemas de disolvente p.ej. del tipo 2-propanol/agua.

Procedimiento de obtención

Se disuelven a 60°C 300 mg de la forma A de la sal
5 mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en 3 ml 2-propanol y 1 ml agua para obtener una solución transparente. Se siembra en la solución transparente la forma B de la sal mono-sulfato y se sella a temperatura ambiente. Los cristales individuales se
10 forman al cabo de 3 días.

Los cristales para la siembra pueden prepararse por formación a temperatura ambiente de una suspensión saturada de la forma A de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en
15 2-propanol y agua (3:1 v/v). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 semanas. Se filtran los sólidos con un filtro de vidrio, obteniéndose la forma cristalina B de la sal mono-sulfato en forma de torta húmeda.

Propiedades del estado sólido de la forma B de la sal 20 mono-sulfato

El modelo XRPD, el espectro IR y la curva TGA de un lote típico de la forma B de la sal mono-sulfato se presentan en las figuras de 4 a 6.

Ejemplo 3

25 Obtención de la forma A de la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Generalidades

La forma A de la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina puede obtenerse por equilibrado en disolvente de la forma A de la sal mono-sulfato en disolventes p.ej. del tipo agua. Puede obtenerse por recristalización o digestión de la forma A de la sal mono-sulfato en sistemas de disolvente, que incluyen, pero no se limitan a: agua, agua/metanol (p.ej. 4:1, v/v), agua/etanol (p.ej. 4:1, v/v), agua/2-propanol (p.ej. 3:1, v/v).

Procedimiento de obtención

Se mezclan 41 g de la forma A del mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con 128 g de agua. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 2-16 h. Una vez la totalidad de la forma A de la sal mono-sulfato se ha convertido en la sal hemi-sulfato se recogen los cristales por filtración y se enjuagan con agua. Se seca la torta húmeda a 40 °C en una estufa conectada al vacío durante 48 h. El rendimiento es de ~93%.

Propiedades del estado sólido de la forma A de la sal hemi-sulfato

El modelo XRPD, el espectro IR y la curva TGA de un lote típico de la forma A de la sal hemi-sulfato se presentan en las figuras de 7 a 9.

Ejemplo 4

Obtención de la forma amorfa de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-

etinil]-piridina

Formación de la forma amorfa

Se puede obtener la sal mono-sulfato amorfa de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina por evaporación rápida de una solución en un disolvente apropiado, con preferencia el metanol.

Evaporación rápida

Se disuelven en torno a 65°C 0,53 g de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en 10 ml de metanol. Una vez finalizada la evaporación del disolvente con vacío, se sigue secando el sólido (una espuma) a aprox. 50°C/5-20 mbar durante 18 h. El análisis revela la presencia de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Propiedades del estado sólido de la forma amorfa

El modelo XRPD y el espectro IR de la forma amorfa se presentan en las figuras 10 y 11.

Formulación

Formulación de cápsula (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		0,05 mg	0,5 mg	2,0 mg	20,0 mg
1	forma A de la sal monosulfato	0,065	0,650	2,602	26,02
2	lactosa monohidratada	108,934	109,349	107,398	83,98
3	almidón de maíz parcialmente gelatinizado (tipo 1500)	60,00	60,00	60,00	60,00
4	croscarmelosa sódica	8,00	8,00	8,00	8,00
5	Povidona 30	15,00	15,00	15,00	15,00
6	laurilsulfato sódico	1,00	--	--	--

7	Talco	6,00	6,00	6,00	6,00
8	estearato magnésico	1,00	1,00	1,00	1,00
	Total	200,00	200,00	200,00	200,00

Procedimiento de fabricación

1. En una mezcladora adecuada se mezclan los elementos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 durante 30 minutos.
- 5 2. Se añaden los elementos 7 y 8 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasan en una cápsula apropiada.

REIVINDICACIONES

1. Una sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.
2. Una sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.
3. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina caracterizada por lo menos por tres picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).
4. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina caracterizada por los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).
5. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina caracterizada por el modelo de difracción de rayos X del material en polvo representado en la figura 1.
6. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o de 3 a 5 caracterizada por un espectro infrarrojo que tiene bandas acusadas a 3068, 2730, 2618, 2236, 2213, 1628, 1587,

1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 902, 855, 786 y 674 cm^{-1} ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$).

7. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o de 3 a 6 caracterizada por un espectro infrarrojo representado en la figura 2.

8. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina caracterizada por lo menos por tres picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 y 23,8 ($\pm 0,2^\circ$ theta).

9. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina caracterizada por los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 y 23,8 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

10. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-caracterizada por un modelo de difracción de rayos X del material en polvo representado en la figura 4.

11. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o de 8 a 10 caracterizada por un espectro infrarrojo que

tiene bandas acusadas a 3122, 3039, 3003, 2923, 2853, 2719, 2608, 2231, 1622, 1585, 1565, 1515, 1439, 1373, 1346, 1224, 1158, 1116, 1082, 1047, 1015, 987, 901, 787 y 673 ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$).

12. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la
5 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o de 8 a 11 caracterizada por un espectro infrarrojo representado en la figura 5.

13. Una forma cristalina de la sal hemi-sulfato de la
10 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina caracterizada por lo menos por tres picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 y
15 26,2 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

14. Una forma cristalina de la sal hemi-sulfato de la
2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina caracterizada por los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3,
20 18,1, 19,8, 25,0 y 26,2 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

15. Una forma cristalina de la sal hemi-sulfato de la
2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-caracterizada por un modelo de difracción de rayos X del
25 material en polvo representado en la figura 7.

