

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0608689-6 A2**



(22) Data de Depósito: 06/03/2006
(43) Data da Publicação: 19/01/2010
(RPI 2037)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 263/56 (2010.01)
A61K 31/423 (2010.01)
A61P 1/00 (2010.01)

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, PROCESSOS PARA PREPARAR MONOIDRATO E A FORMA DE CRISTAL, E, USO DE UM MONOIDRATO OU DE UMA FORMA DE CRISTAL**

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2005 US 60/659,459

(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): ABDOLSAMAD TADAYON, HONG WEN, MANNCHING S. KU, MARC S. TESCONI, SILVIO IERA

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006007807 de 06/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/096591 de 14/09/2006

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, PROCESSOS PARA PREPARAR MONOIDRATO E A FORMA DE CRISTAL, E, USO DE UM MONOIDRATO OU DE UMA FORMA DE CRISTAL. A invenção refere-se a formas de cristal monoidratada e anidra de 2-(3 -fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil- 1,3 -benzooxazol-5-ol, um modulador de receptor de estrogênio útil no tratamento de, por exemplo, doenças relacionadas com níveis anormais de estrogênio.



PI0608689-6

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, PROCESSOS PARA PREPARAR MONOIDRATO E A FORMA DE CRISTAL, MÉTODOS DE MODULAÇÃO DE UM RECEPTOR DE ESTROGÊNIO, PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS, PARA DIMINUIÇÃO DE TAXAS; INIBIÇÃO OU TRATAMENTO DE DOENÇAS; OU INIBIÇÃO DE DANO DE PAREDE VASCULAR, DE FORNECIMENTO DE MELHORA DE COGNIÇÃO OU NEUROPROTEÇÃO, E DE INIBIÇÃO DA CONCEPÇÃO EM UM MAMÍFERO, E, USO DE UM MONOIDRATO OU DE UMA FORMA DE CRISTAL”

10 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção é voltada para formas de cristal de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol, um modulador de receptor de estrogênio útil no tratamento de, por exemplo, doenças relacionadas com níveis anormais de estrogênio.

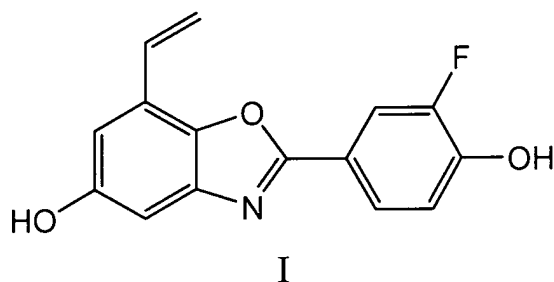
15 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os efeitos pleiotrópicos de estrogênios em tecidos de mamíferos foram bem documentados, e é agora apreciado que os estrogênios afetam muitos sistemas de órgãos Os estrogênios podem exercer efeitos em tecidos de várias formas, e o mecanismo mais bem caracterizado de ação em sua interação com receptores de estrogênio, levando a alterações na transcrição genética. Os receptores de estrogênio são fatores de transcrição ativados por ligando e pertencem à superfamília de receptor de hormônio nuclear. Outros membros desta família incluem a progesterona, androgênio, glucocorticóide e receptores de mineralocorticóide. No ligando de ligação, estes receptores dimerizam e podem ativar a transcrição de gene pela ligação direta a seqüências específicas em DNA (conhecido como elementos de resposta) ou pela interação com outros fatores de transcrição (tais como AP1), que, por sua vez, se ligam diretamente às seqüências de DNA específicas. Uma classe de proteínas "co-regulatórias" pode também interagir com o

receptor ligado ao ligando e também modular sua atividade. Foi também mostrado que os receptores de estrogênio podem suprimir a transcrição mediada por NFkappaB em uma maneira dependente e independente do ligando.

5 Com isso, os compostos que são moduladores de receptor de estrogênio são úteis na inibição ou tratamento de condições, distúrbios, ou estados de doença que são pelo menos parcialmente mediados por uma deficiência ou excesso de estrogênio, ou que podem ser tratados ou inibidos através do uso de um agente estrogênico. Tais compostos podem ser particularmente úteis no tratamento de uma paciente pré-menopausa, na menopausa ou pós-menopausa em que os níveis de estrogênios endógenos produzidos são bem diminuídos. Por exemplo, os compostos estrogênicos são também úteis na inibição ou no tratamento de rubores quentes, atrofia vaginal ou vulvar, vaginite atrófica, secura vaginal, pruritus, dispareunia, urinação freqüente, incontinência urinária, e infecções no trato urinário. Outros usos no aparelho reprodutor incluem o tratamento ou a inibição de sangramento uterino disfuncional ou endometriose.

Certos compostos de benzoxazol substituídos foram verificados serem moduladores de receptor de estrogênio efetivos. Um exemplo de benzoxazol é 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol, mostrado abaixo na Fórmula I. A efetividade deste composto como um modulador de estrogênio, bem como sua preparação, são relatadas na Patente U.S. 6,794,403, que é incorporada aqui como referência.



2-(3-fluoro-4-hydroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol

A forma cristalina de uma droga particular (e.g., hidrato,

solvato, polimorfo, etc.) é freqüentemente uma determinante importante da facilidade de preparação, estabilidade, solubilidade, estabilidade de armazenagem, facilidade de formulação de droga e farmacologia *in vivo*. As formas cristalinas diferentes ocorrem quando um composto cristalizar em diferentes arranjos de malha ou onde as moléculas solventes (incluindo moléculas de água) forem incorporadas na malha cristalina, resultando em sólidos com propriedades termodinâmicas diferentes e estabilidades específicas para a forma particular. É completamente possível que uma forma de cristal seja preferível sobre outra quando certos aspectos, tais como facilidade de preparação, estabilidade, etc. forem considerados críticos. Similarmente, uma maior solubilidade e/ou farmacocinéticos superiores podem ser as características desejadas.

Como formulações de droga melhoradas que mostram, por exemplo, melhor biodisponibilidade ou melhor estabilidade são sempre buscadas, há uma necessidade por novas e mais puras formas de cristal de moléculas de droga existentes. As formas de cristal de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol descritas aqui são voltadas para seu fim.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece formas de cristal anidras ou monoidratadas de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol, caracterizadas de acordo com os dados de difração em pó para raio X, calorimetria de varredura diferencial, análise termogravimétrica, e dados de sorção de vapor dinâmica aqui.

A presente invenção também fornece composições contendo as formas de cristal da presente invenção.

A presente invenção também fornece um método de preparação da forma de cristal monoidratada compreendendo o monoidrato de uma solução compreendendo água.

A presente invenção também fornece um método de preparação da forma de cristal anidra da presente invenção compreendendo a precipitação de uma solução anidra.

5 A presente invenção também fornece compostos preparados pelos métodos acima.

A presente invenção também fornece métodos de modulação de um receptor de estrogênio compreendendo o contato do receptor com uma forma de cristal da presente invenção.

10 A presente invenção também fornece métodos de tratamento de prostatite, cistite intersticial, doença de intestino inflamatória, doença de Crohn, proctite ulcerativa, colite, hipertrofia prostática, leiomiomas uterinos, câncer de mama, câncer endometrial, síndrome de ovário policístico, pólipos endometriais, endometriose, doença de mama benigna, adenomiose, câncer de ovário, melanoma, câncer de próstata, câncer de cólon, glioma,
15 astioblastomia, estados de doença induzidos por radicais livres, atrofia vaginal ou vulvar, vaginite atrófica, secura vaginal, pruritus, dispareunia, disuria, urinação freqüente, incontinência urinária, infecções do trato urinário, sintomas vasomotores, artrite, intumescimento ou erosão das juntas, dano de juntas secundário para procedimentos artroscópicos ou cirúrgicos, psoríase,
20 dermatite, isquemia, dano de reperfusão, asma, pleurisia, esclerose múltipla, eritematose de lupus sistêmico, uveíte, sepsis, choque hemorrágico, ou diabetes tipo II, em um mamífero em sua necessidade, que compreende o fornecimento ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma de cristal da presente invenção.

25 A presente invenção também fornece métodos de diminuição de colesterol, triglicerídeos, Lp(a), ou dos níveis de LDL; inibição ou tratamento de doenças, tais como, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, doença cardiovascular, aterosclerose, hipertensão, doença vascular periférica, restenose ou vasospasmo; ou inibição de dano de parede vascular contra

eventos celulares que levam ao dano vascular mediado imune em um mamífero em sua necessidade, que compreende o fornecimento ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma de cristal da presente invenção.

5 A presente invenção também fornece métodos de fornecimento de melhora de cognição ou neuroproteção; ou inibição ou tratamento de doenças tais como, demências senis, Mal de Alzheimer, declínio cognitivo, derrame, ansiedade, ou distúrbios neurodegenerativos em um mamífero em sua necessidade, que compreende o fornecimento ao mamífero de uma
10 quantidade efetiva da forma de cristal da presente invenção.

 A presente invenção também fornece métodos de inibição da concepção em um mamífero em sua necessidade, que compreende o fornecimento ao mamífero de uma quantidade efetiva de uma forma de cristal da presente invenção.

15 A presente invenção também fornece uma forma de cristal da presente invenção para uso em terapia.

 A presente invenção também fornece uma forma de cristal da presente invenção para uso na preparação de um medicamento para uso na terapia.

20 **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

 A Figura 1 mostra padrões de difração em pó para raio X (XRPD) para as formas de cristal monoidratadas (superior) e anidras (inferior) da presente invenção.

25 A Figura 2 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) da forma de cristal monoidratada da presente invenção.

 A Figura 3 mostra uma análise termogravimétrica (TGA) da forma de cristal monoidratada da presente invenção.

 A Figura 4 mostra um termograma de calorimetria de

varredura diferencial (DSC) da forma de cristal anidra da presente invenção.

A Figura 5 mostra uma análise termogravimétrica (TGA) da forma de cristal anidra da presente invenção.

5 A Figura 6 mostra uma plotagem da isoterma de sorção de vapor dinâmica (DVS) para a forma de cristal monoidratada da presente invenção.

A Figura 7 mostra uma plotagem da isoterma de sorção de vapor dinâmica (DVS) para a forma de cristal anidra da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

10 *Formas Cristalinas*

A presente invenção fornece, *inter alia*, duas formas cristalinas de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol (I), uma forma anidra e uma forma monoidratada. As formas cristalinas de I podem ser identificadas por suas assinaturas de estado sólido únicas com relação a, por exemplo, calorimetria de varredura diferencial (DSC), difração em pó para raio X (XRPD), e outros métodos de estado sólido. Outra caracterização com relação ao teor de água ou solvente das formas cristalinas pode ser medida por qualquer dos vários métodos de rotina, tais como análise termogravimétrica (TGA), sorção de vapor dinâmica (DVS), DSC e outras técnicas. Para DSC, é sabido que as temperaturas observadas vão depender da faixa de mudança de temperatura, bem como da técnica de preparação de amostra e do instrumento particular empregado. Assim, os valores relatados aqui relativos aos termogramas de DSC podem variar para mais ou para menos cerca de 4°C. Para XRPD, as intensidades relativas dos picos podem variar, dependendo da técnica de preparação de amostra, do procedimento de montagem de amostra e do instrumento particular empregado. Além disso, a variação de instrumentos e outros fatores podem freqüentemente afetar os valores de 2-teta. Portanto, as designações de pico de padrões de difração podem variar para mais ou para menos cerca de 0,2°. As propriedades físicas e os dados de

15
20
25

raio X que distinguem cada uma das formas cristalinas da presente invenção são sumarizados nas Tabelas 1 a e abaixo.

