



**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0720954-1 B1**

**(22) Data do Depósito:** 11/12/2007

**(45) Data de Concessão:** 04/02/2025

**(54) Título:** FORMA CRISTALINA DO SAL DE MONOSSULFATO DE UM ANTAGONISTA DE RECEPTOR MGLUR5, SEU USO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DO MESMO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE

**(51) Int.Cl.:** C07D 401/06; A61K 31/4439; A61P 25/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 21/12/2006 US 60/876,398.

**(73) Titular(es):** F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

**(72) Inventor(es):** ALEXANDER GLOMME; SHAN-MING KUANG; ROLAND MEIER; DOREEN MILLER; REGINA MOOG; JASON YANG; THOMAS P. CLEARY; OLAF GRASSMANN; FRANZISKA E. ROHRER.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2007063721 de 11/12/2007

**(87) Publicação PCT:** WO 2008/074697 de 26/06/2008

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 22/06/2009

**(57) Resumo:** POLIMORFOS DE UM ANTAGONISTA DE RECEPTOR MGLUR5. A presente invenção refere-se a sais de monossulfato e hemis-sulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-núor-fenil)-2,5-dimetil-1 H-imidazol-4-iletinil]- piridina, às formas cristalinas e amorfas dos mesmos e ao seu uso em formulações farmacêuticas. Compostos de presente são ativos no receptor m-GluR5 para o tratamento de doenças, relacionadas a este receptor, tais como distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, em particular ansiedade, ou ao tratamento de dor crônica e aguda, proteção contra lesão do fígado, insuficiência se induzida por fármaco ou doença, incontinência urinária, obesidade, X Frágil ou Autismo.

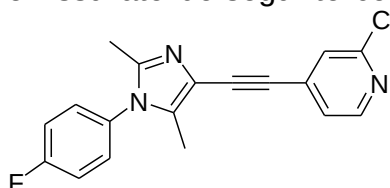
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMA CRISTALINA DO SAL DE MONOSSULFATO DE UM ANTAGONISTA DE RECEPTOR MGLUR5, SEU USO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DO MESMO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE"**.

5 A presente invenção refere-se a sais de monossulfato e hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, para formas cristalinas e amorfas do mesmo e para seu uso em formulações farmacêuticas.

2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina  
10 já foram descritos em pedido de patente PCT publicado Nº WO 2004/108701.

2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina foi descrito como ativo no receptor mGluR5 para o tratamento de doenças, relacionadas a este receptor, tais distúrbios neurológicos crônicos e/ou agudos, em particular ansiedade, ou para o tratamento de dor crônica e  
15 aguda, proteção contra lesão do fígado, insuficiência se induzida por fármaco ou doença, incontinência urinária, obesidade, X Frágil ou Autismo.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a sal de monossulfato e sais de hemissulfato do seguinte composto:



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

20 Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a duas formas cristalinas distintas A e B do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção refere-se à forma amorfa do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-  
25 imidazol-4-iletinil]-piridina.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção refere-se a forma cristalina A do sal de hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Os sais anteriormente mencionados e suas formas cristalinas e amorfas podem ser distinguidos por propriedades físicas e químicas que podem ser caracterizadas por espectros infravermelhos, padrões de difração de pó de Raios X, comportamento de fusão ou temperaturas de transição de vidro.

A presente invenção da mesma forma fornece composições farmacêuticas contendo os sais anteriormente mencionados, formas cristalinas ou amorfas, e um veículo farmacêuticamente aceitável. Em particular, a presente invenção da mesma forma fornece composições farmacêuticas contendo os sais anteriormente mencionados, formas cristalinas ou amorfas, e um ou mais veículo(s) farmacêuticamente aceitável(is) e/ou adjuvante(s).

De acordo com a invenção sais anteriormente mencionados, formas cristalinas ou amorfas podem ser usadas para a preparação de medicamentos úteis no controle ou prevenção de doenças com base no receptor mGluR5. Tais doenças incluem distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, em particular ansiedade, ou para o tratamento de dor crônica e aguda, proteção contra lesão do fígado, insuficiência se induzida por fármaco ou doença, incontinência urinária, obesidade, X Frágil ou Autismo.

Figura 1: mostra um padrão de XRPD (Difração de Pó de Raios X, difractômetro de STOE) de um lote típico da forma A do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Figura 2: mostra um espectro de IV (espectroscopia de Infravermelho, espectrômetro de Nicolet) de um lote típico da forma A do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Figura 3: mostra uma curva de TGA (Análise Termogravimétrica, sistema Mettler-Toledo) de um lote típico da forma A do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Figura 4: mostra um padrão de XRPD (Difração de Pó de Raios X, difractômetro de Scintag) de um lote típico da forma B do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Figura 5: mostra um espectro de IV (espectroscopia de Infravermelho, espectrômetro de Mattson) de um lote típico da forma B do sal de monossulfato

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

Figura 6: mostra uma curva de TGA (Análise Termogravimétrica, sistema TA Instruments) de um lote típico da forma que B do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

5 Figura 7: mostra um padrão de XRPD (Difração de Pó de Raios X, difractômetro de Scintag) de um lote típico da forma A do sal de hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Figura 8: mostra um espectro de IV (espectroscopia de InfraVermelho, espectrômetro de Mattson) de um lote típico da forma A do sal de hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

10 Figura 9: mostra uma curva de TGA (Análise Termogravimétrica, sistema TA Instruments) de um lote típico da forma A do sal de hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Figura 10: mostra um padrão de XRPD (Difração de Pó de Raios X, difractômetro de STOE) de um lote típico da forma amorfa do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

15 Figura 11: mostra um espectro de IV (espectroscopia de InfraVermelho, espectrômetro de Nicolet) de um lote típico da forma amorfa do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

20 Quando aqui usado, "formas amorfas" ou "amorfa" denotam um material que falta ordem de faixa longa e como tal não mostra picos de Raios X agudos, isto é um pico de difração de Bragg. O padrão de XRPD de um material amorfo é caracterizado por um ou mais halos amorfos.

25 A lei de Bragg descreve a difração de material de cristal com a equação:

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

em que d = distância perpendicular entre pares de planos adjacentes em um cristal (espaço d),  $\theta$  = ângulo de Bragg,  $\lambda$  = comprimento de onda e  
30 n = número inteiro.

Quando a lei de Bragg é cumprida, os feixes refletidos estão em fase e interferem construtivamente de forma que picos de difração de Bragg



são observados no padrão de difração de Raios X. Em ângulos de incidência diferentes do ângulo de Bragg, feixes refletidos estão fora da fase e interferência destrutiva ou cancelamento ocorre. Material amorfo não satisfaz a lei de Bragg e nenhum pico de difração de Bragg é observado no padrão de difração de Raios X.

"Um halo amorfo" é um máximo de difração aproximadamente em forma de sino nos padrões de difração de pós de Raios X de uma substância amorfa. O FWHM de um halo amorfo é maior que dois graus em 2-teta.

10 "FWHM" significa largura total em meio máximo, que é uma largura de um pico que aparece em um padrão de XRPD em sua meia altura.

"Forma amorfa do sal de monossulfato" é aqui usada como abreviação da forma amorfa do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

15 "API" é aqui usado como um acrônimo de ingrediente farmacêutico ativo.

"Forma A do sal de monossulfato" é aqui usada como abreviação para a forma cristalina A do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

20 "Forma A do sal de hemissulfato" é aqui usada como abreviação para a forma cristalina A do sal de hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

"Forma B do sal de monossulfato" é aqui usada como abreviação para a forma cristalina B do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

25 "Base livre é aqui usada como a abreviação da base livre de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

"IPA" é aqui usado como um acrônimo de 2-propanol.

'ACN' é aqui usado como um acrônimo de acetonitrila.

30 "IV" é aqui usado como um acrônimo de InfraVermelho, portanto "espectro de IV" significa espectro InfraVermelho. Espectros de IV foram registrados como película de uma suspensão de Nujol de aproximadamente

5 mg de amostra e pouco Nujol entre duas placas de cloreto de sódio, com um espectrômetro de FTIR em transmitância. O Espectrômetro é um Nicolet® 20SXB ou equivalente (resolução  $2\text{ cm}^{-1}$ , 32 ou mais varreduras coadicionadas, detector de MCT).

- 5 Alternativamente, espectros de IV foram registrados como disco de KBr com aproximadamente 0,6 mg de amostra e 160mg de KBr. Neste caso, o Espectrômetro é um sistema Mattson Galaxy 5000 FTIR (resolução  $2\text{ cm}^{-1}$ , 32 ou mais varreduras coadicionadas).

- 10 "Farmaceuticamente aceitável" tais como veículos farmacêuticamente aceitáveis, excipientes, adjuvantes, conservantes, solubilizadores, estabilizadores, agentes umectantes, emulsificadores, adoçantes, colorantes, agentes flavorizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes, etc., meios farmacologicamente  
15 particular é administrado.

"Farmaceuticamente aceitável" aqui significa substancialmente não-tóxico ao indivíduo o qual o material farmacêuticamente aceitável é administrado.

- 20 "XRPD" é aqui usado como um acrônimo de Difração de Pó de Raios X. Padrões de Difração de Raios X foram registrados em condições ambientes em geometria de transmissão com um difractômetro de STOE STADI P (radiação de  $\text{Cu K}\alpha$ , monocromador primário, detector sensível à posição, faixa angular de 3 a  $42,2^\circ$  Teta (graus), aproximadamente 60 minutos de tempo de medida total). As amostras foram preparadas e analisadas  
25 sem outro processo (por exemplo moagem ou peneiração) da substância.

- Alternativamente, padrões de difração de Raios X foram medidos em um difractômetro de pó de Raios X Scintag X1 equipado com uma fonte de radiação  $\text{K}\alpha_1$  de cobre selada radiação. As amostras foram varridas  
30 larguras de fenda de feixe incidente de 2 e 4 mm e larguras de fenda de feixe difractadas de 0,3 e 0,2 mm.

