



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

(11) PI 0713544-0 B1

(22) Data do Depósito: 21/06/2007

(45) Data de Concessão: 17/04/2018



* B R P I O 7 1 3 5 4 4 B 1 *

(54) Título: ESTRUTURA DE CRISTAL DE SOLVATO DE (S)-PROPILENO GLICOL DE FÓRMULA IA

(51) Int.Cl.: C07H 7/04; A61K 31/70; A61P 3/10

(30) Prioridade Unionista: 20/06/2007 US 11/765,481, 28/06/2006 US 60/817,118

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): JACK Z. GOUGOUTAS; HILDEGARD LOBINGER; SRIVIDYA RAMAKRISHNAN;
PRASHANT P. DESHPANDE; JEFFREY T. BIEN; CHIAJEN LAI; CHENCHI WANG; PETER RIEBEL;
JOHN ANTHONY GROSSO; ALEXANDRA A. NIRSCHL; JANAK SINGH; JOHN D. DIMARCO
(FALECIDO)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ESTRUTURA DE CRISTAL DE SOLVATO DE (S)-PROPILENO GLICOL DE FÓRMULA IA**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se às estruturas de cristal polimórficas de ácido livres de Inibidores de SGLT2, composições farmacêuticas destes, processo para preparar tais estruturas de cristal, e métodos de tratar distúrbios, tal como diabetes, a partir destes.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

10 Cerca de 100 milhões de pessoas mundialmente sofrem de diabetes tipo II (NIDDM) que é caracterizado por hiperglicemia devido à produção de glicose hepática excessiva e resistência à insulina periférica, as causas raiz para a qual por enquanto estão desconhecidas. Controle consistente de níveis de glicose de plasma em pacientes com diabetes pode compensar
15 o desenvolvimento de complicações diabéticas e fracasso da célula beta visto na doença avançada.

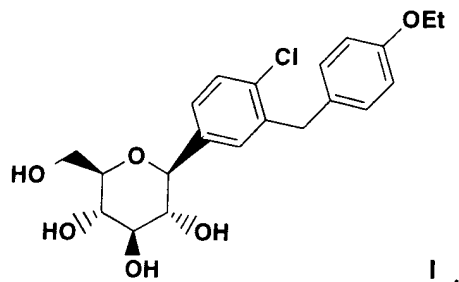
Glicose de plasma é normalmente filtrada no rim no glomérulo e ativamente reabsorvida no túbulo proximal. Noventa por cento da recaptação de glicose no rim ocorrem nas células epiteliais do segmento S1 precoce do
20 túbulo proximal cortical renal. SGLT2, uma proteína de 672 aminoácidos que contém 14 segmentos de abrangência de membrana que é expressa predominantemente no segmento S1 precoce dos túbulos proximais renais, é provável que seja o transportador principal responsável por esta re-captação. A especificidade de substrato, dependência de sódio, e localização de SGLT2
25 são consistentes com as propriedades do transportador de glicose dependente de sódio, de baixa afinidade, alta capacidade previamente caracterizado em túbulos proximais renais corticais humanos. Além disso, estudos de depleção híbridos implicam SGLT2 como o co-transportador de Na⁺/glicose predominante no segmento S1 do túbulo proximal, visto que virtualmente
30 todas as atividade do transporte de glicose dependente de Na codificado em mRNA do córtex renal de rato são inibidas por um oligonucleotídeo anti-

sentido específico para o SGLT2 de rato. Em seres humanos, mutações em SGLT2 foram associadas com formas familiares de glicosúria renal, fornecendo outra evidência do papel primário de SGLT2 na reabsorção de glicose renal. Em tais pacientes, morfologia renal e função renal é de outra maneira normal. Inibição de SGLT2 seria predita para reduzir os níveis de glicose de plasma por excreção de glicose realçada em pacientes diabéticos.