TABELA 1

Monoidratado		Anidro	
Posição de pico, 2 θ°	Descrição de pico	Posição de pico, 2 θ°	Descrição de pico
6,9	W	7,3	W
9,2	S	8,2	S
12,2	mais forte	10,3	S
13,9	W, com um ressalto na direita	13,2	W
15,2	VS	14,6	mais forte
17,2	W	15,1	S
17,6	VW	16,3	S
18,6	M	18,3	M
19,5	M	19,7	W
19,7	M	20,7	VW
20,2	W	22,3	S, com um ressalto na esquerda
20,9	M	23,4	S
21,8	M	24,8	S
22,4	W	25,9	M
23,1	W	26,7	S
24,3	S	28,0	M
24,6	VW	28,8	W
25,4	M	29,5	W,B
26,2	M	30,6	W,B
26,6	M	31,5	M,B
27,3	W	32,6	W
27,6	W	33,0	VW
28,0	M	34,0	M
29,6	W	34,9	W
30,7	M	35,8	W
31,0	W	36,4	W, sh
31,6	VW,B	37,3	M,B
32,4	VW,B	37,9	M, com um ressalto na direita
33,1	W	39,5	M
33,8	M	VS: intensidade de pico muito alta S: intensidade de pico relativamente alta M: intensidade de pico na faixa média W: intensidade de pico relativamente fraca VW: intensidade de pico muito fraca B: pico relativamente amplo sh: mostrado como um pico de ressalto	
34,6	M		
35,9	M		
35,3	W		
35,8	W		
36,3	VW		
37,7	M,B		
38,0	M,B		
39,7	M,B		

TABELA 2

	Monoidratado	Anidro
TGA	6,1 % água (6,23% teoria)	menor que 0,02%
DSC	6,1% de água (6,23% na teoria) evento de desidratação: início em torno de ~114°C (varia) início da fusão (~250°C)	início da fusão (~250°C)
XRPD	9,2, 12,2 °2θ	8,2, 10,3 °2θ
DVS	ganho de 0,1% (0-90% de UR)	ganho de 0,2% (0-90% de UR)
Solubilidade em água (µg/ml)	2,34 (pH 7,11) 2,21 (pH 7,51)	10,0 (pH 7,29) 12,75 (pH 7,70)

Os dados da Tabela 2 que se referem ao teor de água das formas cristalinas mostram que a forma de cristal monoidratado foi determinada para conter cerca da quantidade teórica de água de 6,23% em peso de acordo com TGA (ver, e.g., Figura 3). DSC confirma a presença de água no monoidrato, mostrando um evento de desidratação em torno de 100°C (varia de amostra para amostra, ver, e.g., Figura 2). Em contraste, o anidro não tem essencialmente nenhum teor de água, mostrando menos que 0,02% em peso de TGA (Figura 5) e uma perda de uma endoterma de desidratação em DSC (Figura 5).

De acordo com as características distintivas fornecidas pela análise DSC e TGA, a presente invenção fornece uma forma monoidratada da Fórmula I tendo um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma de desidratação. Em algumas formas de realização, a forma monoidratada tem um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma de desidratação tendo um início em cerca de 95 a cerca de 120, de cerca de 98 a cerca de 118, ou de cerca de 95 a cerca de 115°C. Em algumas formas de realização, a forma monoidratada é caracterizada com um DSC também compreendendo uma endoterma de desidratação e uma endoterma de fusão com um início de cerca de 250°C. Em outras formas de realização, a forma monoidratada tem um traço de calorimetria de varredura diferencial substancialmente como mostrado na Figura 2. Em algumas formas de realização, a forma

monoidratada tem um perfil de análise termogravimétrica mostrando de cerca de 5,0 a cerca de 7,0%, de cerca de 5,5 a cerca de 6,5, ou de cerca de 5,9 a cerca de 64,% em peso de perda em de cerca de 60 a cerca de 150°C. Em outras formas de realização, a forma monoidratada tem um perfil de análise termogravimétrica substancialmente como mostrado na Figura 3.

A presente invenção também fornece uma forma de cristal anidra do composto da Fórmula I tendo um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo um endoterma de fusão tendo um início em cerca de 250°C e substancialmente faltando uma endoterma correspondente a um evento de desidratação. Em algumas formas de realização, a forma de cristal tem um traço de calorimetria de varredura diferencial substancialmente como mostrado na Figura 4. Em outras formas de realização, a forma de cristal pode ter um perfil de análise termogravimétrica que mostra menos que cerca de 1%, menos que cerca de 0,5%, menos que cerca de 0,2%, menos que cerca de 0,2%, menos que cerca de 0,05% em peso de perda de cerca de 60 a cerca de 150°C. Em ainda outras formas de realização, a forma de cristal pode ter um perfil de análise termogravimétrica substancialmente como mostrado na Figura 5.

Os dados de DSV (ver Figuras 6 e 7) da Tabela 2 revelam pouco ganho de peso para ambas as formas cristalinas, indicando que as formas monoidratada e anidra são amplamente higroscópicas. Em contraste, as solubilidades em água das duas formas mostradas na Tabela 2 notadamente diferem, com a forma monidratada tendo uma solubilidade significativamente menor do que a forma anidra.

As duas formas cristalinas (ver, e.g., Figura 1) têm padrões de XRPD distintos, permitindo a caracterização de cada uma das formas baseadas em assinatura espectral única.

Com isso, a presente invenção fornece uma forma monoidratada do composto da Fórmula I. Em algumas formas de realização, a

forma monoidratada tem um padrão de difração de raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$ e cerca de $12,2^\circ$. Em algumas formas de realização, o monoidrato tem um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$, cerca de $12,2^\circ$, e cerca de $15,2^\circ$. Em outras formas de realização, a forma monoidratada tem um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$, cerca de $12,2^\circ$, cerca de $15,2^\circ$, e cerca de $24,3^\circ$. Em ainda outras formas de realização, a forma monoidratada tem um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$, cerca de $12,2^\circ$, cerca de $15,2^\circ$, cerca de $24,3^\circ$, cerca de $25,4^\circ$ e cerca de $28,0^\circ$. Em ainda outras formas de realização, a forma monoidratada tem um padrão de difração em pó para raio X substancialmente como mostrado na Figura 1 (superior).

A presente invenção também fornece uma forma de cristal anidra dos compostos da Fórmula I tendo um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $8,2^\circ$, cerca de $10,3^\circ$, e cerca de $14,6^\circ$. Em algumas formas de realização, a forma de cristal tem um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $8,2^\circ$, cerca de $10,3^\circ$, cerca de $14,6^\circ$, cerca de $15,1^\circ$, e cerca de $16,3^\circ$. Em algumas formas de realização, a forma de cristal tem um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $8,2^\circ$, cerca de $10,3^\circ$, cerca de $14,6^\circ$, cerca de $15,1^\circ$, e cerca de $16,3^\circ$, cerca de $22,3^\circ$, cerca de $24,8^\circ$, e cerca de $26,7^\circ$. Em outras formas de realização, a forma de cristal tem um padrão de difração em pó para raio X substancialmente como mostrado na Figura 1 (inferior).

Composições

A presente invenção também fornece composições que contêm uma ou mais das duas formas de cristal da presente invenção. Em algumas formas de realização, as composições da presente invenção incluem pelo

menos cerca de 50 %, pelo menos cerca de 60 %, pelo menos cerca de 70 %, pelo menos cerca de 80 %, pelo menos cerca de 90 %, pelo menos cerca de 95 %, pelo menos cerca de 96 %, pelo menos cerca de 97 %, pelo menos cerca de 98 %, pelo menos cerca de 99 %, pelo menos cerca de 99.1 %, pelo menos
5 cerca de 99,2 %, pelo menos cerca de 99,3 %, pelo menos cerca de 99,4 %, pelo menos cerca de 99,5 %, pelo menos cerca de 99,6 %, pelo menos cerca de 99,7 %, pelo menos cerca de 99,8 %, pelo menos cerca de 99,9 %, em peso da forma de cristal monoidratada ou anidra do composto da Fórmula I. Em algumas formas de realização, as composições da presente invenção contêm
10 uma mistura das formas de cristal monoidratada e anidra. Em algumas formas de realização, as composições da presente invenção incluem a forma monoidratada ou anidra de um carreador farmacologicamente aceitável. Em algumas formas de realização, as composições também incluem o ingrediente ativo adicional, tal como uma progestina.

15 Preparações

A forma monoidratada da presente invenção pode ser preparada por qualquer dos vários meios adequados. Em algumas formas de realização, o processo para a preparação da forma monoidratada da presente invenção envolve a precipitação da forma monoidratada de uma solução
20 contendo água. A solução pode também conter um ou mais solventes adicionais, tais como solventes que são miscíveis com água. Em algumas formas de realização, a solução contém um álcool, tal como metanol, álcool, n-propanol ou isopropanol. Em algumas formas de realização, o álcool é etanol. A solução pode conter álcool ou água em qualquer teor adequado. Em
25 algumas formas de realização, a relação em peso de álcool para água é cerca de 1:1 a cerca de 3:1, cerca de 1.5:1 a cerca de 2.5:1, ou cerca de 2:1. A solução pode ser preparada pela mistura de um composto da fórmula I em água e opcionalmente um solvente. A solução pode ser opcionalmente aquecida e/ou agitada para ajudar a dissolver o composto. A precipitação pode

ser alcançada por qualquer meio adequado, incluindo resfriamento, adição de anti-solvente a, ou alteração do pH da solução, ou combinação destes. Em algumas formas de realização, a solução é resfriada de uma temperatura de cerca de 65 a cerca de 95, cerca de 70 a cerca de 90, ou cerca de 75 a cerca de 80 °C até uma temperatura de cerca de -20 a cerca de 50, cerca de 0 a cerca de 20, cerca de 0 a cerca de 10, ou cerca de 0 a cerca de 5 °C. Em algumas formas de realização, a solução é mantida em uma temperatura intermediária por um período de tempo antes de alcançar a temperatura resfriada final. Em algumas formas de realização, a temperatura intermediária é de cerca de 40 a cerca de 60, de cerca de 45 a cerca de 55, ou cerca de 50°C.

Em formas de realização alternativas, a forma monoidratada pode ser precipitada de uma solução contendo água pelo ajuste do pH da solução. Por exemplo, o pH de uma solução pode ser aumentado, desta forma induzindo a precipitação da forma monoidratada. Em algumas formas de realização, o pH é aumentado de cerca de 7 (ou menos) até cerca de 9 ou mais. O pH pode ser ajustado de acordo com os métodos de rotina, tais como a adição de uma base tal como hidróxido (e.g., NaOH). A forma monoidratada pode também ser precipitada pela adição de um anti-solvente a uma solução em que o composto da Fórmula I é dissolvido. Os anti-solventes adequados incluem água e outros líquidos do tipo. Os solventes adequados incluem álcoois, tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, ou misturas destes ou outros solventes miscíveis com água. A forma monoidratada pode também ser preparada por formação de uma pasta de composto anidro da Fórmula I em água ou um solvente contendo água (e.g., mistura de etanol/água).