Para análise de estrutura de cristal simples um cristal simples foi

montado em uma volta em um goniômetro e medido em condições ambientes. Alternativamente, o cristal foi resfriado em uma corrente de nitrogênio durante a medida. Dados foram coletados em um Sistema de Difração de Placa de Imageamento STOE (IPDS) de STOE (Darmstadt). Neste caso, radiação Mo de comprimento de onda de 0,71 Å foi usada para coleta de dados. Dados foram processados com software STOE IPDS. A estrutura de cristal foi resolvida e refinada com software cristalográfico padrão. Neste caso o programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe) foi usado.

Alternativamente, dados de intensidade de difração de Raios X de cristal simples foram medidos em condições ambientes em um difrattômetro Bruker SMART APEX®. (radiação Mo K( $\lambda = 0,71$  Å). Integração de estrutura de dados de detector de área brutos foi realizada com os seguintes softwares: SMART®, Versão 5.630, SAINT®, Versão 6.45 e SADABS® Versão 2.10. Bruker Analytical X-ray System, Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2003. Solução de estrutura de métodos diretos, cálculos de Fourier de diferença e refinamento de mínimos quadrados de matriz completa contra  $F^2$  foram realizados de acordo com Sheldrick G. M., SHELXTL® Versão 6.14; Bruker Analytical X-ray Systems, Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2000.

"TGA" é aqui usado como um acrônimo de Análise Termogravimétrica. Curvas de TGA foram medidas em um analisador termogravimétrico Mettler-Toledo® (TGA850/SDTA). Calibres e testes de adequabilidade de sistema foram realizados de acordo com o procedimento de operação padrão interno.

Para as análises termogravimétricas, aprox. de 5 a 10 mg de amostra foram colocados em placas de alumínio, precisamente pesadas e hermeticamente fechadas com tampas de perfuração. Antes da medição, as tampas foram automaticamente perfuradas resultando em furos de alfinete de aprox. 1,5 mm. As amostras foram, em seguida, aquecidas sob um fluxo de nitrogênio de cerca de 50 ml/min usando uma taxa de aquecimento de 5 K/min até 280°C.

Alternativamente, análise termogravimétrica foi conduzida usando um Hi-Res 2950 TGA de TA Instruments. A taxa de aquecimento foi

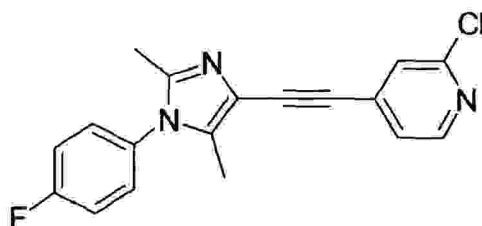
10°C/minuto com uma purgação de nitrogênio mantida ao longo do ciclo.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade que é eficaz para prevenir, aliviar ou melhorar sintomas de doença ou prolongar a sobrevivência do indivíduo sendo tratado.

- 5 Composições farmacêuticas da invenção, além disso um dos sais, formas cristalinas ou amorfas de acordo com a invenção mencionadas aqui acima, podem conter um veículo farmacêuticamente aceitável ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem veículos farmacêuticamente inertes, inorgânicos e
- 10 orgânicos. Lactose, amido de milho ou derivados dos mesmos, talco, ácido esteárico ou seus sais e similares podem ser usados, por exemplo, como tal veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Veículos adequados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semissólidos e líquidos
- 15 e similares. Dependendo da natureza da substância ativa nenhum veículo é, entretanto, normalmente requerido no caso de cápsulas de gelatina macias. Veículos adequados para as soluções incluem, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose, e similares.

- A preparação da base livre 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina já foi descrita em pedidos de patente PCT publicados N<sup>os</sup> WO 2004/108701, o teor do qual está aqui incorporado por referência.
- 20

- Como já aqui acima mencionado, a presente invenção refere-se a novos sais e à forma cristalina e uma amorfa destes sais dos seguintes
- 25 compostos:



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

Foi constatado que 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-

imidazol-4-iletinil]-piridina pode ser isolado, dependendo do método de preparação, como um monossulfato ou como um sal de hemissulfato.

Forma A e forma B do sal de monossulfato bem como uma forma amorfa podem ser isoladas do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Forma A do sal de hemissulfato pode ser obtida para o sal de hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

O sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina pode ser preparado por formação de sal de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina com ácido sulfúrico em 2-propanol com precipitação espontânea subsequente.

Forma A do sal de monossulfato do 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina é uma forma cristalina livre de solvente.

Forma A do sal de monossulfato pode ser obtida por formação de sal de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina com ácido sulfúrico em 2-propanol com precipitação espontânea subsequente ou por recristalização da forma A do sal de monossulfato em solventes compreendendo porém não limitado a ACN, ACN/água, metanol, etanol, IPA, ácido acético, 1-octanol, IPA/49% de ácido sulfúrico (10 : 1, v/v).

Forma A do sal de monossulfato pode ser caracterizada por pelo menos três picos selecionados a partir dos picos de difração de Raios X seguintes obtidos com uma radiação de  $\text{Cu}_{K\alpha}$  a  $2\theta$  (2 Teta (graus)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 e 29,9 ( $\pm 0,2^\circ$  2 Teta).

Forma A do sal de monossulfato pode ser caracterizada por pelo menos cinco picos selecionados a partir dos picos de difração de Raios X seguintes obtidos com uma radiação de  $\text{Cu}_{K\alpha}$  a  $2\theta$  (2 Teta (graus)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 e 29,9 ( $\pm 0,2^\circ$  2 Teta).

Forma A do sal de monossulfato pode ser caracterizada por pelo menos sete picos selecionados a partir dos picos de difração de Raios X seguintes obtidos com uma radiação de  $\text{Cu}_{K\alpha}$  a  $2\theta$  (2 Teta (graus)) = 9,8, 13,4,

14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 e 29,9 ( $\pm 0,2^\circ$  2 Teta).

Forma A do sal de monossulfato pode da mesma forma ser caracterizada pelos picos de difração de Raios X seguintes obtidos com uma radiação de CuK $\alpha$  ( $2\theta$  (2 Teta (graus)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 e 29,9 ( $\pm 0,2^\circ$  2 Teta).

Forma A do sal de monossulfato pode da mesma forma ser caracterizada pelo padrão de difração de pó de Raios X mostrada na figura 1.

Forma A do sal de monossulfato pode da mesma forma ser caracterizada por um espectro infravermelho tendo faixas agudas em 3068, 2730, 2618, 2236, 2213, 1628, 1587, 1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 902, 855, 786 e 674  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ).

Forma A do sal de monossulfato pode da mesma forma ser caracterizada pelo espectro infravermelho mostrado na figura 2.

Forma A do sal de monossulfato é uma forma livre de solvente como nenhuma perda de peso significativa é observada na curva de TGA antes da decomposição como mostrado na figura 3.

Como já aqui acima mencionado, todas estas características são mostradas nas figuras 1 a 3 em seguida.

Uma única análise de Raios X cristalina da forma A do sal de monossulfato foi conduzida. Tabela 1 listas como dados de estrutura de cristal de algum exemplo. Forma cristalina A do sal de monossulfato foi constatada ser uma forma de anidrato de sal de monossulfato como determinado por análise cristalina simples. O padrão de XRPD experimental coletado com a forma A do sal de monossulfato obtido está em acordo excelente com o padrão simulado calculado com coordenadas atômicas a partir de análise de estrutura cristalina simples, indicando que a forma A do sal de monossulfato foi uma fase cristalina pura. Na estrutura da forma A do sal de monossulfato, o anel de fluorobenzeno é quase perpendicular ao anel de imidazol como indicado por um ângulo diedral de  $90,7^\circ$ . Um grupo hidroxila de um ânion de bissulfato forma uma ligação de hidrogênio intermolecular com um átomo de oxigênio de um ânion de bissulfato adjacente. Este ânion de bissulfato da

mesma forma serve como um aceptor de ligação de hidrogênio a partir de um átomo de nitrogênio de imidazol protonado.

**Tabela 1:** Dados de estrutura de cristal da forma A do sal de monossulfato

| Nome                                | Forma A do sal de monossulfato                                                                                                                                        |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Temperatura                         | 293(2) K                                                                                                                                                              |
| Sistema de cristal, grupo de espaço | Triclínico, P-1                                                                                                                                                       |
| Dimensões de célula unitária        | $a = 9,996(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 98,60(3)^\circ$<br>$b = 9,996(2) \text{ \AA}$ $\beta = 98,97(3)^\circ$<br>$c = 11,287(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 112,49(3)^\circ$ |
| Volume de célula                    | 1001,9(3) Å <sup>3</sup>                                                                                                                                              |
| Moléculas em célula unitária        | 2                                                                                                                                                                     |
| Densidade (calculada)               | 1,398 g/cm <sup>3</sup>                                                                                                                                               |

5 Forma B do sal de monossulfato é uma forma cristalina de monohidrato.

Forma B do sal de monossulfato pode ser obtido por equilíbrio de solvente da forma A do sal de monossulfato em IPA/água (por exemplo 3:1 v/v). Forma B do sal de monossulfato pode da mesma forma ser preparada por recristalização da forma A do sal de monossulfato em IPA/água (por exemplo 3:1 v/v). Forma B do sal de monossulfato pode ser também obtida sob digestão da forma A do sal de monossulfato em, por exemplo, ácido sulfúrico aquoso.

Forma B do sal de monossulfato pode ser caracterizada por pelo menos três picos selecionados a partir dos picos de difração de Raios X seguintes obtidos com uma radiação de CuK(  $a 2(2 \text{ Teta (graus)}) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5$  e  $23,8 (\pm 0,2^\circ 2 \text{ Teta})$ .

Forma B do sal de monossulfato pode ser caracterizada por pelo menos cinco picos selecionados a partir dos seguintes picos de difração de Raios X obtidos com uma radiação de CuK(  $a 2(2 \text{ Teta (graus)}) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5$  e  $23,8 (\pm 0,2^\circ 2 \text{ Teta})$ .