16. Una forma cristalina de la sal hemi-sulfato de la
2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina según una cualquiera de las reivindicaciones 2

o de 13 a 15 caracterizada por un espectro infrarrojo que tiene bandas acusadas a 3364, 3075, 2717, 2577, 2234, 2208, 1568, 1632, 1585, 1567, 1514, 1468, 1413, 1372, 1222, 1159, 1084, 1038, 986, 902, 846, 788 712, 668 y 620 ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$).

5 17. Una forma cristalina de la sal hemi-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o de 13 a 16 caracterizada por un espectro infrarrojo representado en la figura 8.

10 18. Una forma amorfa de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina caracterizada por la ausencia de picos agudos de rayos X en su modelo XRPD y/o en su espectro infrarrojo, que tiene bandas acusadas en 2730, 2592, 2219, 1633, 1586,
15 1570, 1513, 1375, 1226, 1157, 1130, 1115, 1084, 1040, 986, 903, 848, 788, 712 y 670 cm^{-1} ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$).

19. Una forma amorfa de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina caracterizada por un espectro infrarrojo representado en la figura 11.
20

20. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que por lo menos un 70% es de un polimorfo cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12.

21. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que
25 por lo menos un 70% es de un polimorfo cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones de 13 a 17.

22. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que por lo menos un 70% es de un material amorfo según la reivin-

dicación 18 ó 19.

23. Una composición farmacéutica que contiene una sal según la reivindicación 1 ó 2 o una forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 17 o una forma amorfa según la reivindicación 18 ó 19 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

24. Un proceso para la obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 7, que consiste en los pasos de:

10 (a) formación de la sal de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con ácido sulfúrico en 2-propanol y posterior precipitación espontánea o

(b) recristalización del producto del paso (a) en ACN, 15 ACN/agua, metanol, etanol, IPA, ácido acético, 1-octanol, o IPA/ácido sulfúrico del 49 % (10:1, v/v).

25. Un proceso para la obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 8 a 12, que consiste en:

20 (a) equilibrado en disolvente del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 7 en IPA/agua (3:1 v/v), o

(b) recristalización del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 7 en IPA/agua (p.ej. 3:1 v/v), o

25 (c) digestión del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 7 en ácido sulfúrico acuoso.

26. Un proceso para la obtención de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 13 a 17, que consiste

en:

(a) equilibrado en disolvente del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 7 en agua, o

(b) recristalización o digestión del compuesto de una
5 cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 7 en agua, agua/metanol (p.ej. 4:1, v/v), agua/etanol (p.ej. 4:1, v/v), o agua/2-propanol (p.ej. 3:1, v/v).

27. Un proceso para la obtención de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 18 ó 19, que consiste en
10 disolver el compuesto de la reivindicación 1 en metanol y evaporar rápidamente el disolvente en torno a 65°C con vacío.

28. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22, para el uso como sustancia terapéutica-mente activa.

15 29. Uso de una sal según la reivindicación 1 ó 2 o una forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 17 o una forma amorfa según la reivindicación 18 ó 19 para la prevención y/o el tratamiento de trastornos elegidos entre el grupo formado por los trastornos neurológicos agudos
20 y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor crónico y agudo, la protección contra la lesión hepática, los fallos inducidos por fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la obesidad, el X frágil o el autismo.

25 30. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de trastornos elegidos entre el grupo formado por los trastornos

neuroológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad,
o para el tratamiento del dolor crónico y agudo, la pro-
tección contra la lesión hepática, los fallos inducidos por
fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la
5 obesidad, el X frágil o el autismo.

31. Un método para el tratamiento y/o la prevención de
trastornos elegidos entre el grupo formado por los trastornos
neuroológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad,
o para el tratamiento del dolor crónico y agudo, la pro-
10 tección contra la lesión hepática, los fallos inducidos por
fármacos o por enfermedades, la incontinencia urinaria, la
obesidad, el X frágil o el autismo.