A forma anidra pode ser preparada por precipitação de uma solução anidra. Uma solução anidra pode conter menos que cerca de 1%, menos que cerca de 0,5%, menos que cerca de 0,2%, menos que cerca de 0,1%, menos que cerca de 0,05%, ou menos que 0,01% de água. Os solventes

adequados para a precipitação do cristal anidro incluem hidrocarbonetos, tais como pentano, hexanos, heptanos e semelhantes, éteres, tais como dietil éter ou tetraidrofurano, tais como benzeno ou tolueno e semelhantes, hidrocarbonetos clorados, tais como diclorometano e semelhantes, bem como outros compostos orgânicos, tais como acetato de etila e semelhantes, e misturas destes. Em algumas formas de realização, a forma anidra é precipitada a partir de um solvente contendo acetato de etila. Em algumas formas de realização, o solvente também contém um hidrocarboneto, tal como um heptano. Em outras formas de realização, a relação em peso de acetato de etila para hidrocarboneto é de cerca de 3:1 a cerca de 1:1, de cerca de 1:1 a cerca de 1:1, ou cerca de 1,5:1.

A precipitação da forma anidra pode ser induzida por qualquer dos vários métodos de precipitação bem conhecidos. Por exemplo, a precipitação pode ser induzida por resfriamento da solução ou adição de anti-solvente. Em algumas formas de realização, a solução é resfriada de uma temperatura de cerca de 60 a cerca de 90, cerca de 70 a cerca de 85, ou cerca de 75 a cerca de 80 °C até uma temperatura de cerca de -20 a cerca de 30, cerca de 0 a cerca de 10, ou cerca de 0 a cerca de 5 °C. Durante o processo de resfriamento, a temperatura pode ser opcionalmente mantida em uma temperatura intermediária, tal como de cerca de 40 a cerca de 60°C (e.g., de cerca de 45 a cerca de 50°C) por um período de tempo. Os métodos de anti-solvente podem incluir a adição de anti-solventes adequados, tais como hidrocarbonetos (e.g., pentano, hexanos, heptanos, em que o composto da Fórmula I é pouco solúvel) a um solvente em que o composto da Fórmula I é dissolvido. Os solventes adequados incluem aqueles que dissolvem pelo menos parcialmente o composto da fórmula I, tais como acetato de etila, diclorometano, tetraidrofurano, e semelhantes.

Métodos de Uso e Formulações Farmacêuticas

As formas de cristal da presente invenção são moduladores de

receptor de estrogênio úteis no inibição ou tratamento de condições, distúrbios, ou estados de doença que são pelo menos parcialmente mediados por uma deficiência ou excesso de estrogênio ou que podem ser tratados ou inibidos através do uso de um agente estrogênico. Com isso, a presente

5 invenção fornece um método de modulação de um receptor de estrogênio compreendendo contactar o receptor com uma forma de cristal da presente invenção. As formas de cristal da presente invenção são particularmente úteis no tratamento de uma paciente pré-menopausa, na menopausa ou pós-menopausa em que os níveis de estrogênios endógenos produzidos são bem

10 diminuídos. A menopausa é geralmente definida como o último período menstrual natural e é caracterizada pela cessação da função do ovário, levando à diminuição substancial de estrogênio circulante na corrente sanguínea. Como usado aqui, menopausa também inclui condições de produção de estrogênio diminuída que pode ser cirurgicamente,

15 quimicamente, ou pode ser causada por um estado de doença que leva à diminuição ou à cessação prematura de função do ovário.

As formas de cristal da presente invenção são também úteis na inibição ou tratamento de outros efeitos de privação incluindo rubores quentes, atrofia vaginal ou vulvar, vaginite atrófica, secura vaginal, pruritus,

20 dispareunia, urinação freqüente, incontinência urinária, e infecções no trato urinário. Outros usos no aparelho reprodutor incluem o tratamento ou a inibição de sangramento uterino disfuncional. As formas de cristal são também úteis no inibição ou tratamento de endometriose.

As formas de cristal da presente invenção são também ativas

25 no cérebro e são, portanto, úteis para a inibição ou tratamento de Mal de Alzheimer, declínio cognitivo, libido diminuída, demência senil, distúrbios neurodegenerativos, depressão, ansiedade, insônia, esquizofrenia, e infertilidade. As formas de cristal da presente invenção são também úteis no tratamento ou na inibição de crescimento de tecido anormal benigno ou

5 maligno incluindo glomerulosclerose, hipertrofia prostática, leiomiomas uterinos, câncer de mama, escleroderma, fibromatose, câncer endometrial, síndrome de ovário policístico, pólipos endometriais, doença de mama benigna, adenomiose, câncer de ovário, melanoma, câncer de próstata, cânceres do cólon, e cânceres de CNS, tais como glioma ou astioblastoma.

10 As formas de cristal da presente invenção são cardioprotetoras e são antioxidantes, e são úteis na redução de níveis de colesterol, triglicerídeos, Lp(a), e LDL; inibição ou tratamento de hipercolesterolemia, hiperlipidemia, doença cardiovascular, aterosclerose, doença vascular periférica, restenose e vasospasmo; e inibição de dano de parede vascular
15 contra eventos celulares que levam ao dano vascular mediado imune. Os compostos da presente invenção são também úteis no tratamento de distúrbios associados com inflamação ou doenças autoimunes, incluindo doença de intestino inflamatória (doença de Crohn, colite ulcerativa, colite indeterminada), artrite (artrite reumatóide, espondiloartropatias, osteoartrite),
20 pleurisia, isquemia / dano de reperfusão (e.g., derrame, rejeição a transplante, infarto do miocárdio, etc.), asma, arterite de célula gigante, prostatite, uveíte, psoríase, esclerose múltipla, lúpus sistêmico eritematoso e sepsis.

20 As formas de cristal da presente invenção são também úteis no tratamento ou na inibição de distúrbios oculares, incluindo cataratas, uveíte, e degeneração macular, e no tratamento de condições de pele, tais como envelhecimento, alopecia, e acne.

25 As formas de cristal da presente invenção são também úteis no inibição ou tratamento distúrbios metabólicos, tais como diabetes tipo II, de metabolismo de lipídeo, e de apetite (e.g., anorexia nervosa e bulimia).

As formas de cristal da presente invenção são também úteis no inibição ou tratamento de distúrbios de sangramento, tais como telangiectasia hemorrágica hereditária, sangramento uterino disfuncional, e combate a choque hemorrágico.

As formas de cristal da presente invenção são úteis nos estados de doença onde amenorréia é vantajosa, tais como leucemia, ablações endometriais, doença renal ou hepática crônica ou doenças ou distúrbios de coagulação.

5 As formas de cristal da presente invenção podem ser usadas como um agente contraceptivo, particularmente quando combinado com uma progestina.

10 As formas de cristal da presente invenção podem ser usadas como medicamentos. Em algumas formas de realização, a presente invenção fornece formas de cristal como descrito aqui para uso como medicamentos no tratamento das doenças e condições descritas aqui. Em algumas formas de realização, a presente invenção fornece formas de cristal descritas aqui para uso na preparação de um medicamento para uso no tratamento das doenças e condições descritas aqui.

15 Os métodos de tratamento das doenças e síndromes listadas aqui são entendidos para envolver a administração a um indivíduo em necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma de cristal da presente invenção, ou uma composição contendo a mesma. Como usado aqui, o termo "tratamento", em referência a uma doença, 20 quer se referir à prevenção, inibição e/ou ao melhoramento da doença.

Como usado aqui, o termo "indivíduo" ou "paciente", usado intercambiavelmente, se refere a qualquer animal, incluindo mamíferos, preferivelmente ratos, camundongos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, gado, ovelha, cavalos, ou primatas, e, mais preferivelmente, humanos.

25 Como usado aqui, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que extrai a resposta biológica ou medicinal em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou humano que está sendo pesquisado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui um ou mais dos seguintes:

(1) evitar a doença; por exemplo, evitar uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que pode estar predisposto à doença, condição ou distúrbio, mas que não experimenta ou exibe ainda a patologia ou sintomatologia da doença;

5 (2) inibir a doença; por exemplo, inibir uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (i.e., prendendo ou diminuindo outro desenvolvimento da patologia e/ou sintomatologia); e

10 (3) melhorar a doença; por exemplo, melhorar uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (i.e., revertendo a patologia e/ou sintomatologia).

Como usado aqui, o termo "contactar" se refere à colocação em conjunto de partes indicadas em um sistema *in vitro* ou em um sistema *in vivo*. Por exemplo, "contactar" um receptor de estrogênio com uma forma de cristal da presente invenção inclui a administração de uma forma de cristal da presente invenção a um indivíduo ou paciente, tal como um humano, tendo um receptor de estrogênio, bem como, por exemplo, introduzir uma forma de cristal da presente invenção em uma amostra contendo uma preparação
20 celular ou purificada contendo o receptor de estrogênio.

Quando administrada para a inibição ou tratamento de um estado doente ou distúrbio particular, entende-se que a dosagem efetiva pode variar dependendo do composto particular utilizado, do modo de administração, da condição, e de sua severidade, da condição sendo tratada,
25 bem como dos fatores físicos relacionados ao indivíduo que está sendo tratado. A administração efetiva das formas de cristal da presente invenção pode ser dada em uma dose oral de cerca de 1.000 mg/dia. Preferivelmente, a administração vai ser de cerca de 10 a cerca de 600 mg/dia, mais preferivelmente, de cerca de 50 a cerca de 600 mg/dia, em uma dose única ou

em duas ou mais doses divididas. As dosagens diárias projetadas são esperadas variar com a via de administração.

5 Tais doses podem ser administradas em qualquer maneira útil no direcionamento dos compostos ativos aqui na corrente sanguínea do receptor, incluindo, oralmente, através de implantes, parenteralmente (incluindo injeções intravenosa, intraperitoneal, intra-articular e subcutânea), retalmente, intranasalmente, topicamente, ocularmente (através de gotas oculares), vaginalmente, e transdermicamente.