Forma B do sal de monossulfato pode ser caracterizada por pelo menos sete picos selecionados a partir dos seguintes picos de difração de Raios X obtidos com uma radiação de CuK(  $a 2(2 \text{ Teta (graus)}) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5$  e  $23,8 (\pm 0,2^\circ 2 \text{ Teta})$ .

Forma B do sal de monossulfato pode da mesma forma ser caracterizada pelos seguintes picos de difração de Raios X obtidos com uma radiação de  $\text{CuK}\alpha$  ( $2\theta$  (2 Teta (graus)) = 8,9, 10,2, 14,3, 14,7, 15,4, 17,1, 18,8, 19,5, 20,9, 22,5 e 23,8 ( $\pm 0,2^\circ$  2 Teta).

5            Forma B do sal de monossulfato pode da mesma forma ser caracterizada pelo padrão de difração de pó de Raios X mostrado na figura 4.

Forma B do sal de monossulfato pode da mesma forma ser caracterizada por um espectro infravermelho tendo faixas agudas em 3122, 3039, 3003, 2923, 2853, 2719, 2608, 2231, 1622, 1585, 1565, 1515, 1439, 10    1373, 1346, 1224, 1158, 1116, 1082, 1047, 1015, 987, 901, 787, e 673 ( $\pm 3$   $\text{cm}^{-1}$ ).

Forma B do sal de monossulfato pode da mesma forma ser caracterizada pelo espectro infravermelho mostrado na figura 5.

15            Forma B do sal de monossulfato é um mono-hidrato com uma perda de peso correspondente na curva de TGA como mostrado na figura 6.

Como mencionado aqui acima, todas estas características são mostradas nas figuras de 4 a 6 em seguida.

20            Uma análise de Raios X de cristal simples à temperatura ambiente da forma B do sal de monossulfato foi conduzida. Como um exemplo a tabela 2 lista alguns dados de estrutura de cristal.

Forma B do sal de monossulfato foi constatada ser um mono-hidrato do sal de monossulfato como determinado por análise cristalina simples. O padrão de XRPD experimental coletado com a forma B do sal de monossulfato obtido está em disposição excelente com o padrão simulado 25    calculado com coordenadas atômicas de análise de estrutura de cristal simples, indicando que a forma B do sal de monossulfato foi uma fase cristalina pura. Na estrutura da forma B de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, o ângulo diedral entre o anel de fluorobenzeno e o anel de imidazol foi constatado ser aproximadamente  $77,3^\circ$ . O átomo de ni- 30    trogênio de imidazol protonado forma uma ligação de hidrogênio intermolecular com um ânion de bissulfato. Ao mesmo tempo, o ânion de bissulfato está da mesma forma envolvido em redes de ligação de hidrogênio com um



átomo de nitrogênio de cloro-piridina e uma molécula de água.

**Tabela 2:** Dados de estrutura de cristal e refinamento de estrutura para forma B do sal de monossulfato

| Nome                                | Forma B do sal de monossulfato                                                                               |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Temperatura                         | 294(2) K                                                                                                     |
| Sistema de cristal, grupo de espaço | Triclinico, P-1,                                                                                             |
| Dimensões de célula unitária        | a = 8,9686(5) Å (= 107.0630(10) °<br>b = 10,6790(6) Å (= 100.1590(10)°.<br>c = 10,9563(6) Å (= 96.6930(10) ° |
| Volume de célula                    | 971,51(9)Å <sup>3</sup>                                                                                      |
| moléculas em célula unitária        | 2                                                                                                            |
| Densidade (calculada)               | 1,510 g/cm <sup>3</sup>                                                                                      |

A forma amorfa de sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina pode ser obtida a partir de uma solução de metanol sob evaporação rápida a cerca de 65°C sob vácuo.

A forma amorfa de sal de monossulfato pode ser caracterizada pela falta de picos de difração de Raios X agudos em seu padrão de XRPD; e/ou um espectro infravermelho tendo faixas agudas em 2730, 2592, 2219, 1633, 1586, 1570, 1513, 1375, 1343, 1293, 1226, 1157, 1130, 1084, 1040, 986, 903, 848, 788, 712 e 670 cm<sup>-1</sup> (± 3 cm<sup>-1</sup>).

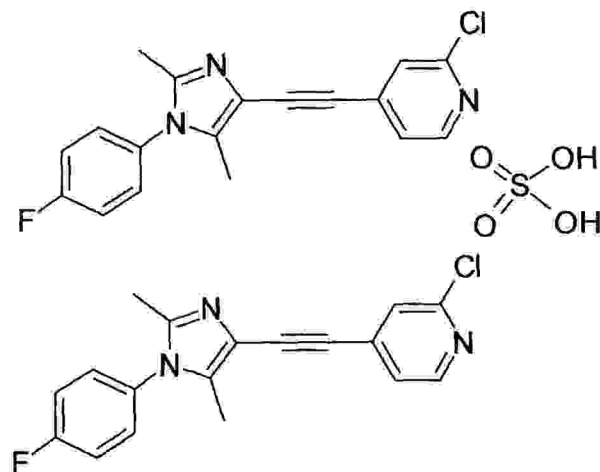
A forma amorfa de sal de monossulfato pode da mesma forma ser caracterizada pelo espectro infravermelho mostrado na figura 11.

Como mencionado aqui acima, todas estas características são mostradas nas figuras 10 e 11 em seguida.

O sal de hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina pode ser preparado por equilíbrio de solvente da forma A do sal de monossulfato em água.

Forma A do sal de hemissulfato pode ser obtida por equilíbrio de solvente da forma A do sal de monossulfato em água. Pode da mesma forma ser preparado por recristalização ou digestão da forma A do sal de monossulfato em sistemas de solvente compreendendo porém não limitado a água, água/metanol (por exemplo 4:1, v/v), água/etanol (por exemplo 4:1, v/v), água/2-propanol (por exemplo 3:1, v/v).

Forma A do sal de hemissulfato é uma forma de hemi-hidrato cristalina do seguinte sal de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina com ácido sulfúrico (2:1) (sal de hemissulfato da base livre 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina):



Forma A do sal de hemissulfato pode ser caracterizada por pelo menos três picos selecionados a partir dos seguintes picos de difração de Raios X obtidos com uma radiação de CuK(  $a\ 2\theta$  (2 Teta (graus)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 e 26,2 ( $\pm 0,2^\circ$  2 Teta).

Forma A do sal de hemissulfato pode ser caracterizada por pelo menos cinco picos selecionados a partir dos seguintes picos de difração de Raios X obtidos com uma radiação de CuK(  $a\ 2\theta$  (2 Teta (graus)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 e 26,2 ( $\pm 0,2^\circ$  2 Teta).

Forma A do sal de hemissulfato pode ser caracterizada por pelo menos sete picos selecionados a partir dos seguintes picos de difração de Raios X obtidos com uma radiação de CuK(  $a\ 2\theta$  (2 Teta (graus)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 e 26,2 ( $\pm 0,2^\circ$  2 Teta).

Forma A do sal de hemissulfato pode da mesma forma ser caracterizada pelos seguintes picos de difração de Raios X obtidos com uma radiação de CuK(  $a\ 2\theta$  (2 Teta (graus)) = 7,4, 8,9, 11,0, 11,8, 12,8, 15,8, 17,3, 18,1, 19,8, 25,0 e 26,2 ( $\pm 0,2^\circ$  2 Teta).

Forma A do sal de hemissulfato pode da mesma forma ser caracterizada pelo padrão de difração de pó de Raios X mostrado na figura 7.

Forma A do sal de hemissulfato pode da mesma forma ser caracterizada por um espectro infravermelho tendo faixas agudas em 3364, 3075, 3004, 2922, 2851, 2717, 2208, 1658, 1632, 1585, 1567, 1514, 1413, 1372, 1159, 1122, 1038, 986, 902, 846, 821, 788, 721, 712, e 668 ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ).

Forma A do sal de hemissulfato pode da mesma forma ser caracterizada pelo espectro infravermelho mostrado na figura 8.

Forma A do sal de hemissulfato é um hemi-hidrato com uma perda de peso correspondente na curva de TGA como mostrado na figura 9.

10 Como já mencionado aqui acima, todas estas características são mostradas nas figuras de 7 a 9 em seguida.

Uma análise de Raios X de cristal simples à temperatura ambiente e baixa da forma A do sal de hemissulfato foi administrada. A tabela 3 lista como um exemplo alguns dados de estrutura de cristal.

15 Forma A do sal de hemissulfato foi constatada ser um hemi-hidrato do hemissulfato como determinado por análise de estrutura de cristal simples. Na estrutura da forma A do sal de hemissulfato, há duas moléculas de API na unidade assimétrica. O padrão de XRPD experimental coletado foi consistente com o padrão simulado calculado com coordenadas atômicas de  
20 análise de estrutura de cristal simples, indicando uma fase cristalina pura. As conformações destas duas moléculas de API são ligeiramente diferentes como indicado pelas diferenças de ângulo diedral entre o anel de fluorobenzeno e o anel de imidazol (aproximadamente  $70^\circ$  vs aproximadamente  $61^\circ$ ); porém, em ambas as moléculas, os anéis de cloro-piridina são quase coplanares ao anel de imidazol como demonstrado por ângulos diedrais muito  
25 pequenos (aproximadamente  $5^\circ$  vs aproximadamente  $6^\circ$ ). Os átomos de nitrogênio de imidazol protonados formam ligações de hidrogênio intermoleculares com um ânion de sulfato e uma molécula de água. Ao mesmo tempo, a molécula de água está da mesma forma envolvida na ligação de hidrogênio  
30 com dois ânions de sulfato.

Tabela 3: Dados de estrutura de cristal e refinamento de estrutura para forma A do sal de hemissulfato

| Nome                                | Forma A do sal de hemissulfato                                                                |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Temperatura                         | 294(2) K                                                                                      |
| Sistema de cristal, grupo de espaço | Monoclínico, C2/c,                                                                            |
| Dimensões de célula unitária        | a = 18,3260(13) Å ( = 90 °<br>b = 17,0770(12) Å ( = 109.002(1)°<br>c = 25,1530(18) Å ( = 90 ° |
| Volume de célula                    | 7442,8(9)Å <sup>3</sup>                                                                       |
| moléculas em célula unitária        | 8                                                                                             |
| Densidade (calculada)               | 1,370 Mg/m <sup>3</sup>                                                                       |

O sal pode ser formulado em concentrações baixas ou altas em uma composição também compreendendo adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis habituais conhecidos na técnica.