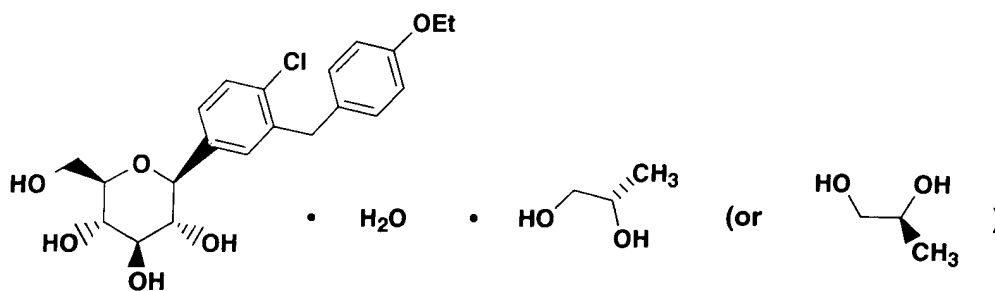
Inibição seletiva de SGLT2 em pacientes diabéticos poderia normalizar a glicose de plasma realçando-se a excreção de glicose na urina, desse modo melhorando a sensibilidade à insulina assim, e retardando o desenvolvimento de complicações diabéticas, na ausência de efeitos colaterais gastrointestinais significantes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

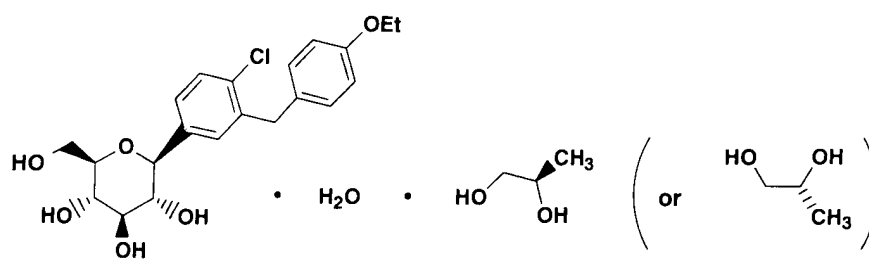
Um aspecto da invenção refere-se às estruturas de cristal de um composto da fórmula I



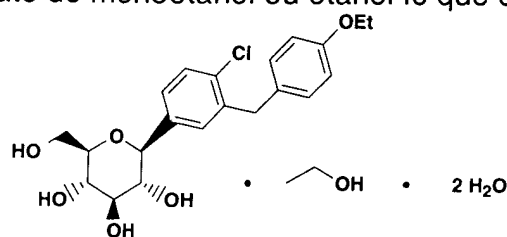
composições farmacêuticas que contêm estruturas cristalinas de composto I, incluindo a estrutura de ((S)-PG) de (S)-propileno glicol Ia que é a forma SC-3



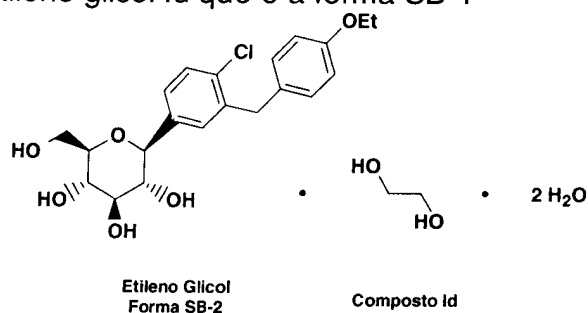
a estrutura de ((R)-PG) de (R)-propileno glicol Ib que é a forma SD-3