32. La invención tal como se ha descrito.

FIGURA 1/11

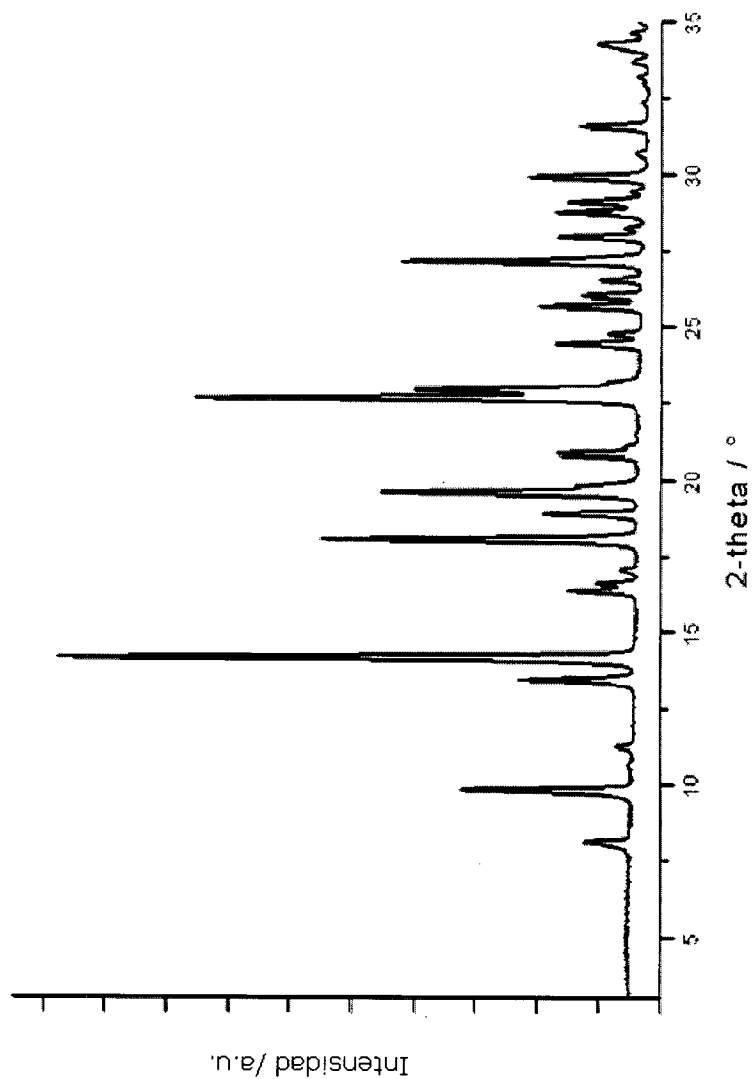