5 A presente invenção da mesma forma fornece composições farmacêuticas contendo uma ou mais das seguintes espécies:

- um sal de mono- ou hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- forma A ou B do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 10 - forma A do sal de hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- a forma amorfa de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

e um veículo farmacêuticamente aceitável.

15 Além disso, as composições farmacêuticas podem compreender mais veículos farmacêuticamente aceitáveis e/ou um ou mais adjuvante(s).

Estas composições farmacêuticas podem estar na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou suspensões. A invenção da mesma forma  
20 fornece um processo para a produção de tais composições, que compreendem trazer as modificações acima mencionadas e formas em uma forma de administração galênica juntamente com um ou mais veículos terapêuticamente inertes.

Além disso, as composições farmacêuticas podem conter con-

servantes farmacêuticamente aceitáveis, solubilizadores, estabilizadores, agentes umectantes, emulsificadores, adoçantes, colorantes, agentes flavorizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Eles podem da mesma forma conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

Em uma modalidade da invenção, o sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina compreende pelo menos 70% de um polimorfo de cristal da forma A ou B como descrito acima, preferivelmente pelo menos 90%, mais preferivelmente pelo menos 95%, e muito mais preferivelmente pelo menos 99%.

Em uma modalidade da invenção, o sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina compreende pelo menos 70% de uma forma amorfa como descrito acima, preferivelmente pelo menos 90%, mais preferivelmente pelo menos 95%, e muito mais preferivelmente pelo menos 99%.

Em uma modalidade da invenção, o sal de hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina compreende pelo menos 70% de um polimorfo de cristal da forma A como descrito acima, preferivelmente pelo menos 90%, mais preferivelmente pelo menos 95%, e muito mais preferivelmente pelo menos 99%.

De acordo com a invenção, os sais, formas cristalinas ou amorfas de acordo com a invenção mencionadas aqui acima podem ser usadas para a preparação de medicamentos úteis no tratamento ou prevenção de doenças em que os receptores de mGluR5 desempenham um papel. Tais doenças incluem distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, em particular ansiedade, ou para o tratamento de dor crônica e aguda, proteção contra lesão do fígado, insuficiência se induzida por fármaco ou doença, incontinência urinária, obesidade, X Frágil ou Autismo.

Os sais e formas cristalinas e amorfas dos compostos da invenção podem ser usados em método de tratar uma doença selecionada a partir do grupo consistindo em distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, em particular ansiedade, ou para o tratamento de dor crônica e aguda, proteção

contra lesão do fígado, insuficiência se induzida por fármaco ou doença, incontinência urinária, obesidade, X Frágil ou Autismo, cujo método compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de uma espécie selecionada a partir do grupo que consiste nos sais, formas cristalinas ou amorfas de acordo com a invenção mencionadas aqui acima.

A dosagem em que os sais, formas cristalinas ou amorfas de acordo com a invenção são administrados, pode variar dentro de limites amplos e pode, claro que, ter que ser ajustada às exigências individuais em cada caso particular. No caso de administração oral a dosagem para adultos pode variar de cerca de 0,01 mg a cerca de 1000 mg, preferivelmente de cerca de 0,05 mg a cerca de 20 mg, e ainda mais preferivelmente de cerca de 0,5 mg a cerca de 5 mg por dia. A dosagem diária pode ser administrada como única dose ou em doses divididas e, além disso, o limite superior pode da mesma forma ser excedido quando isto é constatado ser indicado. Em uma outra modalidade, a dosagem em que os sais, formas cristalinas ou amorfas de acordo com a invenção são administradas varia de cerca de 0,001 mg a cerca de 5 mg, preferivelmente de cerca de 0,001 mg a cerca de 3 mg, de cerca de 0,001 a cerca de 2 mg, ou de cerca de 0,001 a cerca de 1 mg.

#### 20 Exemplo 1

Preparação da forma A do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Geral

Forma A do sal de monossulfato de 2-cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina pode ser formada sob formação de sal com ou sem semente com a forma A do sal de monossulfato em um sistema de solvente apropriado como por exemplo 2-propanol/água, ou por recristalização da forma A do sal de monossulfato em solventes compreendendo porém não limitado a acetonitrila, acetonitrila /água, metanol, etanol, 2-propanol, ácido acético, 1-octanol, 2-propanol /49% de ácido sulfúrico (10:1, v/v).

Procedimento de preparação

61,0 g de 2-cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina foi dissolvido em 610 ml de 2-propanol. A solução foi filtrada e o filtrado enxaguado com 31 ml de 2-propanol. Às soluções combinadas uma mistura de 30 ml de água e 18,91 g de ácido sulfúrico (97%) foi adicionada  
 5 gota a gota. A solução foi resfriada a 0 a 5°C. Semeadura foi realizada a 58°C quando necessário. Os resíduos sólidos foram filtrados, lavados com 2-propanol (0-5°C) e secos a 50°C / < 0,1 KPa (< 1 mbar) durante 18 horas. Rendimento: 69,1 g (87.1%).

Forma A semeando cristais pode ser preparada sob cristalização  
 10 de resfriamento a partir de uma solução quente de 250 mg do sal de monossulfato de 2-cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina em 10 ml de 2-propanol. Depois de resfriar a 0°C, os resíduos sólidos podem ser filtrados e secos a 50°C sob vácuo.

Propriedades do estado sólido da forma A do sal de monossulfato

15 Padrão de XRPD, espectro IV e curva TGA de um lote típico da forma A do sal de monossulfato são listados nas figuras de 1 a 3.

#### Exemplo 2

Preparação da forma B do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

20 Geral

Forma B do sal de monossulfato de 2-cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina pode ser produzida por equilíbrio de solvente da forma A do sal de monossulfato em sistemas de solvente como por exemplo 2-propanol/água ou de ácido sulfúrico a 1 N, ou na cristalização  
 25 por resfriamento semeada do sal de monossulfato de 2-cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina em sistemas de solvente como por exemplo 2-propanol/água.

Procedimento de Preparação

300 mg da forma A do sal de monossulfato de 2-cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina foi dissolvido em 3 ml de  
 30 2-propanol e 1 ml de água a 60°C para produzir uma solução clara. A solução clara foi semeada com a forma B do sal de monossulfato e selada à

temperatura ambiente. Cristais simples foram formados depois de 3 dias.

Cristais semeados podem ser preparados por formação de uma suspensão saturada da forma A do sal de monossulfato de 2-cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina em 2-propanol e água (3:1 v/v) à temperatura ambiente. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante aproximadamente 3 semanas. Os sólidos foram filtrados por meio de um filtro de vidro para proporcionar a forma cristalina B do sal de monossulfato como uma massa úmida.

Propriedades do estado sólido da forma B do sal de monossulfato

- 10 Padrão de XRPD, espectro IV e curva de TGA de um lote típico da forma B do sal de monossulfato são listados nas figuras de 4 a 6.

### Exemplo 3

Preparação da forma A do sal de hemissulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

- 15 Geral

- Forma A do sal de hemissulfato de 2-cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina pode ser produzida por equilíbrio de solvente da forma A do sal de monossulfato em solventes como por exemplo água. Pode da mesma forma ser preparada por recristalização ou digestão da forma A do sal de monossulfato em sistemas de solvente compreendendo porém não limitado a água, água/metanol (por exemplo 4:1, v/v), água/etanol (por exemplo 4:1, v/v), água/2-propanol (por exemplo 3:1, v/v).
- 20

Procedimento de Preparação

- 41 g da forma A do monossulfato de 2-cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina foi misturado com 128 g de água. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 2 a 16 horas. Depois que toda a forma A do sal de monossulfato foi convertida ao sal de hemissulfato os cristais foram coletados por filtração e enxaguados com água. A massa úmida foi seca a 40°C em um forno a vácuo durante 48 horas. O rendimento foi ~93%.
- 25
- 30

Propriedades do estado sólido de forma A do sal de hemissulfato

Padrão de XRPD, espectro IV e curva de TGA de um lote típico



da forma A do sal de hemissulfato são listados nas figuras de 7 a 9.

#### Exemplo 4

Preparação da forma amorfa do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

#### 5 Formação da Forma Amorfa

Sal de monossulfato amorfo de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina é acessível sob evaporação rápida de uma solução em um solvente apropriado, preferivelmente metanol.

#### Evaporação Rápida

- 10 0,53 g de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina foi dissolvido em 10 ml de metanol em aproximadamente 65°C. Depois da evaporação completa do solvente sob vácuo, o sólido (espuma) foi seco em aproximadamente 50°C / 0,5 - 2KPa (5-20 mbar) durante 18 horas. Análise revelou 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina amorfo.

#### Propriedades do Estado Sólido da Forma Amorfa

Padrão de XRPD e espectro IV da forma amorfa são listados nas figuras de 10 e 11.

#### Formulação

#### 20 Formulação de cápsula (Granulação úmida)

| Item | Ingredientes                                             | <u>mg/cápsula</u> |         |         |         |
|------|----------------------------------------------------------|-------------------|---------|---------|---------|
|      |                                                          | 0,05 mg           | 0,5 mg  | 2,0 mg  | 20,0 mg |
| 1.   | Forma A de sal de monossulfato                           | 0,065             | 0,650   | 2,602   | 26,02   |
| 2.   | Mono-hidrato de Lactose                                  | 108,934           | 109,349 | 107,398 | 83,98   |
| 3.   | Amido de Milho Parcialmente Pré-gelatinizado (tipo 1500) | 60,00             | 60,00   | 60,00   | 60,00   |
| 4.   | Croscarmelose sódica                                     | 8,00              | 8,00    | 8,00    | 8,00    |
| 5.   | Povidona 30                                              | 15,00             | 15,00   | 15,00   | 15,00   |
| 6.   | Lauril sulfato de sódio                                  | 1,00              | ---     | ---     | ---     |
| 7.   | Talco                                                    | 6,00              | 6,00    | 6,00    | 6,00    |
| 8.   | Estearato de Magnésio                                    | 1,00              | 1,00    | 1,00    | 1,00    |
|      | Total                                                    | 200,00            | 200,00  | 200,00  | 200,00  |

Procedimento de Fabricação

1. Itens de mistura 1, 2, 3, 4, 5 e 6 em um misturador adequado durante 30 minutos.
2. Itens adicionados 7 e 8 e misture durante 3 minutos.
- 5 3. Carga em uma cápsula adequada.