10 As formulações orais contendo as formas de cristal ativo da presente invenção podem compreender quaisquer formas convenientemente usadas, incluindo tabletes, cápsulas, formas bucais, pastilhas, losangos e líquidos orais, suspensões ou soluções. As cápsulas podem conter misturas do(s) composto(s) ativo(s) com cargas inertes e/ou diluentes, tais como os amidos farmacologicamente aceitáveis (e.g., amido de milho, batata ou 15 tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas em pó, tais como celulosas cristalinas e microcristalinas, farinhas, gelatinas, gomas, etc. As formulações de tablete úteis podem ser feitas por métodos convencionais de compressão, granulação a úmido ou granulação a seco e utilizam diluentes farmacologicamente aceitáveis, agentes de ligação, lubrificantes, 20 desintegrantes, agentes modificadores de superfície (incluindo tensoativos), agentes de suspensão ou estabilização, que incluem, mas não estão limitados a, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato de sódio, celulose microcristalina, carboximetilcelulose cálcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma acácia, goma xantano, citrato de sódio, silicatos 25 complexos, carbonato de cálcio, glicina, dextrina, sacarose, sorbitol, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, talco, amidos secos e açúcar em pó. Os agentes de modificação de superfície preferidos incluem agentes de modificação de superfície não-iônicos e aniônicos. Exemplos representativos de agentes de modificação de superfície

incluem, mas não estão limitados a, poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetoestearílico, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de alumínio e magnésio, e trietanolamina. As formulações orais aqui podem utilizar formulações de liberação no tempo ou com atraso padrão para alterar a adsorção do(s) composto(s) ativo(s). A formulação oral pode também consistir de administração do ingrediente ativo em água ou um suco de frutas, contendo solubilizantes ou emulsificantes apropriados, conforme necessário.

10 Em alguns casos, pode ser desejável se administrar as formas de cristal diretamente nas vias aéreas na forma de um aerossol.

As formas de cristal da presente invenção podem também ser administradas parenteralmente ou intraperitonealmente. As soluções ou suspensões destes compostos ativos como uma base livre ou sal farmacêuticamente aceitável podem ser preparadas em água adequadamente misturadas com um tensoativo, tal como hidroxipropilcelulose. As dispersões podem também ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e misturas destes em óleos. Sob condições ordinárias de armazenagem e uso, estas preparações contêm um conservante para inibir o crescimento de microorganismos.

20 As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis ou pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões aquosas estéreis. Em todos os casos, a forma deve ser estéril e deve ser fluida até a extensão que facilidade de remoção com seringa exista. Elas devem ser estáveis sob as condições de fabricação e armazenagem e devem ser preservadas contra a ação contaminante de microorganismos, tais como bactérias e fungos. O carreador pode ser um solvente ou um meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (e.g., glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido),

misturas adequadas, e óleos vegetais.

Para os propósitos desta descrição, as administrações transdérmicas são entendidas para incluírem todas as administrações através das quais a superfície do corpo e dos revestimentos internos de passagens incluindo tecidos epiteliais e tecidos mucosais. Tais administrações podem ser realizadas usando os presentes compostos, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em loções, cremes, espumas, emplastros, suspensões, soluções, e supositórios (retais e vaginais).

A administração transdérmica pode ser realizada através do uso de um emplastro transdérmico contendo o composto ativo e um carreador que é inerte ao composto ativo, é não-tóxico à pele, e permite a liberação do agente para a absorção sistêmica na corrente sanguínea através da pele. O carreador pode ter qualquer número de formas, tais como cremes e ungüentos, pastas, géis, e dispositivos oclusivos. Os cremes e ungüentos podem ser líquidos viscosos ou emulsões semi-sólidas do tipo óleo-em-água ou água-em-óleo. As pastas compostas de pós absorvíveis dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente ativo podem também ser adequadas. Uma variedade de dispositivos oclusivos podem ser usados para liberar o ingrediente ativo na corrente sanguínea, tais como uma membrana semi-permeável cobrindo um reservatório contendo o ingrediente ativo com ou sem um carreador, ou uma matriz contendo o ingrediente ativo. Outros dispositivos são conhecidos na literatura.

As formulações de supositório podem ser feitas a partir de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão do supositório, e glicerina. As bases de supositório solúveis em água, tais como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, podem também ser usadas.

De forma que a presente invenção descrita aqui possa ser mais eficientemente entendida, exemplos são fornecidos aqui. Deve ser entendido

que estes exemplos são para propósitos ilustrativos e não devem ser construídos para limitar a presente invenção de forma alguma.

EXEMPLOS

Exemplo 1

5 **Preparação da Forma de Cristal Anidra**

2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol sólido (170 g, 0,627 mol) foi dissolvido em acetato de etila (3946 g, 23 volumes) a 75-80°C. A solução resultante foi tratada com carvão vegetal (17 g) a 75-80°C. O filtrado foi então concentrado em pressão atmosférica
10 até 7 volumes e à pasta foi adicionado heptano (793 g, 6 volumes), enquanto se mantinha a 75-80°C, então resfriado até 45-50°C, mantido por 0,5 h, então resfriado até 0-5°C, e mantido por 1 h. O sólido foi filtrado, seco a 55-65°C, 0,6-1,3 kPa, para produzir uma recuperação de 87% e uma pureza de 99,4%.

15 **Exemplo 2**

Preparação da Forma de Cristal Monoidratada

Um frasco multi-gargalo de 3 l com agitador, condensador, e sonda de temperatura foi carregado com 274 g de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol e 1375 ml de etanol pré-filtrado. A mistura foi
20 aquecida até 75-80°C para formar uma solução após 10 min. Água (688 ml) foi adicionada à solução durante o curso de 0,5 h a 75-80°C. A solução foi então resfriada até 50°C durante o curso de 0,5 h e subseqüentemente mantida a 50°C por outra 0,5 h (cristais começaram a aparecer em torno de 74°C). A suspensão resultante foi então resfriada até 0-5°C durante 0,5 h e mantida a 0-
25 5°C por 1 h. O sólido foi coletado por filtração e a torta lavada com 2 x 300 ml de etanol : água (2:1 v/v) pré-resfriado até 0-5°C. A torta lavada foi seca a 32-38°C, 2,6-3,3 kPa por 20 h para dar 281,8 g (96,11% de rendimento) do produto monoidratado final. O teor de água (KF) - 6,5%; TGA - 6,35% de água; DSC e XRPD consistente com monoidrato.

Exemplo 3

Conversão da forma anidra na monoidratada

Método de pH

2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol anidro (71 mg) foi adicionado a 2 ml de água e a mistura teve ajustado o pH para 10 com NaOH 1 N em cujo ponto a solução se tornou clara. Após 2 horas, a solução se tornou amarela clara e nebulosa. A solução foi centrifugada, o sobrenadante decantado e o precipitado seco com ar e então seco a vácuo. XRPD e TGA do produto eram consistentes com a forma monoidratada.

10 *Método de solvente/anti-solvente*

2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol anidro (cerca de 100 mg) foi dissolvido em 3 ml de etanol, após o que 4 ml de água foram vagarosamente adicionados até que uma solução se tornasse nebulosa. A solução foi centrifugada, o sobrenadante decantou, e o precipitado seco com ar e então seco com vácuo. XRPD e TGA do produto eram consistentes com a forma monoidratada.

Método de suspensão aquosa

2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol anidro (84 mg) foi suspenso em 4,2 ml de água e agitado à temperatura ambiente por 40 horas. A solução foi centrifugada, o sobrenadante decantado, e o precipitado seco por ar e então seco por vácuo. XRPD e TGA do produto eram consistentes com as formas monoidratada e anidra (teor de água de 2,4% por TGA).

Exemplo 4

25 Estudos de Estabilidade

Prazo curto

Os estudos de XRPD revelaram que a forma monoidratada era estável a 70°C por uma hora, mas parcialmente desidratada a 90°C após meia hora, e completamente desidratada a 90°C após uma hora.

Prazo médio

As amostras da forma monoidratada foram armazenadas à temperatura ambiente, 56°C e 70°C por uma semana. À temperatura ambiente, umidade foi mantida a 0% de UR. A umidade não foi controlada para as maiores temperaturas.

As amostras foram analisadas por XRPD e TGA. Aquelas amostras armazenadas à temperatura ambiente e 56°C não mostraram nenhuma desidratação óbvia após uma semana. A amostra a 70°C não mostraram nenhuma hidratação óbvia após 1 dia, mas após 4 dias, a amostra se tornou parcialmente desidratada. Após 7 dias, a amostra a 70°C foi principalmente desidratada.

Prazo médio

As amostras não-micronizadas das formas monoidratada e anidra foram armazenadas a 40°C/75%UR por três meses. A forma monoidratada foi também armazenada a 40°C sem controle de umidade. Durante os três meses, as amostras foram verificadas após duas semanas, um mês, dois meses, e três meses. SRPD e TGA revelaram que as formas monoidratada e anidra não se transformaram após três meses, e HPLC revelou que as amostras são quimicamente estáveis sob as condições de teste.

Em um estudo separado, XRPD revelou que as amostras micronizadas da forma anidra não se transformaram na forma monoidratada após a armazenagem a 25°C/60% de RU por três meses; contudo, as amostras micronizadas não se transformaram na forma monoidratada após um mês a 40°C/75% de UR. Em contraste, as amostras não-micronizadas da forma anidra armazenadas sob as mesmas condições (40°C/75% de UR) não mostraram qualquer transformação óbvia.

Exemplo 5**Aquisição de Dados de Difração em pó para raio X**

Os dados de raio X (e.g., ver Figura 1 e Tabela 1) foram

adquiridos usando um difrattômetro em pó para raio X (Scintag Inc., Cuertino, CA) tendo os seguintes parâmetros: voltagem de 45 kV, corrente de 40,0 mA, potência de 1,80 kW, faixa de varredura (2θ) de 3 a 40°C, tamanho da etapa de varredura de 0,02°, tempo de varredura total de 22,6 minutos.

Exemplo 6

Aquisição de Dados de Calorimetria de Varredura Diferencial

Os dados de calorimetria de varredura diferencial (ver Figuras 2 e 3) foram coletados usando um DSC (Perkin Elmer, Norwalk, CT) sob os seguintes parâmetros: 20 ml/min de gás de purga (N_2), faixa de varredura de 25 a 300°C, taxa de varredura de 10°C/min.

Exemplo 7

Aquisição de Dados de Análise Termogravimétrica

Os dados de análise termogravimétrica (ver fig. 4 e 5) foram coletados usando um instrumento de TGA (Perkin Elmer, Norwalk, CT) sob os seguintes parâmetros: 20 ml/min de gás de epurga (N_2); faixa de varredura de 25 a 300°C, taxa de varredura de 10°C/min.

Exemplo 8

Aquisição de Dados de Sorção de Vapor Dinâmica

A Sorção de Vapor Dinâmica (Allentown, PA) foi usada para medir a higroscopicidade das formas anidra e monoidratada da presente invenção (ver Figuras 6 e 7). As condições da etapa foram três horas cada em 0, 30, 52,5, 75 e 90% de UR, dois ciclos completos.

Exemplo 9

Preparação de uma Formulação Farmacêutica e de uma Composição contendo as forma de cristal anidra da invenção (dose unitária de 75 mg/tablete)

A formulação farmacêutica foi preparada pelas etapas 1-7 do seguinte procedimento utilizando as percentagens em peso (% em peso) dos

ingredientes mostrados na tabela abaixo. Os tabletes foram preparados pelas etapas 8-10 do seguinte procedimento. Cada tablete continha as quantidades de dose unitária mostradas na tabela abaixo.

1. Uma solução aquosa de polivinilpirrolidona (povidona K25) e lauril sulfato de sódio em água purificada foi preparada.

2. A forma de cristal anidra de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol foi misturada com uma porção de manitol (Pearlitol 200SD), e então a mistura foi passada através de uma tela apropriada e colocada em um vaso de mistura com alto cisalhamento.