FIGURA 2/11

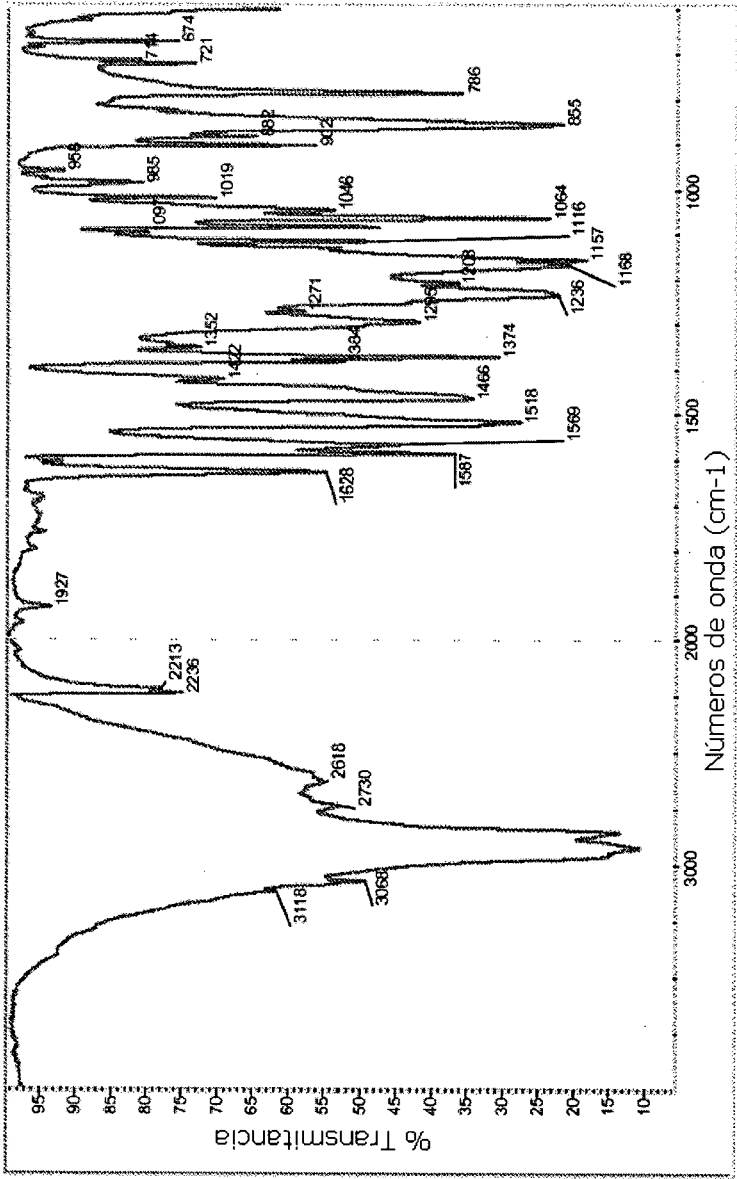


FIGURA 3/11

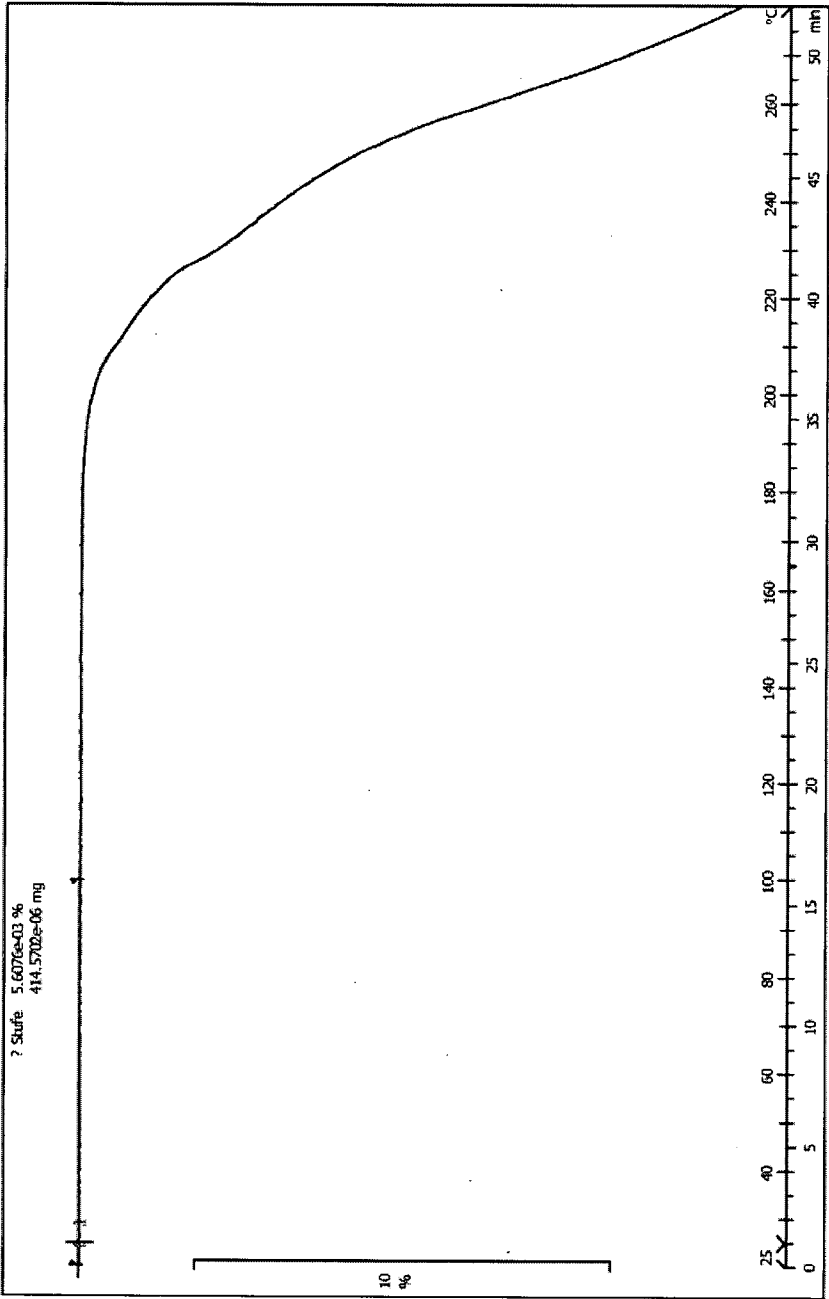