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, caracterizada por pelo menos três picos selecionados a partir dos seguintes picos de difração de Raios X obtidos com uma radiação de CuK (em  $2\Theta$  (2 Teta (graus)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 e 29,9 ( $\pm 0,2^\circ$  2 Teta); temperatura: 293(2) K, Sistema de cristal, grupo de espaço: Triclínico, P-1, Dimensões de célula unitária:  $a = 9,996(2) \text{ \AA}$   $\alpha = 98,60(3)$ ,  $b = 9,996(2) \text{ \AA}$   $\beta = 98,97(3)$ ,  $c = 11,287(2) \text{ \AA}$   $\gamma = 112,49(3)$ , Volume de célula:  $1001,9(3) \text{ \AA}^3$ , Moléculas em célula unitária: 2, Densidade (calculada):  $1,398 \text{ g/cm}^3$ .

2. Forma cristalina do sal de monossulfato de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por um espectro infravermelho tendo faixas agudas em 3068, 2730, 2618, 2236, 2213, 1628, 1587, 1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 902, 855, 786 e  $674 \text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ).

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma forma cristalina como definida na reivindicação 1 ou 2 e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

4. Processo para a preparação de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, compreendendo as etapas de,

(a) formação de sal de 2-Cloro-4-[1-(4-flúor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina com ácido sulfúrico em 2-propanol com precipitação espontânea subsequente, ou

(b) recristalização do produto da etapa (a) em ACN, ACN/água, metanol, etanol, IPA, ácido acético, 1-octanol, ou IPA/49% de ácido sulfúrico (10:1, v/v).

5. Composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para o uso como substância terapeuticamente ativa.

6. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o

tratamento e/ou prevenção de distúrbios selecionados a partir do grupo que consiste em ansiedade, dor crônica e aguda, incontinência urinária, obesidade, X Frágil ou Autismo.

FIG. 1

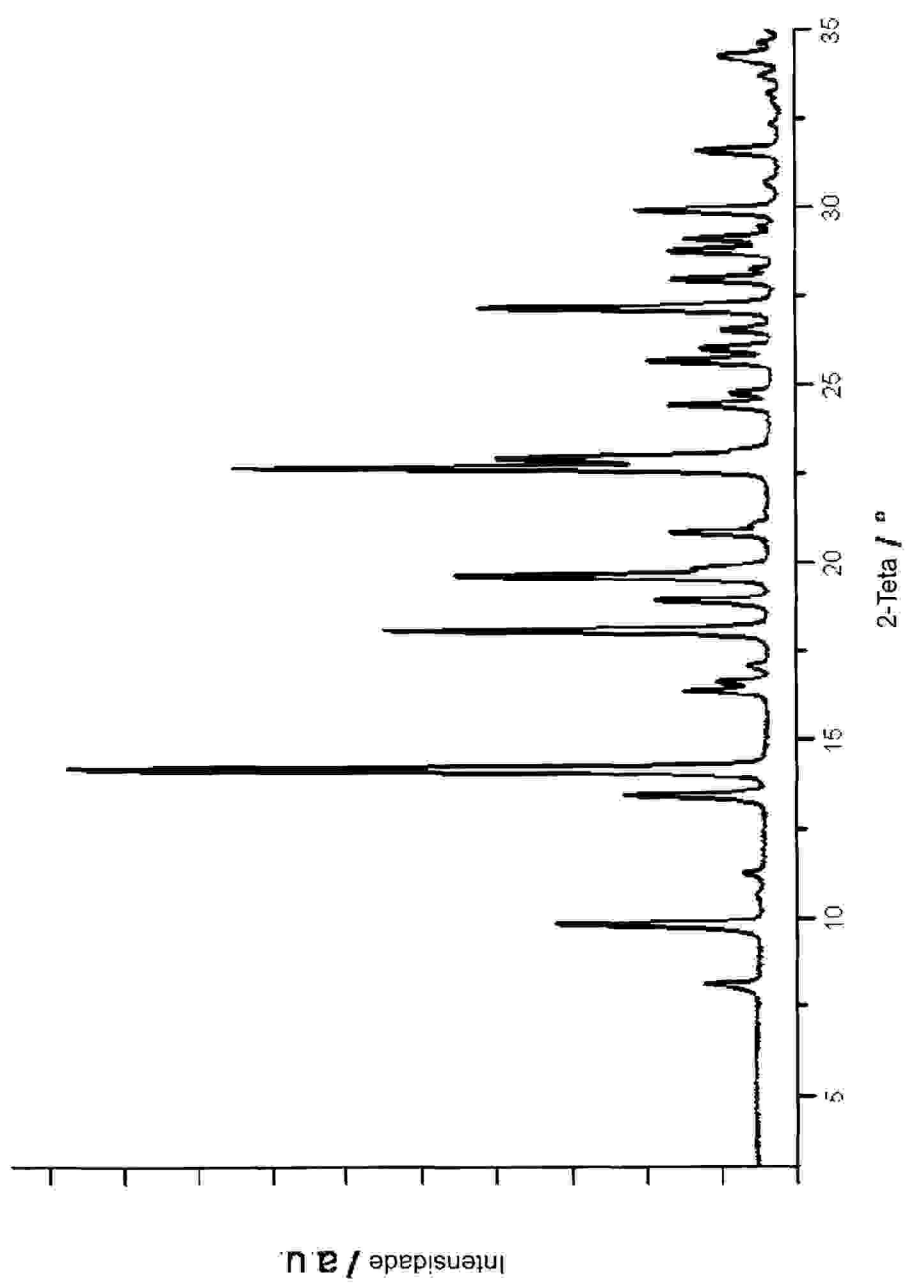
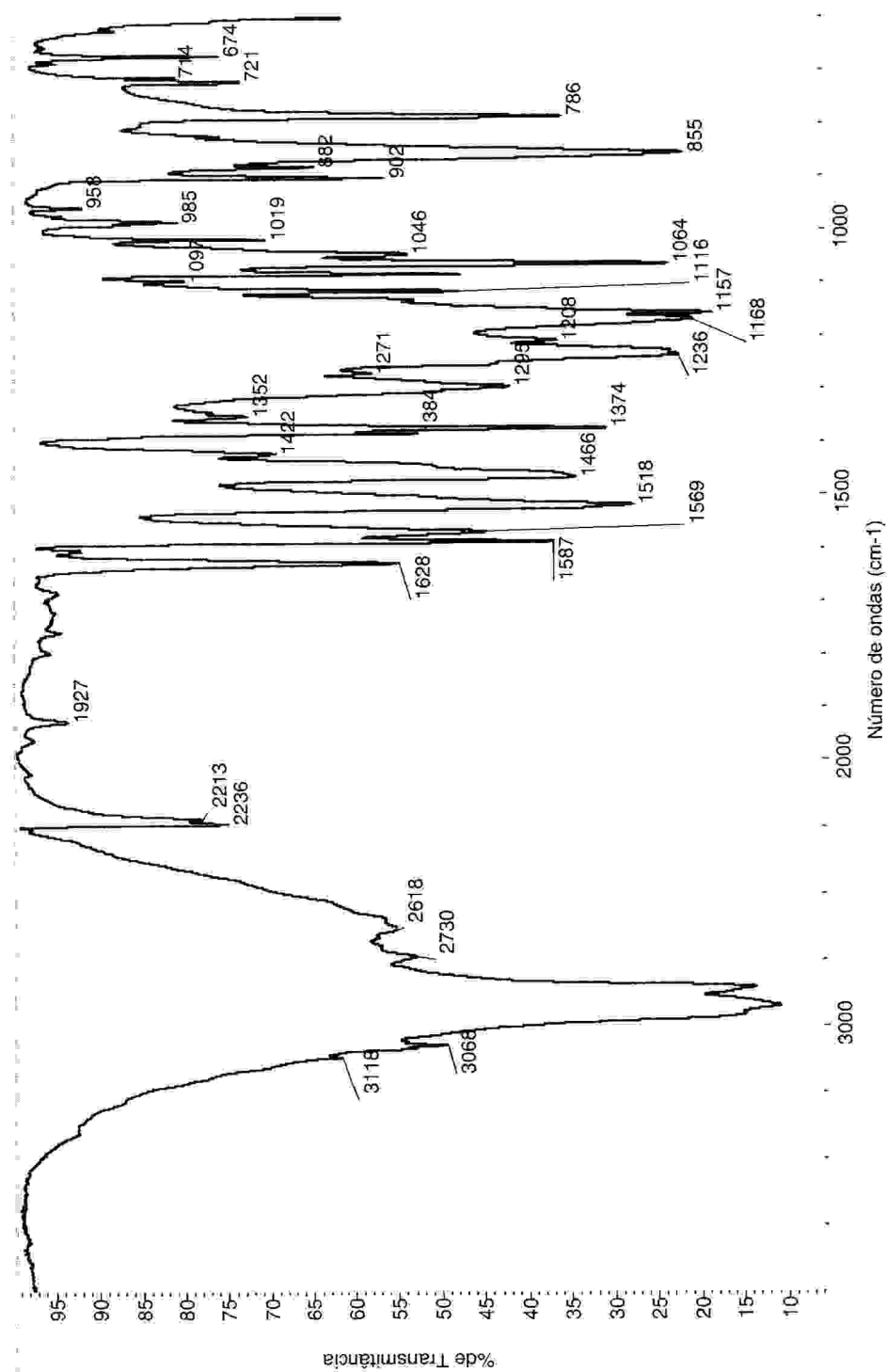
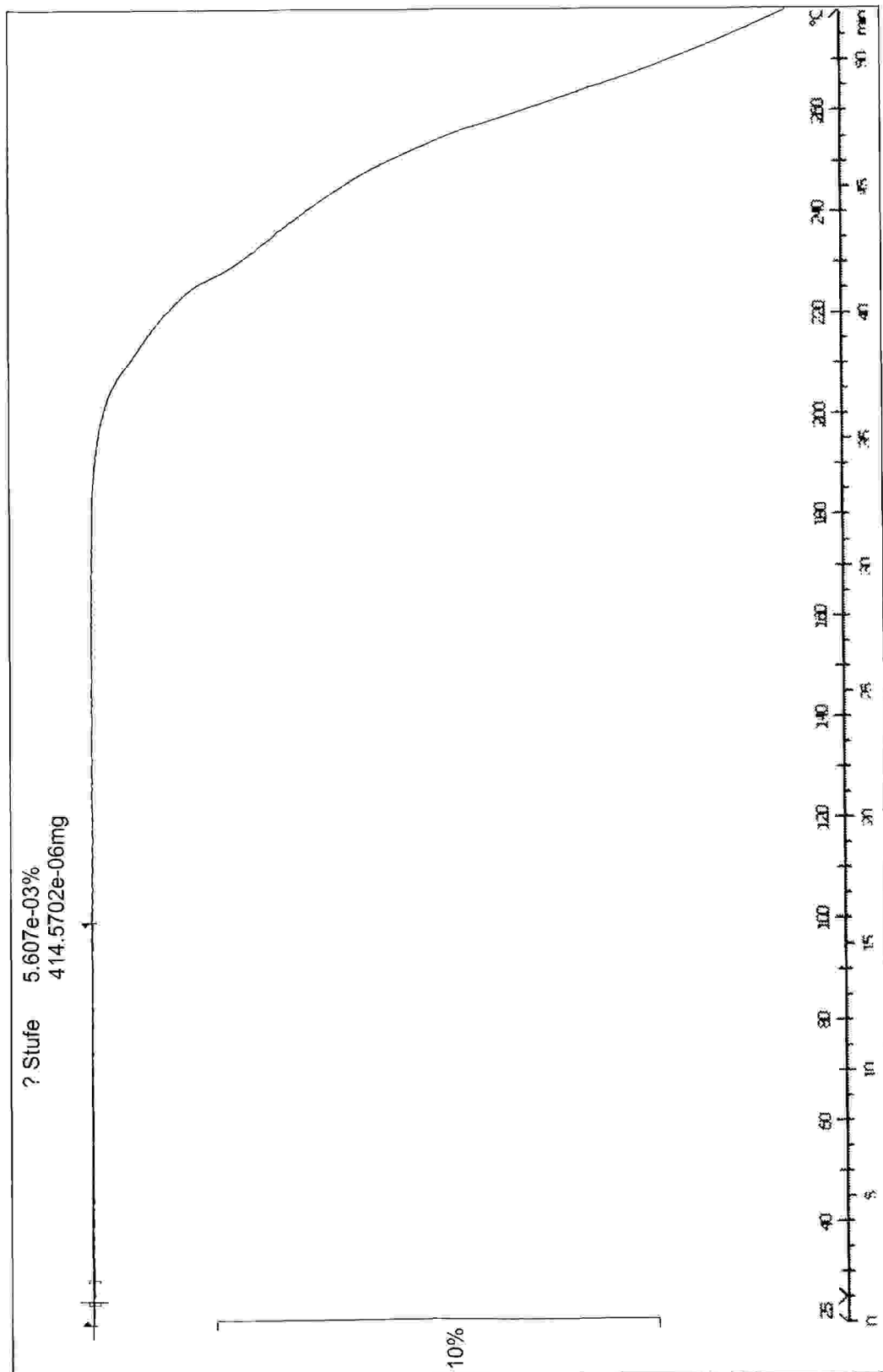