3. O restante do manitol, celulose microcristalina (Avicel pH 113), e croscarmelose sódio foi passado através de uma tela apropriada para o vaso de mistura e misturado.

4. A mistura da etapa 3 foi granulada usando a solução da Etapa 1, e foi seguida com água purificada adicional, se necessário.

5. A granulação da Etapa 4 foi seca e passada através de uma tela apropriada.

6. O estearato de magnésio foi passado através de uma tela apropriada.

7. O estearato de magnésio foi pré-misturado com uma porção igual da mistura na Etapa 5, e então a pré-mistura foi adicionada ao restante do material da Etapa 5 e misturada em um misturador.

8. A mistura final da Etapa 7 foi comprimida em tabletes usando uma prensa de tabletes adequada.

9. Uma solução com 7,5% de sólidos de Opaglos 2 foi preparada.

10. Uma quantidade suficiente da solução de revestimento foi aplicada nos tabletes para fornecer um aumento de 2,0% p/p em peso de tablete seco.

Composição da Formulação Farmacêutica e Tablete

Ingrediente	%p/p na batelada da formulação farmacêutica	dose unitária (mg/tablete)
Forma de cristal anidra de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol	25,0	75,0
Manitol (Pearlitol 200SD) ^a	51,5	154,5
Celulose Microcristalina (Avicel PH 113)	15,0	45,0
Croscarmellose Sódio	4,0	12,0
Polivinilpirrolidona (Povidone K25)	2,0	6,0
Lauril Sulfato de Sódio	2,0	6,0
Estearato de Magnésio	0,5	1,5
Água Purificada ^b	---	---
Total	100,0 %	300,0
Revestimento de filme	3,0	9,0
Opaglos 2, verde 97W11753		

a. Se a amostra for diferente de 100%, ajustar a quantidade de entrada contra manitol.

b. Usado no processo, mas não aparece no produto de tablete final.

Exemplo 10

Preparação de uma Formulação Farmacêutica e de uma Composição contendo a forma de cristal anidra da invenção (dose unitária de 25 mg/tablete)

A formulação farmacêutica foi preparada pelas etapas 1-7 do procedimento do Exemplo 9, utilizando as percentagens em peso (% em peso) dos ingredientes mostrados na tabela abaixo. Os tabletes foram preparados pelas etapas 8-10 do procedimento do Exemplo 9. Cada tablete continha as quantidades de dose unitária mostradas na tabela abaixo.

Composição do Tablete

Ingrediente	%p/p na batelada da formulação farmacêutica	dose unitária (mg/tablete)
Forma de cristal anidra de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol	25,0	25,0
Manitol (Pearlitol 200SD) ^a	51,5	51,5
Celulose Microcristalina (Avicel PH 113)	15,0	15,0
Croscarmellose Sódio	4,0	4,0
Polivinilpirrolidona (Povidone K25)	2,0	2,0
Lauril Sulfato de Sódio	2,0	2,0
Estearato de Magnésio	0,5	0,5
Água Purificada ^b	---	---
Total	100,0 %	100,0
Revestimento de filme	3,0	3,0
Opaglos 2, verde 97W11753		

a. Se a amostra for diferente de 100%, ajustar a quantidade de entrada contra manitol.

b. Usado no processo, mas não aparece no produto de tablete final.

Exemplo 11

Preparação de uma Formulação Farmacêutica e de uma Composição contendo a forma de cristal anidra da invenção (dose unitária de 5 mg/tablete)

- 5 A formulação farmacêutica foi preparada pelas etapas 1-7 do procedimento do Exemplo 9, utilizando as percentagens em peso (% em peso) dos ingredientes mostrados na tabela abaixo. Os tabletes foram preparados pelas etapas 8-10 do procedimento do Exemplo 9. Cada tablete continha as quantidades de dose unitária mostradas na tabela abaixo.

10 **Composição do Tablete**

Ingrediente	%p/p na batelada da formulação farmacêutica	dose unitária (mg/tablete)
Forma de cristal anidra de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol	5,0	5,0
Manitol (Pearlitol 200SD) ^a	71,5	71,5
Celulose Microcristalina (Avicel PH 113)	15,0	15,0
Croscarmelose Sódio	4,0	4,0
Polivinilpirrolidona (Povidone K25)	2,0	2,0
Lauril Sulfato de Sódio	2,0	2,0
Estearato de Magnésio	0,5	0,5
Água Purificada ^b	---	---
Total	100,0 %	300,0
Revestimento de filme	3,0	3,0
Opaglos 2, verde		
97W11753		

a. Se a amostra for diferente de 100%, ajustar a quantidade de entrada contra manitol.

b. Usado no processo, mas não aparece no produto de tablete final.

Exemplo 12

Preparação de uma Formulação Farmacêutica e de uma Composição contendo a forma de cristal anidra da invenção (dose unitária de 150 mg/tablete)

- 15 A formulação farmacêutica foi preparada pelas etapas 1-7 do procedimento do Exemplo 9, utilizando as percentagens em peso (% em peso) dos ingredientes mostrados na tabela abaixo. Os tabletes foram preparados pelas etapas 8-10 do procedimento do Exemplo 9. Cada tablete continha as quantidades de dose unitária mostradas na tabela abaixo.

Composição do Tablete

Ingrediente	%p/p na batelada da formulação farmacêutica	dose unitária (mg/tablete)
Forma de cristal anidra de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol	25,0	150,0
Manitol (Pearlitol 200SD) ^a	51,5	309,0
Celulose Microcristalina (Avicel PH 113)	15,0	90,0
Croscarmellose Sódio	4,0	24,0
Polivinilpirrolidona (Povidone K25)	2,0	12,0
Lauril Sulfato de Sódio	2,0	12,0
Estearato de Magnésio	0,5	3,0
Água Purificada ^b	---	---
Total	100,0 %	600,0
Revestimento de filme Opaglos 2, verde 97W11753	3,0	18,0

a. Se a amostra for diferente de 100%, ajustar a quantidade de entrada contra manitol.

b. Usado no processo, mas não aparece no produto de tablete final.

Exemplo 13

Preparação de uma Formulação Farmacêutica e de uma Composição contendo a forma de cristal anidra da invenção (dose unitária de 75 mg/tablete)

A formulação farmacêutica e o tablete foram preparados como descrito no procedimento do Exemplo 9, com a exceção de que Opadry AMB, amarelo, foi substituído por Opaglos 2, verde.

Exemplo 14

Preparação de uma Formulação Farmacêutica e de uma Composição contendo a forma de cristal anidra da invenção (dose unitária de 25 mg/tablete)

A formulação farmacêutica e o tablete foram preparados como descrito no procedimento do Exemplo 10, com a exceção de que Opadry AMB, amarelo, foi substituído por Opaglos 2, verde.

Exemplo 15

Preparação de uma Formulação Farmacêutica e de uma Composição contendo a forma de cristal anidra da invenção (dose unitária de 150 mg/tablete)

A formulação farmacêutica e o tablete foram preparados como

descrito no procedimento do Exemplo 12, com a exceção de que Opadry AMB, amarelo, foi substituído por Opaglos 2, verde.

Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido Provisório U.S. No. de Série 60/659.459, depositado em 08 de março de 2005, cuja descrição é incorporada aqui como referência.

Várias modificações da presente invenção, em adição àquelas descritas aqui, vão ser aparentes para aqueles versados na técnica a partir da descrição acima. Tais modificações são também voltadas para ficarem dentro do escopo das reivindicações em anexo. Cada referência citada no presente pedido, incluindo patentes, pedidos publicados, e artigos de jornal, é incorporada aqui como referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é monodrato de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol.

5 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$ e cerca de $12,2^\circ$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$ e cerca de $15,2^\circ$.

10 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$, cerca de $12,2^\circ$, cerca de $15,2^\circ$ e cerca de $24,3^\circ$.

15 5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$, cerca de $12,2^\circ$, cerca de $15,2^\circ$, cerca de $24,3^\circ$, cerca de $25,4^\circ$ e cerca de $28,0^\circ$.

20 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de o monodrato que tem um padrão de difração em pó para raio X substancialmente como mostrado na Figura 1 (superior).

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o monodrato tem um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma de desidratação.

25 8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma de desidratação tendo um início em cerca de 95°C a cerca de 120°C .

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado

pelo fato de o monidrato ter um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma de desidratação tendo um início em cerca de 95 a cerca de 120°C e uma endoterma de fusão tendo um início em cerca de 250°C.

5 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de o monidrato ter um traço de calorimetria de varredura diferencial substancialmente como mostrado na Figura 2.

10 11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de o monidrato ter um perfil de análise termogravimétrica mostrando de cerca de 5 a cerca de 7% em peso de perda em de cerca de 60 a cerca de 150°C.

15 12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 11, caracterizado pelo fato de o monidrato ter um perfil de análise termogravimétrica mostrando de cerca de 5,9 a cerca de 6,4% em peso de perda em de cerca de 60 a cerca de 150°C.

 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de o monidrato ter um perfil de análise termogravimétrica substancialmente como mostrado na Figura 3.

20 14. Composto, caracterizado pelo fato de ser da forma de cristal anidra de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol tendo um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de 8,2°, cerca de 10,3°, e cerca de 14,6°.

25 15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de a forma de cristal ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de 8,2°, cerca de 10,3°, cerca de 14,6°, cerca de 15,1° e cerca de 16,3°.

 16. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de a forma de cristal ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de 8,2°, cerca de 10,3°,

cerca de 14,6°, cerca de 15,1°, cerca de 16,3°, cerca de 22,3°, cerca de 24,8° e cerca de 26,7°.

17. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a forma de cristal tem um padrão de difração em pó para raio X substancialmente como mostrado na Figura 1 (inferior).

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 17, caracterizada pelo fato de a forma de cristal ter um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma de fusão tendo um início em cerca 250°C.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 18, caracterizado pelo fato de a forma de cristal ter um traço de calorimetria de varredura diferencial substancialmente como mostrado na Figura 4.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 19, caracterizado pelo fato de a forma de cristal ter um perfil de análise termogravimétrica mostrando menos que cerca de 1% em peso de perda em de cerca de 60 a cerca de 150°C.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 20, caracterizado pelo fato de a forma de cristal ter um perfil de análise termogravimétrica substancialmente como mostrado na Figura 5.

22. Composição, caracterizada pelo fato de compreender o monoidrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou a forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21.

23. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o dito monoidrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 50% em peso da dita composição.

24. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o monoidrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 80% em peso da dita composição.

25. Composição de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que o monodrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 90% em peso da dita composição.

5 26. Composição de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o monodrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 95% em peso da dita composição.

27. Composição de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que o monodrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 98% em peso da dita composição.

10 28. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o monodrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 99% em peso da dita composição.

29. Composição de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que a forma de cristal constitui:

15 pelo menos cerca de 99,5%, ou
 pelo menos cerca de 99,6%, ou
 pelo menos cerca de 99,7%, ou
 pelo menos cerca de 99,8%, ou
 pelo menos cerca de 99,9%,
20 em peso da dita composição.

30. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende o monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou a forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

25 31. Processo para preparar monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que compreende a precipitação da dita forma de monodrato de uma solução compreendendo água.

32. Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado

pelo fato de que a dita solução também compreende um álcool.

33. Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o dito álcool compreende etanol.

5 34. Processo de acordo com a reivindicação 32 ou 33, caracterizado pelo fato de que a relação em peso de álcool para água é de cerca de 1:1 a cerca de 3:1.

35. Processo de acordo com a reivindicação 32 ou 33, caracterizado pelo fato de que a relação em peso de álcool para água é cerca de 2:1.

10 36. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 35, caracterizado pelo fato de que a dita precipitação é induzida pelo resfriamento da dita solução, adição de anti-solvente à dita solução, ou alteração do pH da dita solução.

15 37. Processo para preparar a forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de que compreende a precipitação da dita forma de cristal a partir de uma solução anidra.

38. Processo de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a dita solução anidra compreende acetato de etila.

20 39. Processo de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a dita solução também compreende um hidrocarboneto.

40. Processo de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o dito hidrocarboneto é heptano.

25 41. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizado pelo fato de que a dita precipitação é induzida por resfriamento da dita solução ou adição de anti-solvente à dita solução.

42. Composto, caracterizado pelo fato de ser preparado ou obtenível pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 31 a 41.

43. Método de modulação de um receptor de estrogênio, caracterizado pelo fato de que compreende contactar o dito receptor com o monoidrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou com a forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21.

5 44. Método para tratamento de doenças, tais como prostatite, cistite intersticial, doença de intestino inflamatória, doença de Crohn, proctite ulcerativa, colite, hipertrofia prostática, leiomiomas uterinos, câncer de mama, câncer endometrial, síndrome de ovário policístico, pólipos endometriais, endometriose, doença de mama benigna, adenomiose, câncer de
10 ovário, melanoma, câncer de próstata, câncer de cólon, glioma, astioblastomia, estados de doença induzidos por radicais livres, atrofia vaginal ou vulvar, vaginite atrófica, secura vaginal, pruritus, dispareunia, disuria, urinação freqüente, incontinência urinária, infecções do trato urinário, sintomas vasomotores, artrite, intumescimento ou erosão das juntas, dano de
15 juntas secundário para procedimentos artroscópicos ou cirúrgicos, psoríase, dermatite, isquemia, dano de reperfusão, asma, pleurisia, esclerose múltipla, eritematose de lupus sistêmico, uveíte, sepsis, choque hemorrágico, ou diabetes tipo II, em um mamífero em sua necessidade, caracterizado pelo fato de que compreende o fornecimento ao mamífero de uma quantidade
20 terapeuticamente eficaz do monoidrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou da forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21.

25 45. Método para diminuição de taxas de colesterol, triglicerídeos, Lp(a), ou dos níveis de LDL; inibição ou tratamento de doenças, tais como, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, doença cardiovascular, aterosclerose, hipertensão, doença vascular periférica, restenose ou vasospasmo; ou inibição de dano de parede vascular contra eventos celulares que levam ao dano vascular mediado imune em um mamífero em sua necessidade, caracterizado pelo fato de que compreende o

fornecimento ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz do monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou da forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21.

5 46. Método de fornecimento de melhora de cognição ou neuroproteção; ou inibição ou tratamento de doenças tais como, demências senis, Mal de Alzheimer, declínio cognitivo, derrame, ansiedade, ou distúrbios neurodegenerativos em um mamífero em sua necessidade, caracterizado pelo fato de que compreende o fornecimento ao mamífero de uma quantidade eficaz do monodrato como definido em qualquer uma das
10 reivindicações 1 a 13 ou da forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21.

47. Método de inibição da concepção em um mamífero em sua necessidade, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer ao dito mamífero uma quantidade efetiva do monodrato como definido em qualquer
15 uma das reivindicações 1 a 13 ou da forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21.

48. Composto, caracterizado pelo fato de ser do monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de uma forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, para
20 uso como um medicamento.

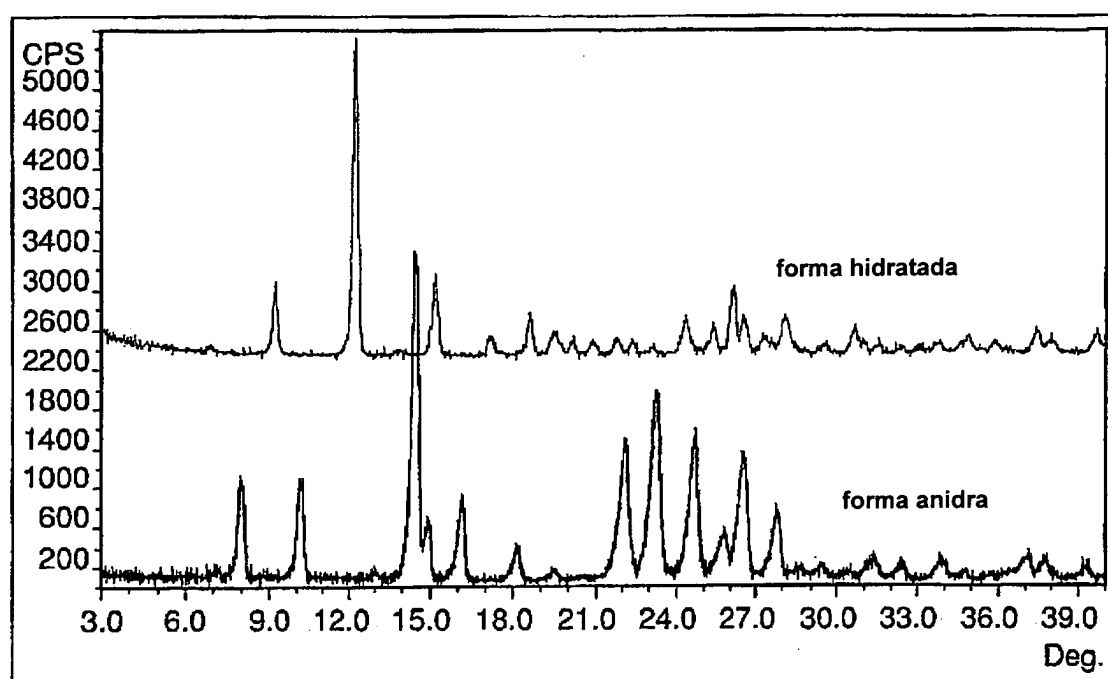
49. Uso de um monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de uma forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, tais como
25 prostatite, cistite intersticial, doença de intestino inflamatória, doença de Crohn, proctite ulcerativa, colite, hipertrofia prostática, leiomiomas uterinos, câncer de mama, câncer endometrial, síndrome de ovário policístico, pólipos endometriais, endometriose, doença de mama benigna, adenomiose, câncer de ovário, melanoma, câncer de próstata, câncer de cólon, glioma,

astioblastomia, estados de doença induzidos por radicais livres, atrofia vaginal ou vulvar, vaginite atrófica, secura vaginal, pruritus, dispareunia, disuria, urinação freqüente, incontinência urinária, infecções do trato urinário, sintomas vasomotores, artrite, intumescimento ou erosão das juntas, dano de
 5 juntas secundário para procedimentos artroscópicos ou cirúrgicos, psoríase, dermatite, isquemia, dano de reperfusão, asma, pleurisia, esclerose múltipla, eritematose de lupus sistêmico, uveíte, sepsis, choque hemorrágico, ou diabetes tipo II, em um mamífero em sua necessidade.

10 50. Uso de um monoidrato como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de uma forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a diminuição de colesterol, triglicerídeos, Lp(a), ou dos níveis de LDL; inibição ou tratamento de doenças, tais como, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, doença cardiovascular, aterosclerose, hipertensão, doença vascular
 15 periférica, restenose ou vasospasmo; ou inibição de dano de parede vascular contra eventos celulares que levam ao dano vascular mediado imune em um mamífero em sua necessidade.

20 51. Uso de um monoidrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de uma forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a provisão de melhora cognitiva ou neuroproteção; ou o inibição ou tratamento de doenças tais como, demências senis, Mal de Alzheimer, declínio cognitivo, derrame, ansiedade, ou distúrbios degenerativos em um mamífero em sua necessidade.

25 52. Uso de um monoidrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de uma forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a inibição de concepção em um mamífero em sua necessidade.