FIGURA 4/11

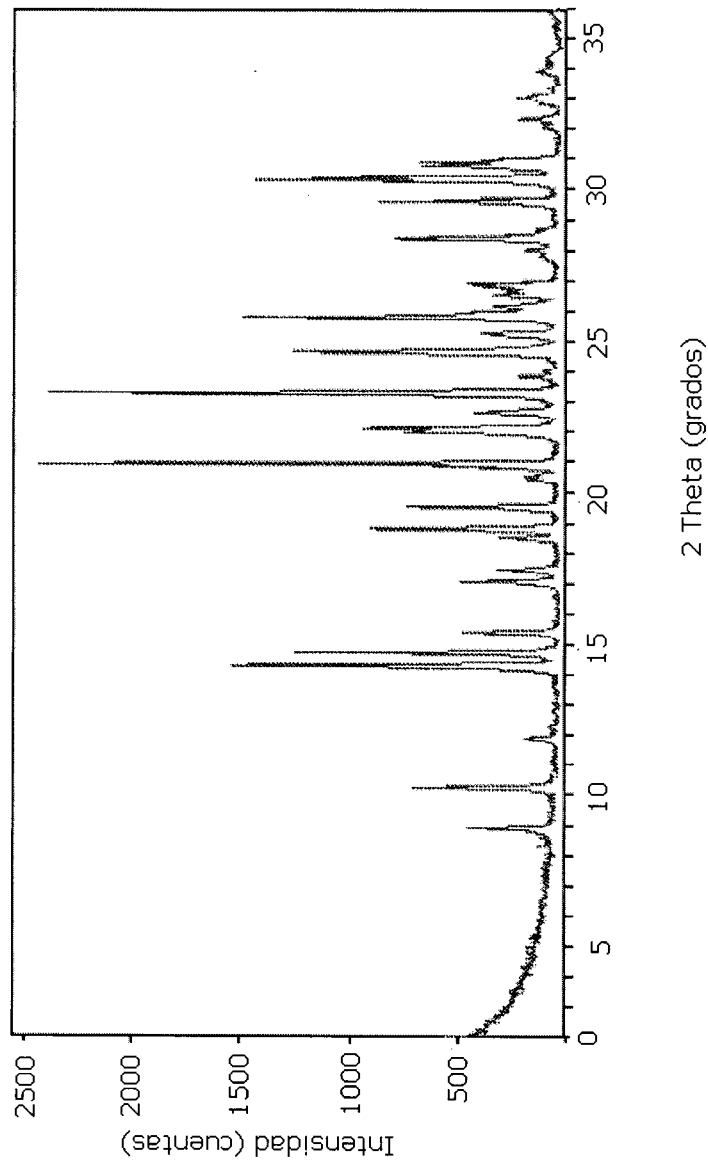


FIGURA 5/11

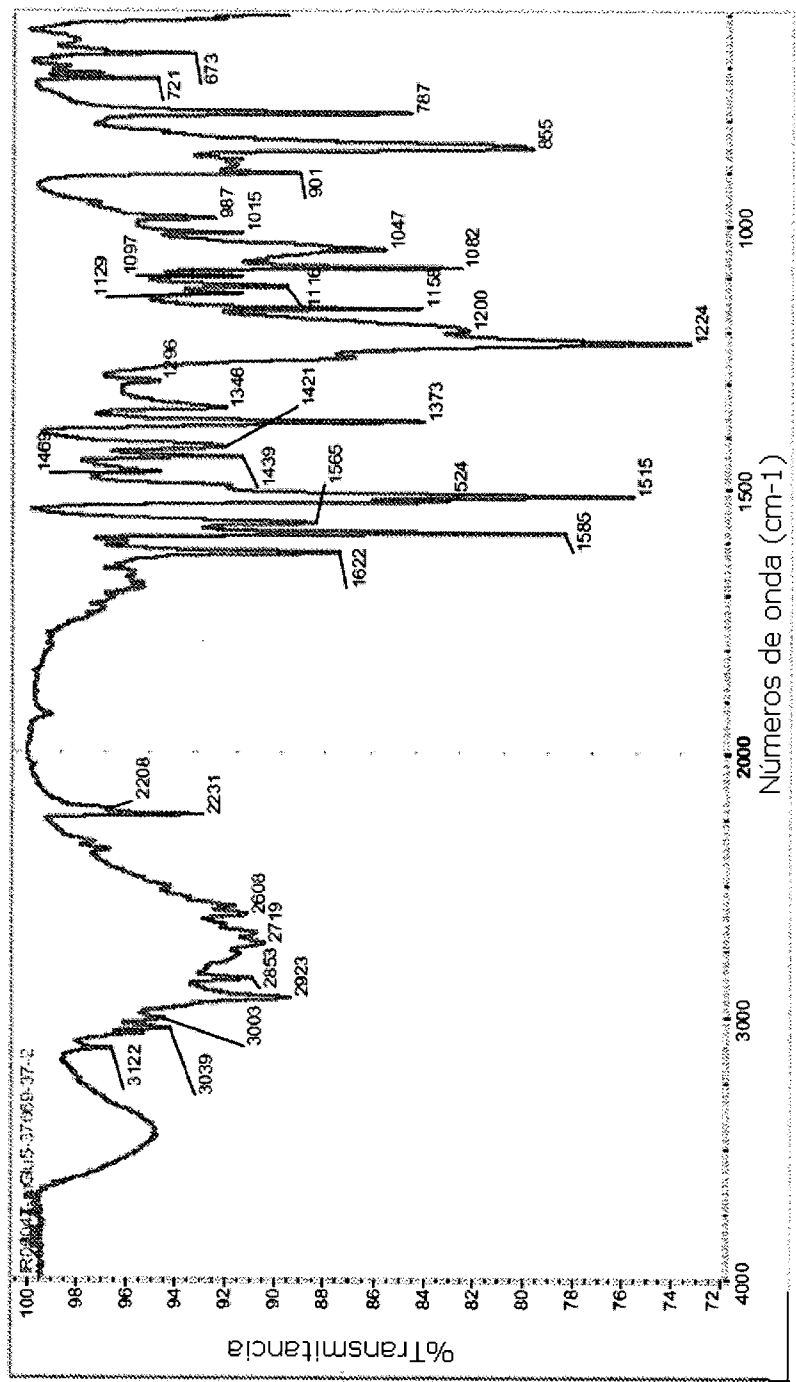