FIG. 2



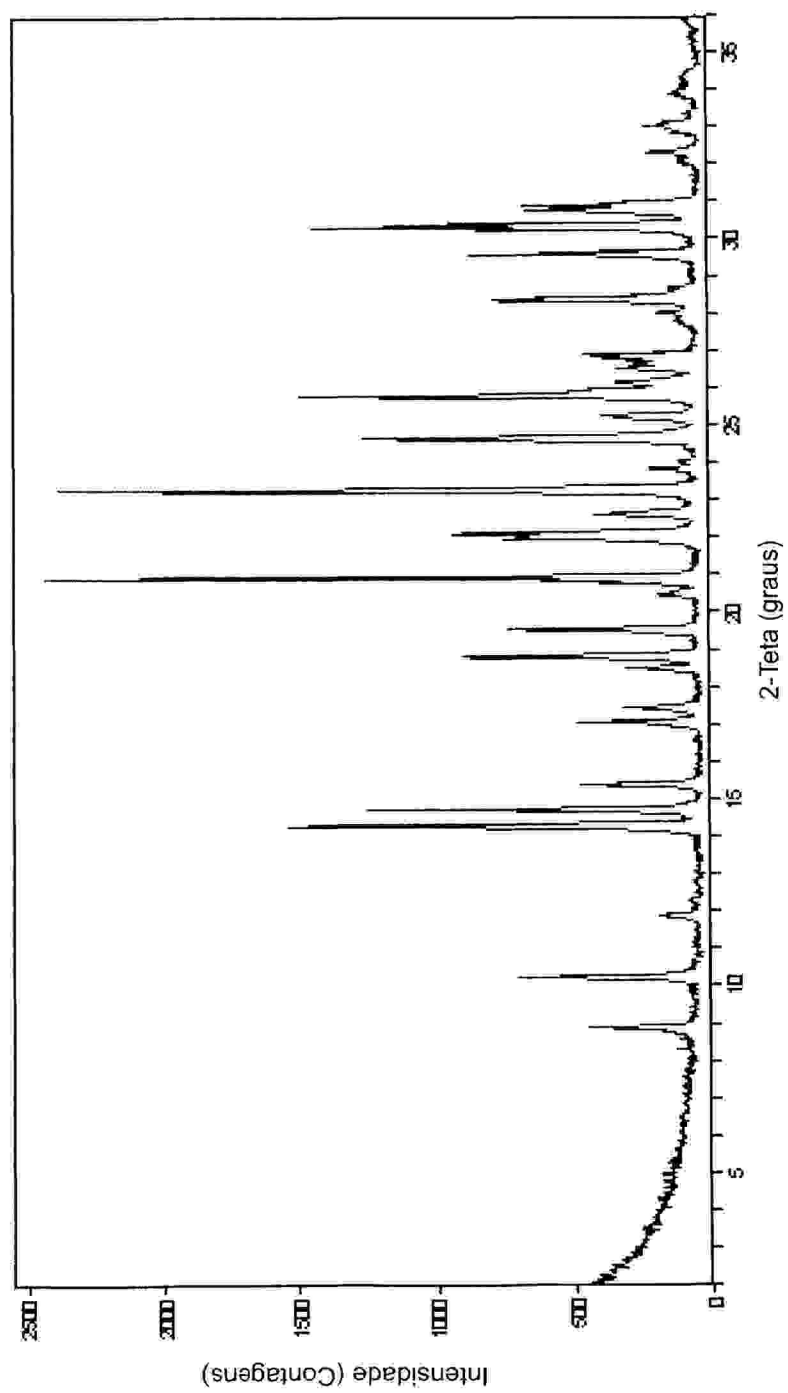
3/11

FIG. 3



4/11

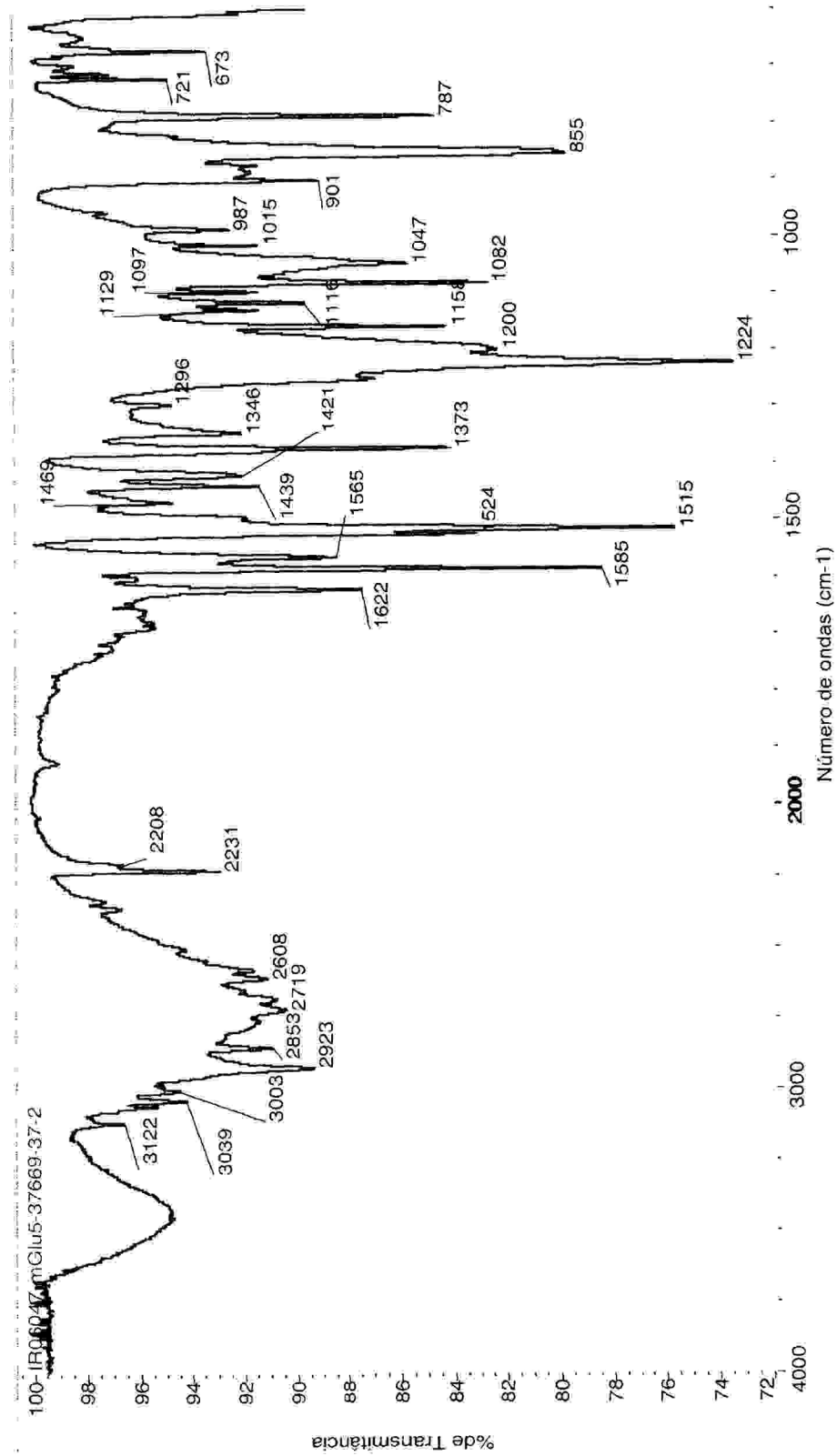
FIG. 4





5/11

FIG. 5