**FIGURA 1**

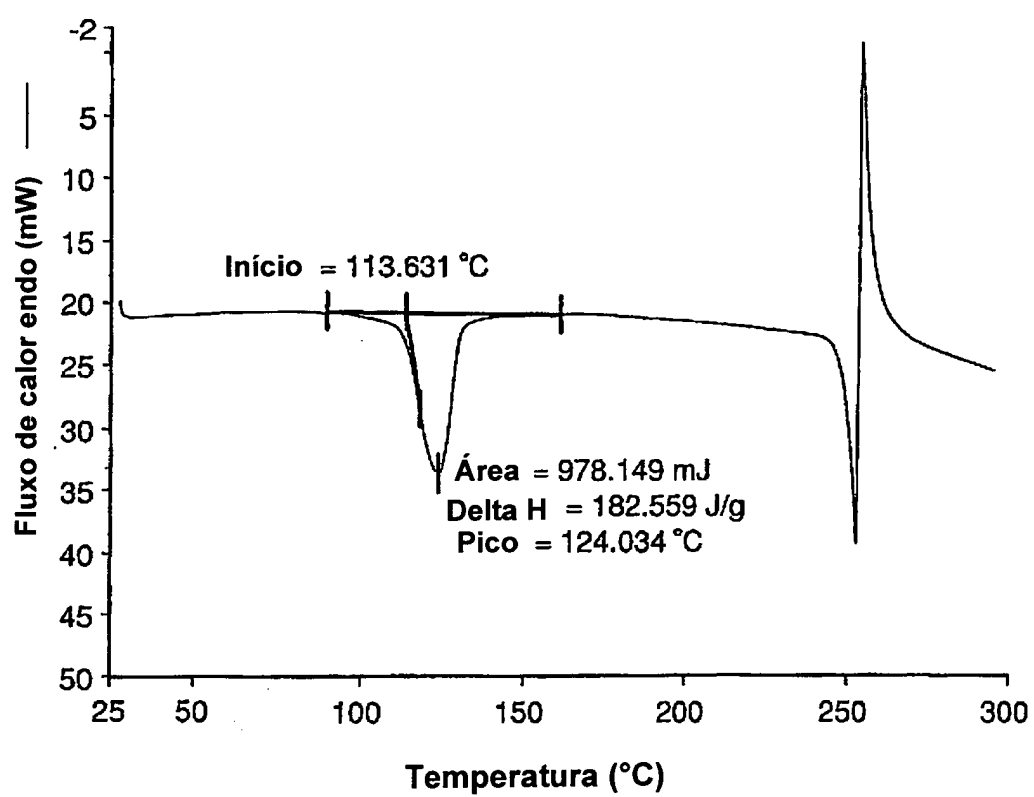


FIGURA 2

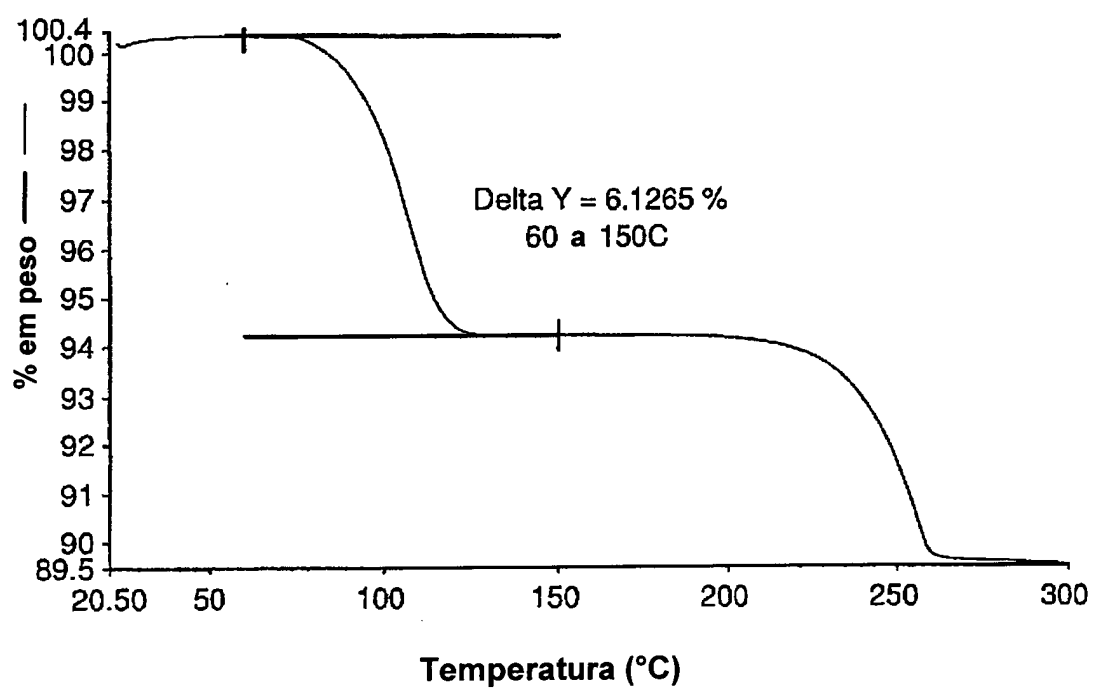


FIGURA 3

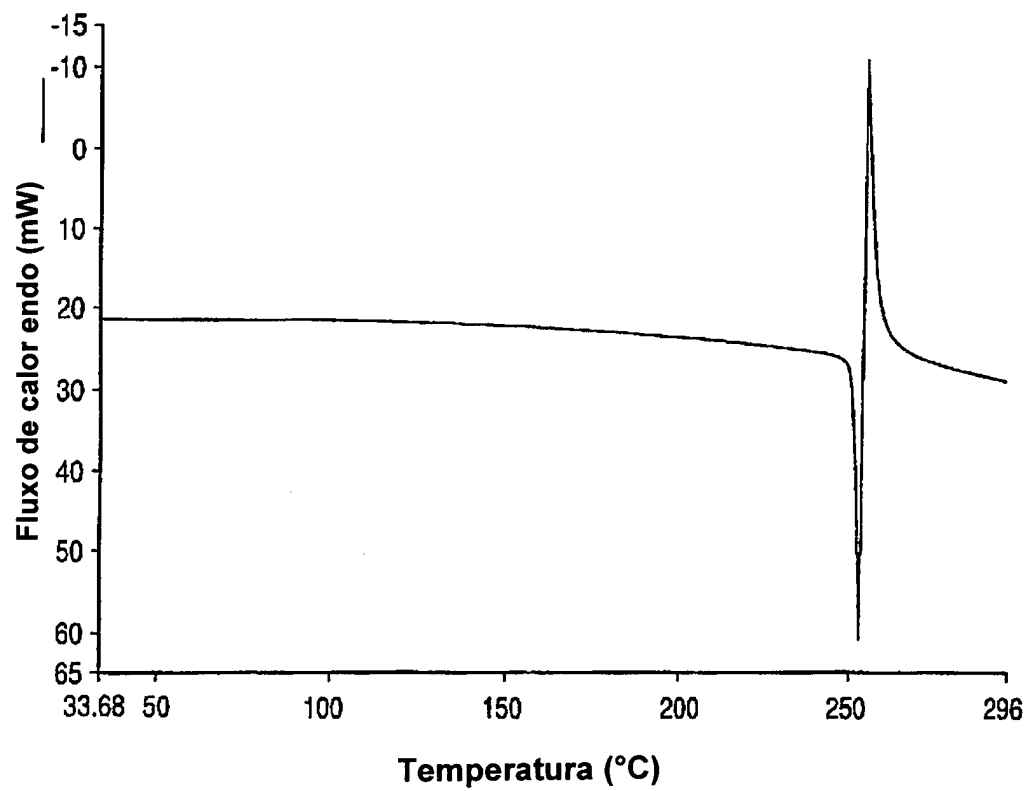


FIGURA 4

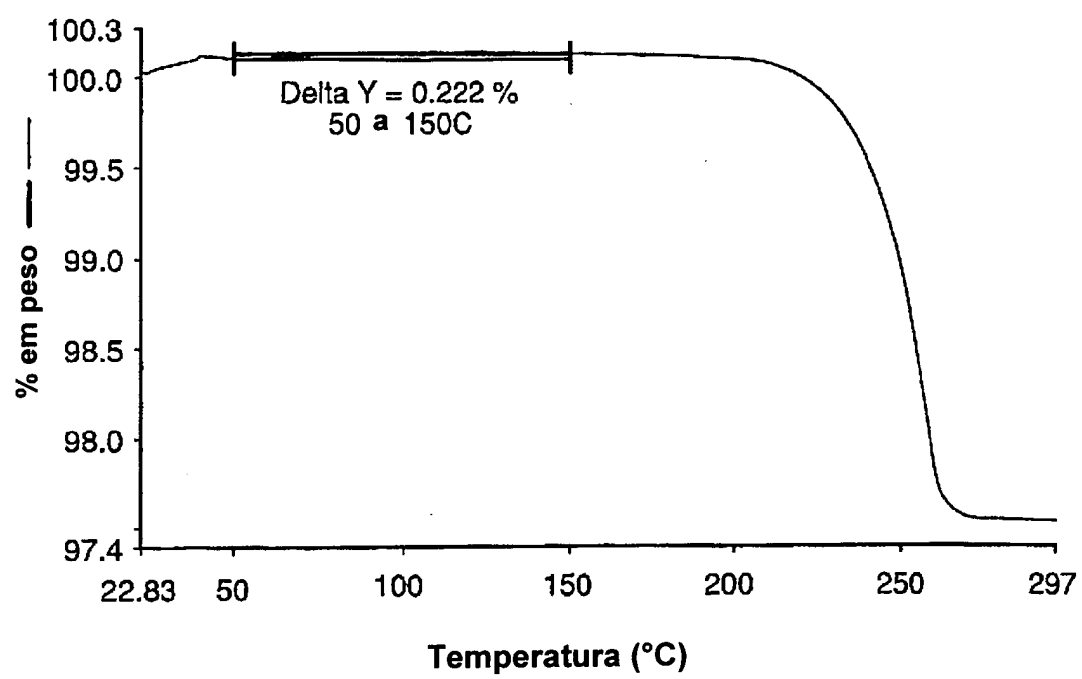


FIGURA 5

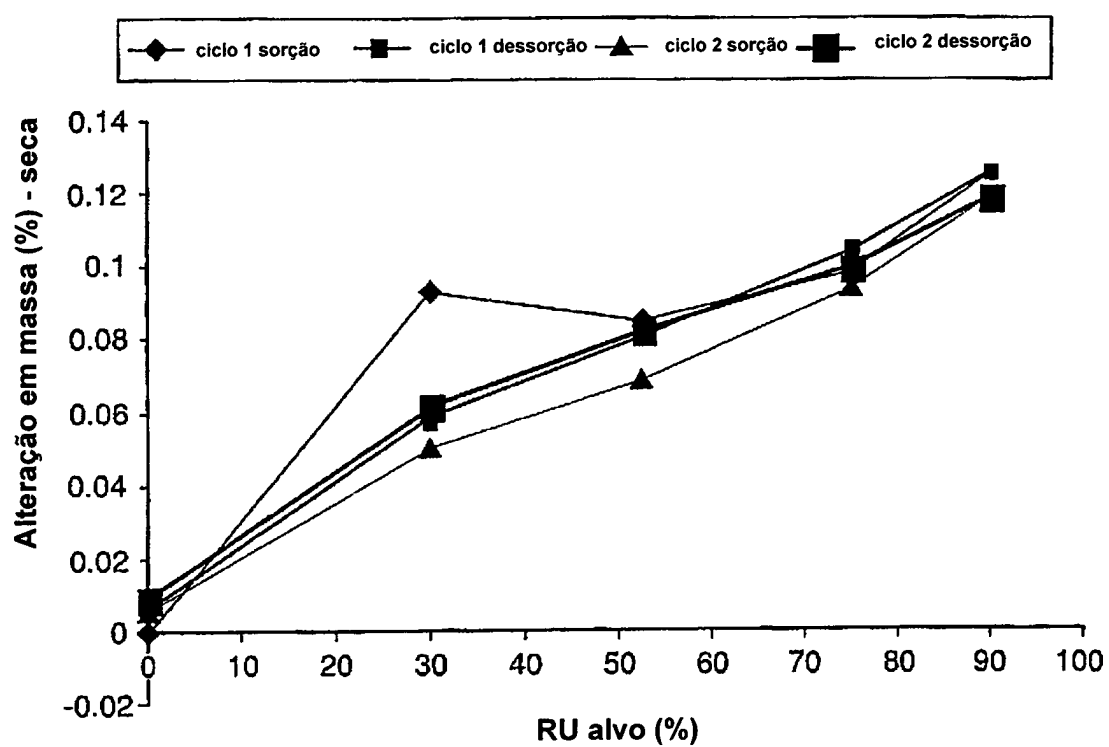


FIGURA 6

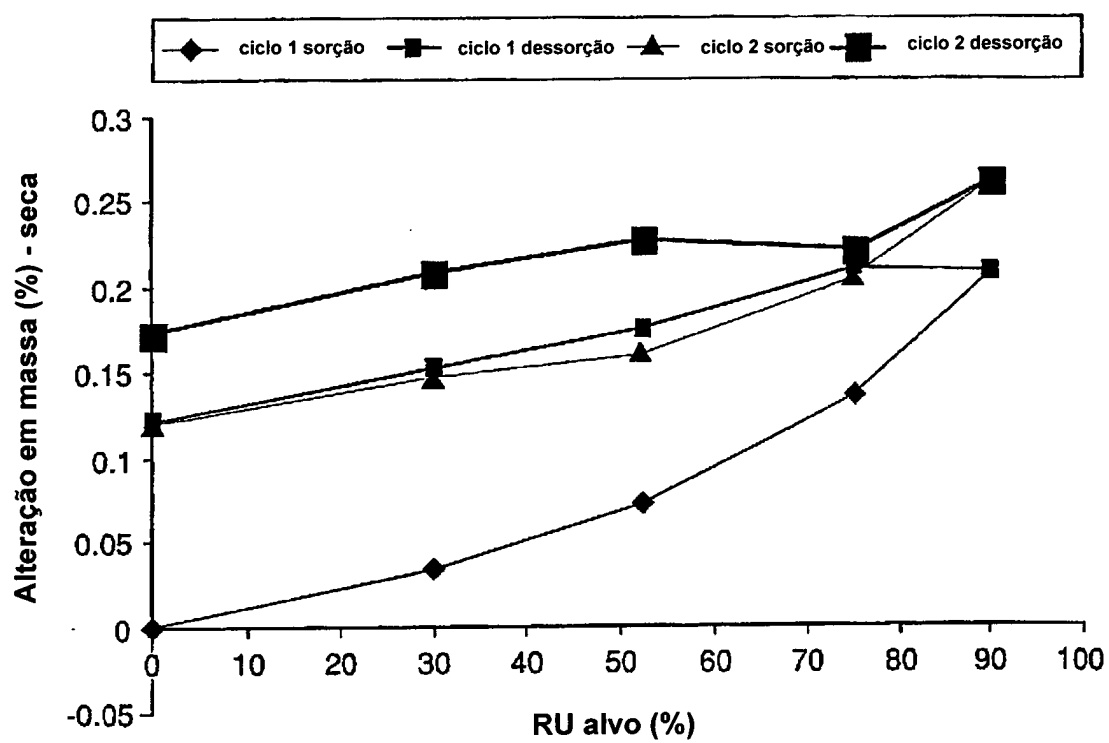


FIGURA 7

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, PROCESSOS PARA PREPARAR
MONOIDRATO E A FORMA DE CRISTAL, MÉTODOS DE
MODULAÇÃO DE UM RECEPTOR DE ESTROGÊNIO, PARA
5 TRATAMENTO DE DOENÇAS, PARA DIMINUIÇÃO DE TAXAS;
INIBIÇÃO OU TRATAMENTO DE DOENÇAS; OU INIBIÇÃO DE DANO
DE PAREDE VASCULAR, DE FORNECIMENTO DE MELHORA DE
COGNIÇÃO OU NEUROPROTEÇÃO, E DE INIBIÇÃO DA
CONCEPÇÃO EM UM MAMÍFERO, E, USO DE UM MONOIDRATO OU
10 DE UMA FORMA DE CRISTAL”

A invenção refere-se a formas de cristal monoidratada e anidra de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol, um modulador de receptor de estrogênio útil no tratamento de, por exemplo, doenças relacionadas com níveis anormais de estrogênio.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, PROCESSOS PARA PREPARAR MONOIDRATO E A FORMA DE CRISTAL, E, USO DE UM MONOIDRATO OU DE UMA FORMA DE CRISTAL”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção é voltada para formas de cristal de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol, um modulador de receptor de estrogênio útil no tratamento de, por exemplo, doenças relacionadas com níveis anormais de estrogênio.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 Os efeitos pleiotrópicos de estrogênios em tecidos de mamíferos foram bem documentados, e é agora apreciado que os estrogênios afetam muitos sistemas de órgãos Os estrogênios podem exercer efeitos em tecidos de várias formas, e o mecanismo mais bem caracterizado de ação em sua interação com receptores de estrogênio, levando a alterações na

15 transcrição genética. Os receptores de estrogênio são fatores de transcrição ativados por ligando e pertencem à superfamília de receptor de hormônio nuclear. Outros membros desta família incluem a progesterona, androgênio, glucocorticóide e receptores de mineralocorticóide. No ligando de ligação, estes receptores dimerizam e podem ativar a transcrição de gene pela ligação

20 direta a seqüências específicas em DNA (conhecido como elementos de resposta) ou pela interação com outros fatores de transcrição (tais como AP1), que, por sua vez, se ligam diretamente às seqüências de DNA específicas. Uma classe de proteínas "co-regulatórias" pode também interagir com o

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é monodrato de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol.

5 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$ e cerca de $12,2^\circ$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$ e cerca de $15,2^\circ$.

10 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$, cerca de $12,2^\circ$, cerca de $15,2^\circ$ e cerca de $24,3^\circ$.

15 5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de $9,2^\circ$, cerca de $12,2^\circ$, cerca de $15,2^\circ$, cerca de $24,3^\circ$, cerca de $25,4^\circ$ e cerca de $28,0^\circ$.

20 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de o monodrato que tem um padrão de difração em pó para raio X substancialmente como mostrado na Figura 1 (superior).

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o monodrato tem um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma de desidratação.

25 8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma de desidratação tendo um início em cerca de 95°C a cerca de 120°C .

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado

pelo fato de o monodrato ter um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma de desidratação tendo um início em cerca de 95 a cerca de 120°C e uma endoterma de fusão tendo um início em cerca de 250°C.

5 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um traço de calorimetria de varredura diferencial substancialmente como mostrado na Figura 2.

10 11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um perfil de análise termogravimétrica mostrando de cerca de 5 a cerca de 7% em peso de perda em de cerca de 60 a cerca de 150°C.

15 12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 11, caracterizado pelo fato de o monodrato ter um perfil de análise termogravimétrica mostrando de cerca de 5,9 a cerca de 6,4% em peso de perda em de cerca de 60 a cerca de 150°C.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de o monodrato ter um perfil de análise termogravimétrica substancialmente como mostrado na Figura 3.

20 14. Composto, caracterizado pelo fato de ser da forma de cristal anidra de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol tendo um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de 8,2°, cerca de 10,3°, e cerca de 14,6°.

25 15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de a forma de cristal ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de 8,2°, cerca de 10,3°, cerca de 14,6°, cerca de 15,1° e cerca de 16,3°.

16. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de a forma de cristal ter um padrão de difração em pó para raio X compreendendo picos, em termos de 2θ , em cerca de 8,2°, cerca de 10,3°,

cerca de 14,6°, cerca de 15,1°, cerca de 16,3°, cerca de 22,3°, cerca de 24,8° e cerca de 26,7°.

17. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a forma de cristal tem um padrão de difração em pó para raio X substancialmente como mostrado na Figura 1 (inferior).

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 17, caracterizada pelo fato de a forma de cristal ter um traço de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma de fusão tendo um início em cerca 250°C.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 18, caracterizado pelo fato de a forma de cristal ter um traço de calorimetria de varredura diferencial substancialmente como mostrado na Figura 4.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 19, caracterizado pelo fato de a forma de cristal ter um perfil de análise termogravimétrica mostrando menos que cerca de 1% em peso de perda em de cerca de 60 a cerca de 150°C.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 20, caracterizado pelo fato de a forma de cristal ter um perfil de análise termogravimétrica substancialmente como mostrado na Figura 5.