FIGURA 6/11

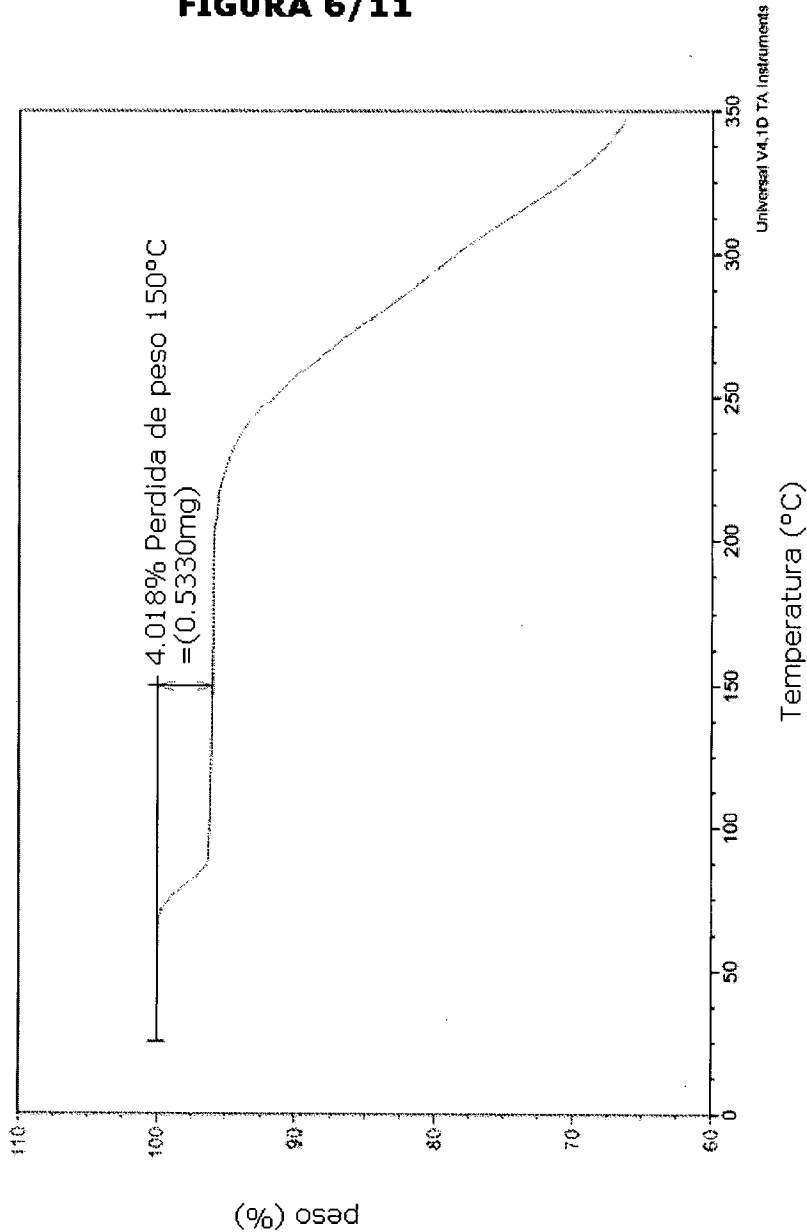
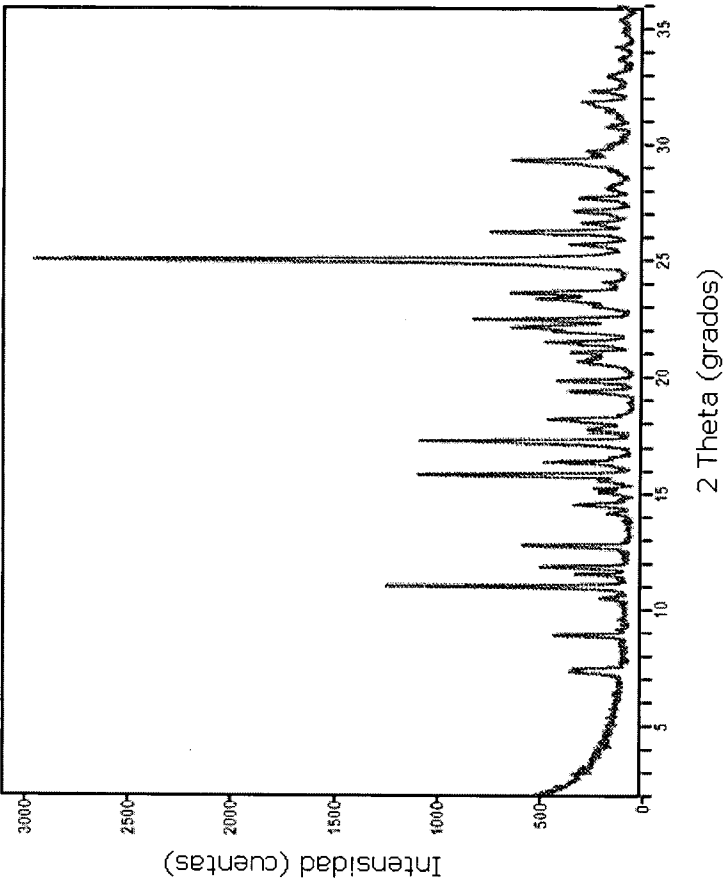