6/11

FIG. 6

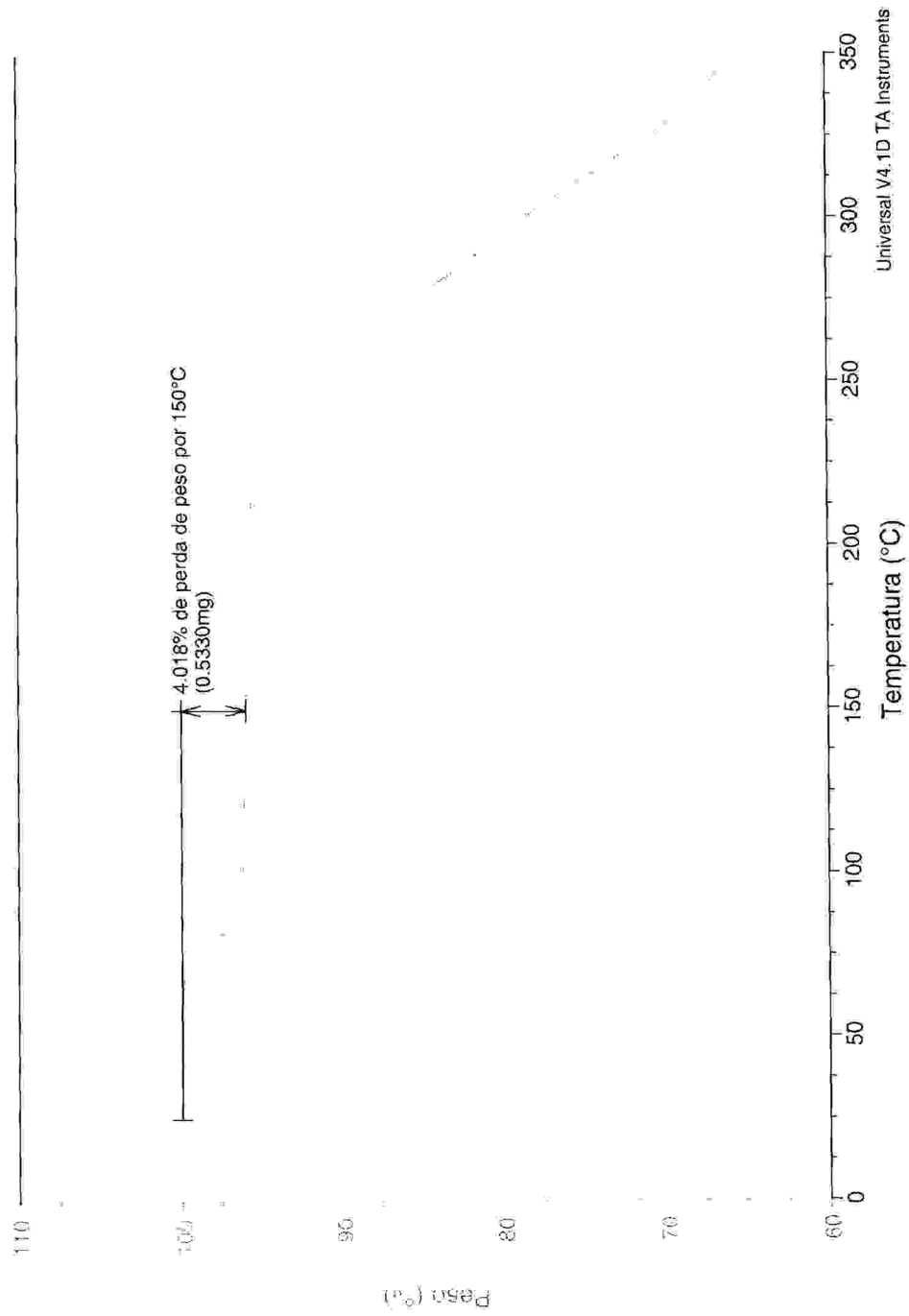


FIG. 7

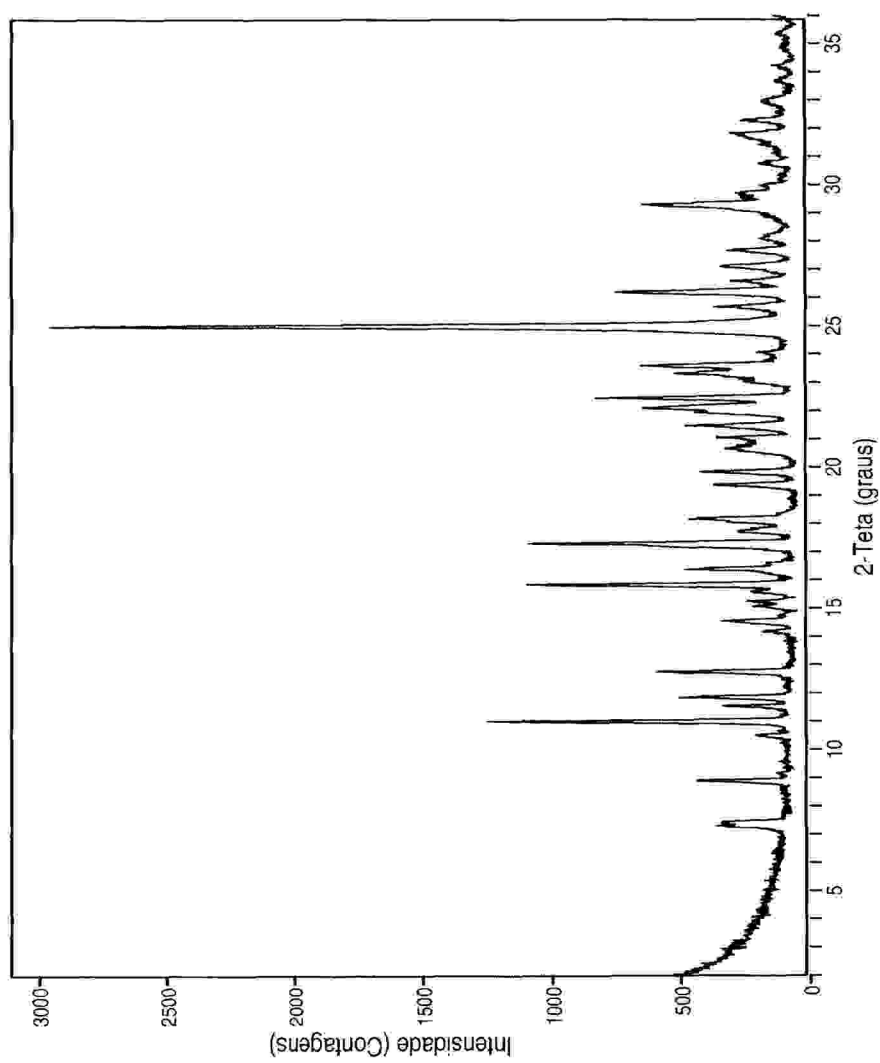
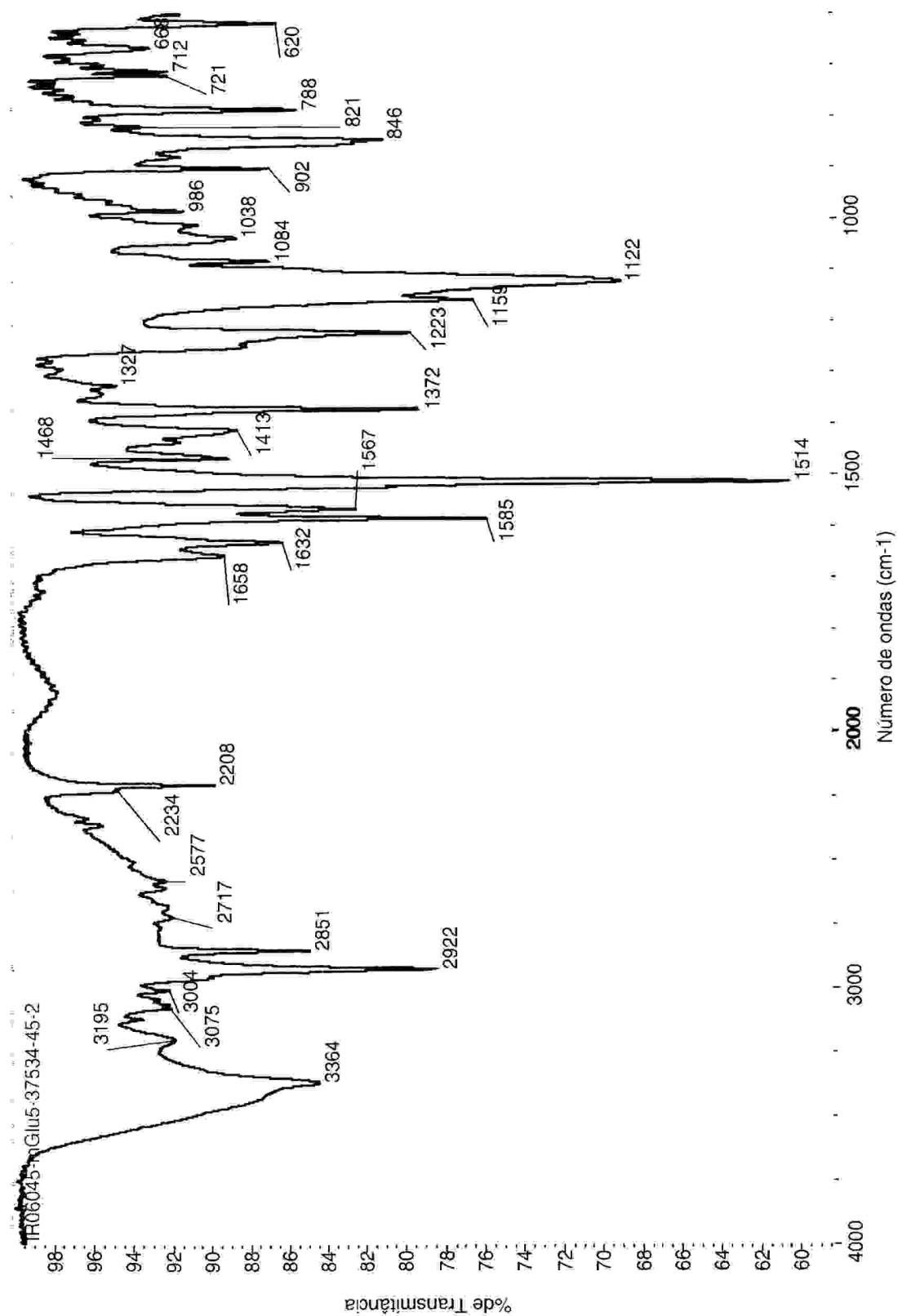