22. Composição, caracterizada pelo fato de compreender o monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou a forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21.

23. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o dito monodrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 50% em peso da dita composição.

24. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o monodrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 80% em peso da dita composição.

25. Composição de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que o monodrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 90% em peso da dita composição.

5 26. Composição de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o monodrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 95% em peso da dita composição.

27. Composição de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que o monodrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 98% em peso da dita composição.

10 28. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o monodrato ou de cristal constitui pelo menos cerca de 99% em peso da dita composição.

29. Composição de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que a forma de cristal constitui:

15 pelo menos cerca de 99,5%, ou
pelo menos cerca de 99,6%, ou
pelo menos cerca de 99,7%, ou
pelo menos cerca de 99,8%, ou
pelo menos cerca de 99,9%,
20 em peso da dita composição.

30. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende o monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou a forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

25 31. Processo para preparar monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que compreende a precipitação da dita forma de monodrato de uma solução compreendendo água.

32. Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado

pelo fato de que a dita solução também compreende um álcool.

33. Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o dito álcool compreende etanol.

34. Processo de acordo com a reivindicação 32 ou 33, caracterizado pelo fato de que a relação em peso de álcool para água é de cerca de 1:1 a cerca de 3:1.

35. Processo de acordo com a reivindicação 32 ou 33, caracterizado pelo fato de que a relação em peso de álcool para água é cerca de 2:1.

36. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 35, caracterizado pelo fato de que a dita precipitação é induzida pelo resfriamento da dita solução, adição de anti-solvente à dita solução, ou alteração do pH da dita solução.

37. Processo para preparar a forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de que compreende a precipitação da dita forma de cristal a partir de uma solução anidra.

38. Processo de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a dita solução anidra compreende acetato de etila.

39. Processo de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a dita solução também compreende um hidrocarboneto.

40. Processo de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o dito hidrocarboneto é heptano.

41. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizado pelo fato de que a dita precipitação é induzida por resfriamento da dita solução ou adição de anti-solvente à dita solução.

42. Composto, caracterizado pelo fato de ser preparado ou obténível pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 31 a 41.

43. Método de modulação de um receptor de estrogênio, caracterizado pelo fato de que compreende contactar o dito receptor com o monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou com a forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21.

5 44. Composto, caracterizado pelo fato de ser do monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de uma forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, para uso como um medicamento.

10 45. Uso de um monodrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de uma forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, tais como
15 prostatite, cistite intersticial, doença de intestino inflamatória, doença de Crohn, proctite ulcerativa, colite, hipertrofia prostática, leiomiomas uterinos, câncer de mama, câncer endometrial, síndrome de ovário policístico, pólipos endometriais, endometriose, doença de mama benigna, adenomiose, câncer de ovário, melanoma, câncer de próstata, câncer de cólon, glioma, astioblastomia, estados de doença induzidos por radicais livres, atrofia vaginal ou vulvar, vaginite atrófica, secura vaginal, pruritus, dispareunia, disuria,
20 urinação freqüente, incontinência urinária, infecções do trato urinário, sintomas vasomotores, artrite, intumescimento ou erosão das juntas, dano de juntas secundário para procedimentos artroscópicos ou cirúrgicos, psoríase, dermatite, isquemia, dano de reperfusão, asma, pleurisia, esclerose múltipla, eritematose de lupus sistêmico, uveíte, sepsis, choque hemorrágico, ou
25 diabetes tipo II, em um mamífero em sua necessidade.

 46. Uso de um monodrato como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de uma forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a diminuição de colesterol, triglicerídeos, Lp(a), ou dos níveis

de LDL; inibição ou tratamento de doenças, tais como, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, doença cardiovascular, aterosclerose, hipertensão, doença vascular periférica, restenose ou vasospasmo; ou inibição de dano de parede vascular contra eventos celulares que levam ao dano vascular mediado imune em um mamífero em sua necessidade.

47. Uso de um monoidrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de uma forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a provisão de melhora cognitiva ou neuroproteção; ou o inibição ou tratamento de doenças tais como, demências senis, Mal de Alzheimer, declínio cognitivo, derrame, ansiedade, ou distúrbios degenerativos em um mamífero em sua necessidade.

48. Uso de um monoidrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de uma forma de cristal como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a inibição de concepção em um mamífero em sua necessidade.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, PROCESSOS PARA PREPARAR MONOIDRATO E A FORMA DE CRISTAL, E, USO DE UM MONOIDRATO OU DE UMA FORMA DE CRISTAL”

- 5 A invenção refere-se a formas de cristal monoidratada e anidra de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol, um modulador de receptor de estrogênio útil no tratamento de, por exemplo, doenças relacionadas com níveis anormais de estrogênio.