FIGURA 7/11



64

FIGURA 8/11

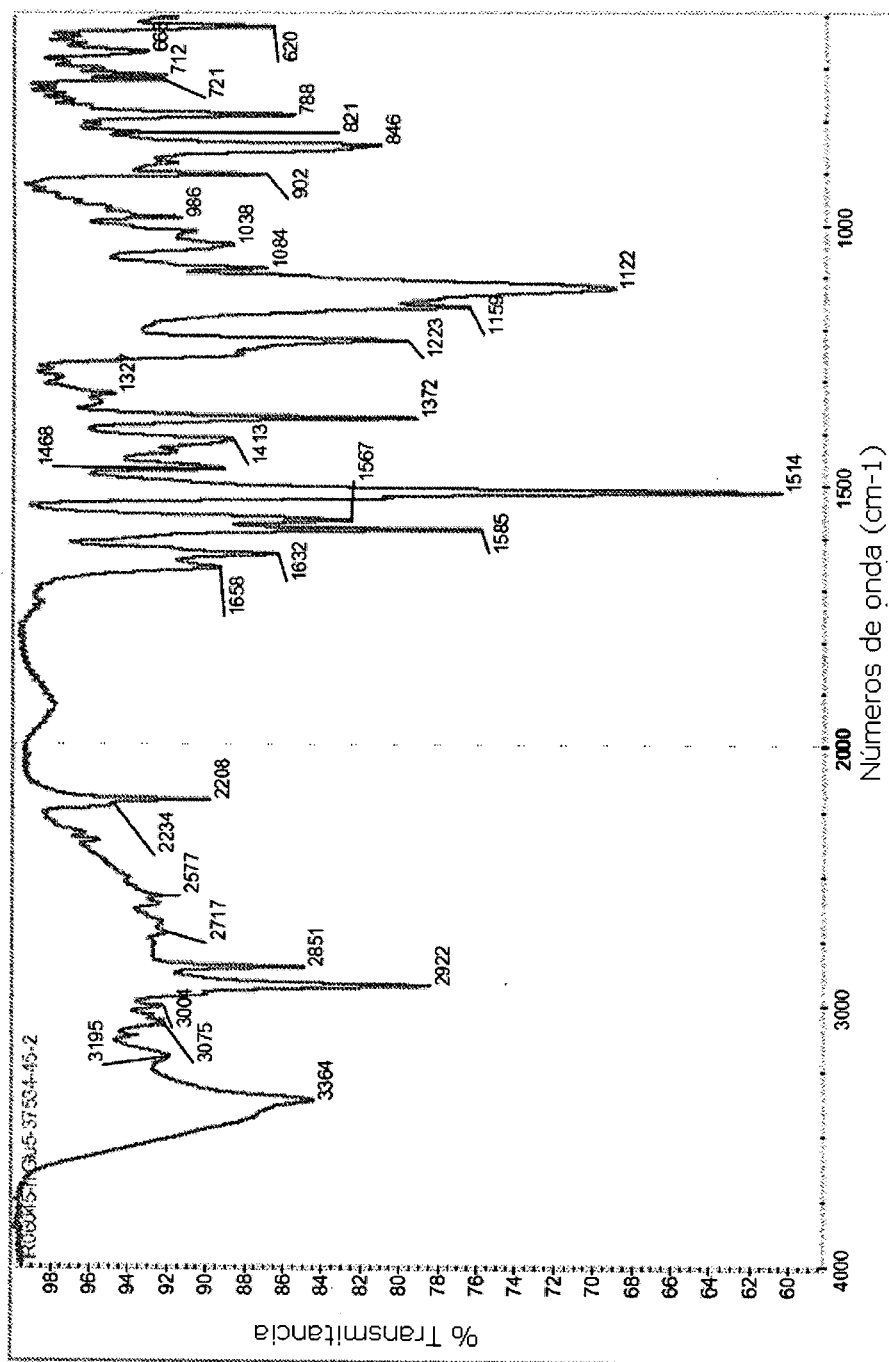
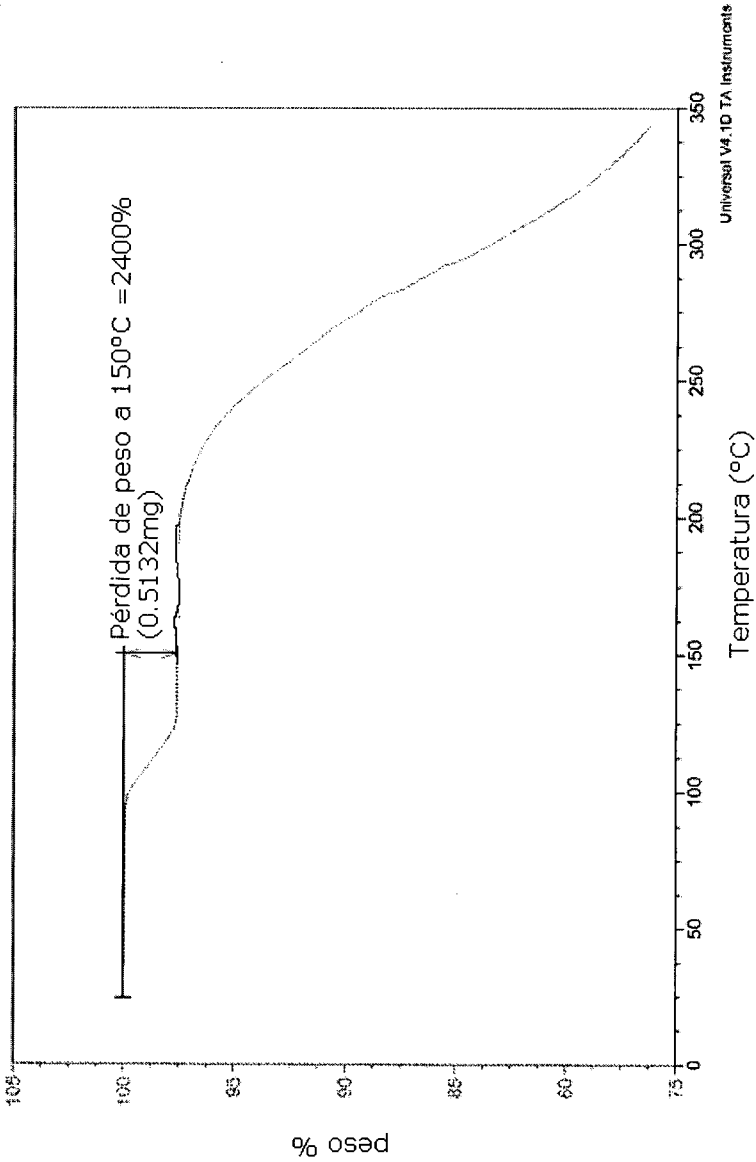