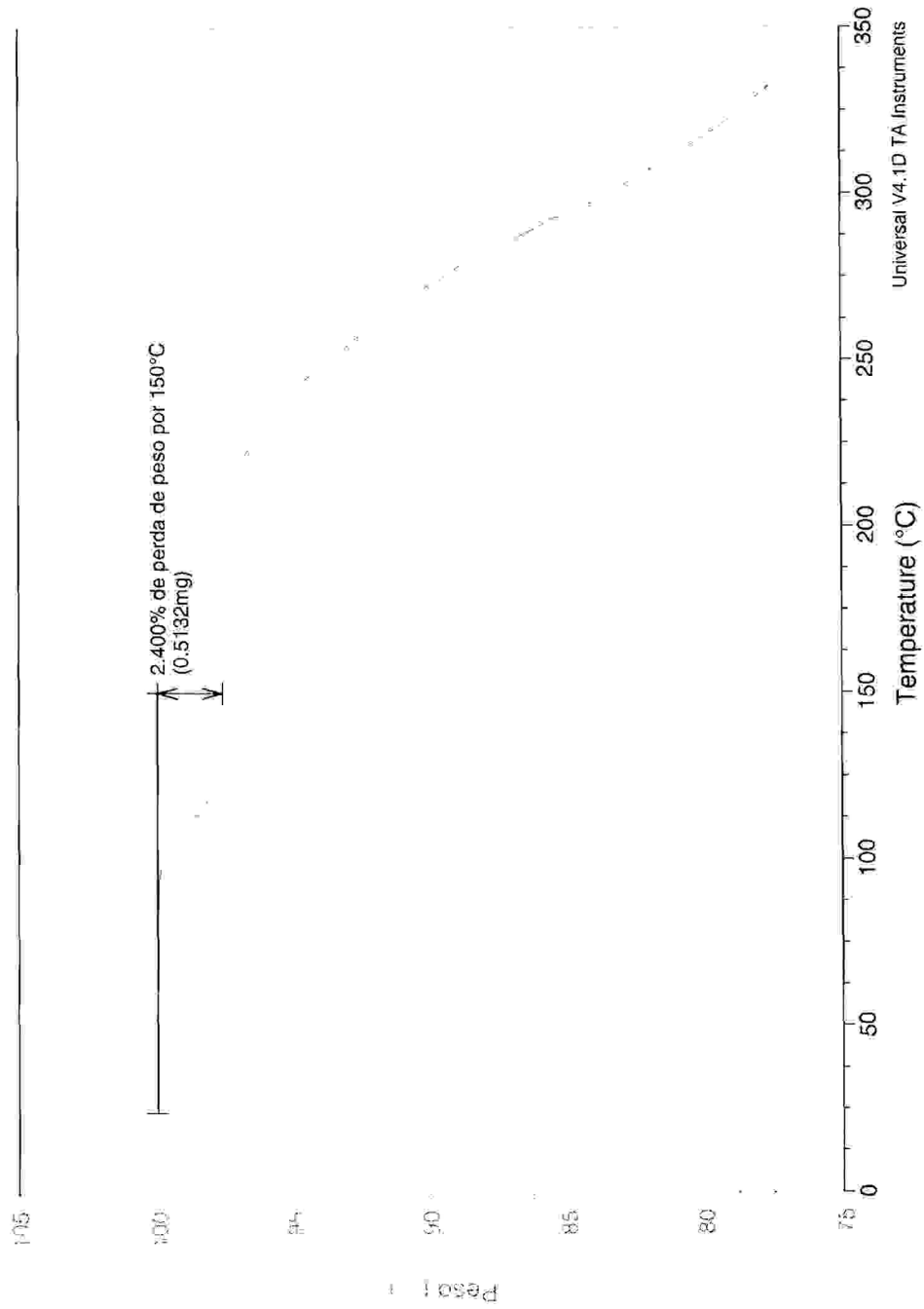


FIG. 8



9/11

FIG. 9



10/11

FIG. 10

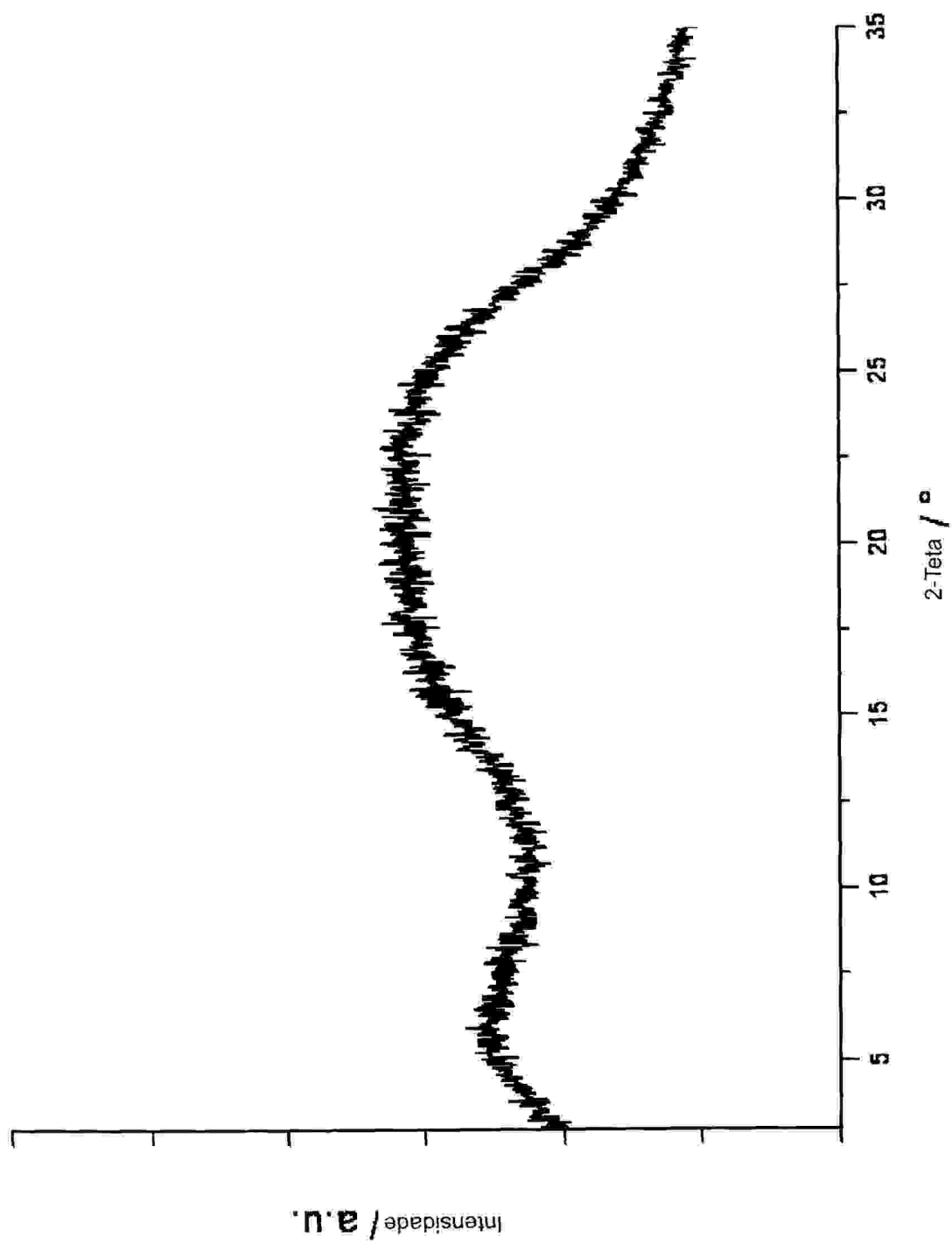


FIG. 11