FIGURA 9/11



66

FIGURA 10/11

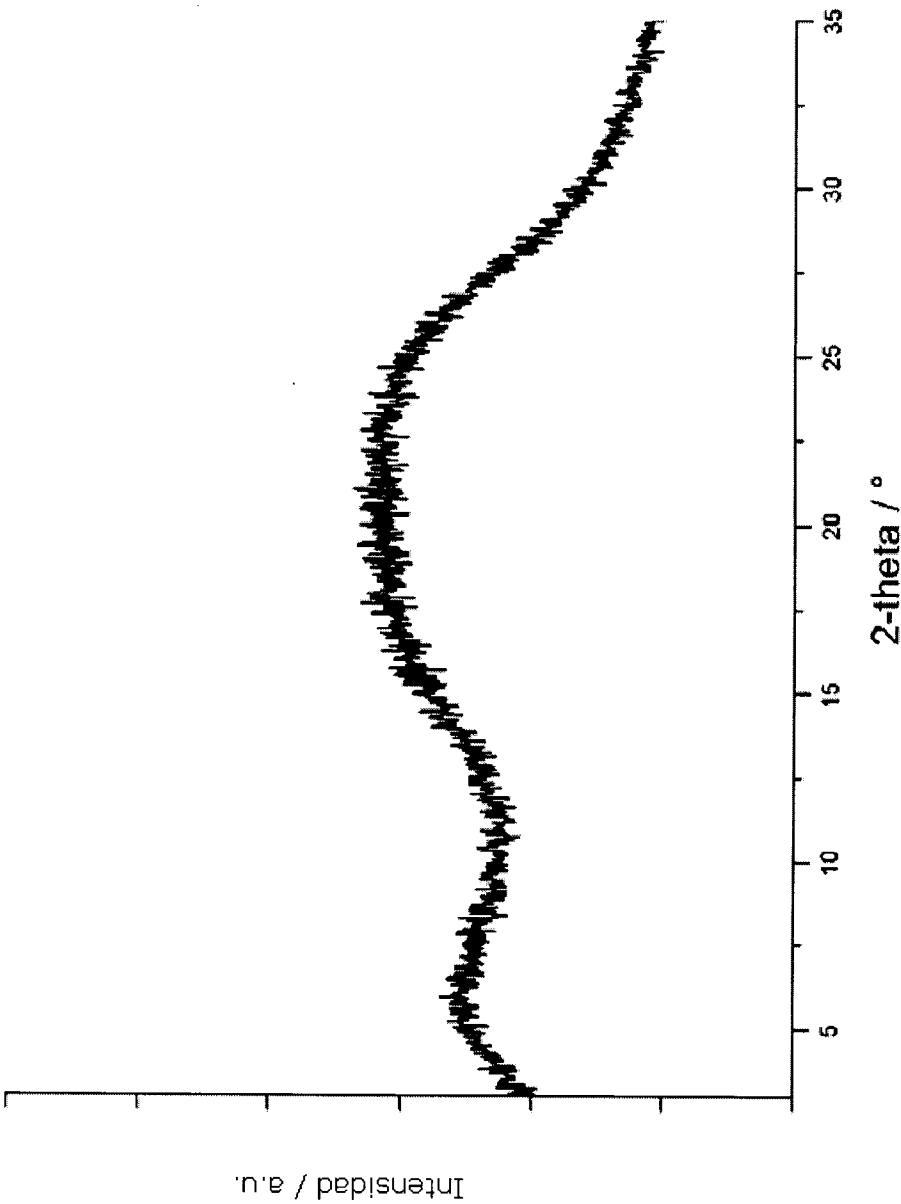
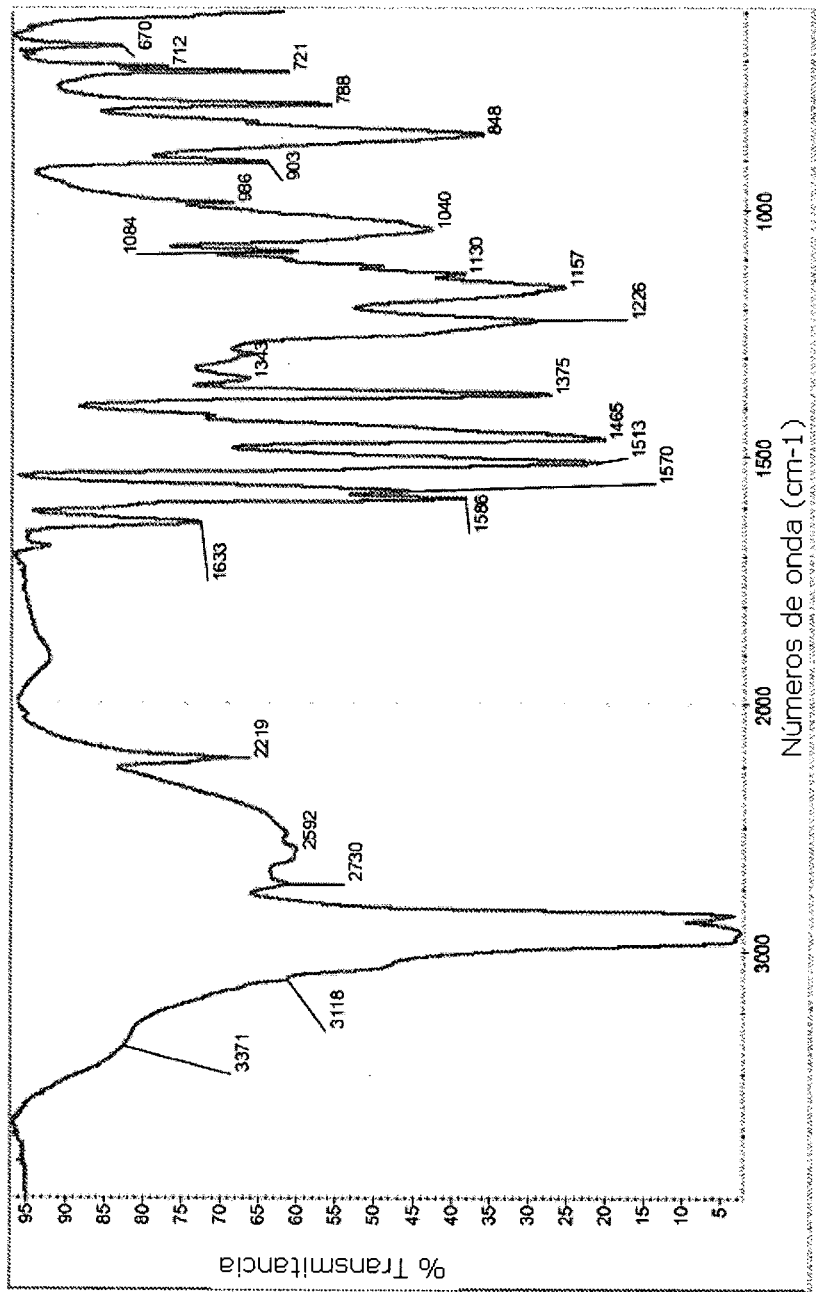


FIGURA 11/11



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] 20
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 58
- ◆ 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 []

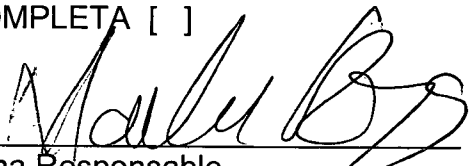
INCOMPLETA []

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 []


 Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha_



No. 09-058653- -00000-0000

Fecha: 2009-06-05 16:42:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

rera 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