a estrutura de diidrato de monoetanol ou etanol Ic que é a forma SA-1

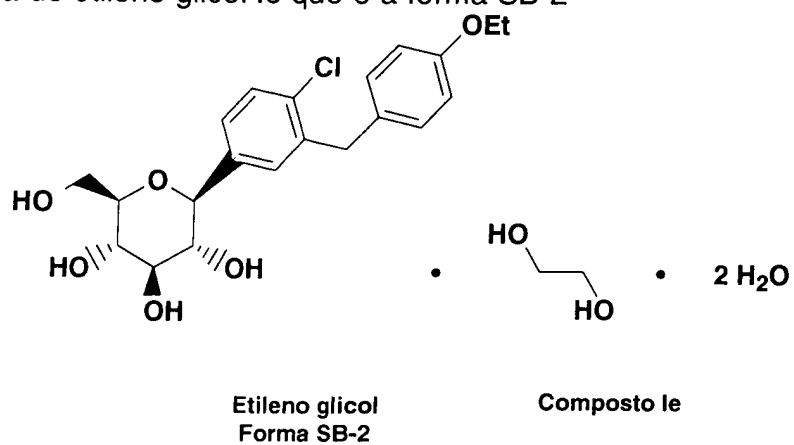


a estrutura de etileno glicol Id que é a forma SB-1



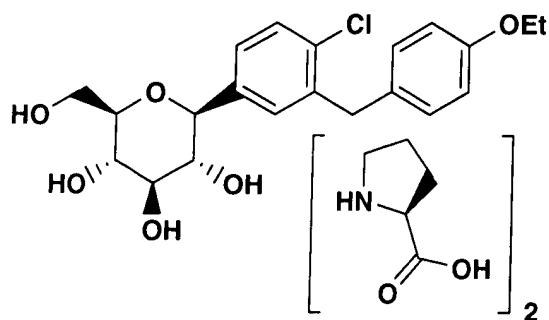
e

a estrutura de etileno glicol Ie que é a forma SB-2



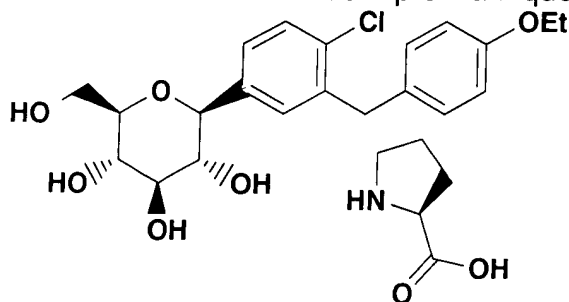
processos para preparar tais estruturas de cristal;

5 o complexo cristalino 1:2 com estrutura de L-prolina Ih que é a forma 3



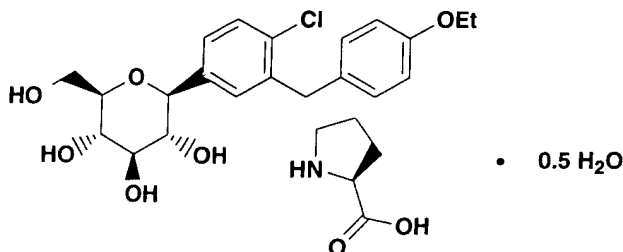
Composto lh

o complexo cristalino 1:1 com estrutura de L-prolina li que é a forma 6



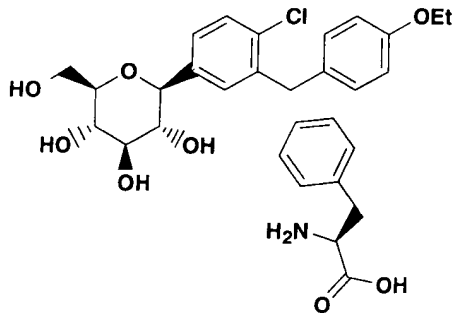
Composto li

o hemi-hidrato do complexo cristalino 1:1 com estrutura de L-prolina lj que é a forma H.5-2



Composto lj

o complexo cristalino 1:1 com estrutura de L-fenilalanina lk que é a forma 2



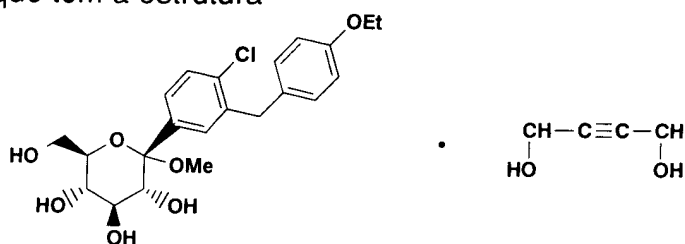
Composto lk

5 métodos de tratar diabetes e doenças relacionadas utilizando as estruturas

cristalinas do composto I, composto Ia, composto Ib, composto Ih, composto li, composto lj e composto lk, e composto II como definido aqui.

O composto de fórmula I na forma de um sólido não cristalino é descrito na Patente U.S. Nº 6.515.117, a descrição de qual em sua totalidade é incorporada aqui por referência.

Além disso, em outro aspecto da invenção, um cristalino de composto If que tem a estrutura

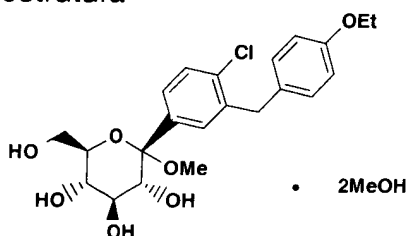


If ;

(também chamado o "solvato de 1,4-butina-diol" ou "solvato de butina-diol"); e

um processo para preparar tal estrutura de cristal e utilizar tal estrutura de cristal para preparar o composto cristalino Ia (S)-PG também são fornecidos.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, um composto cristalino Ig que tem a estrutura

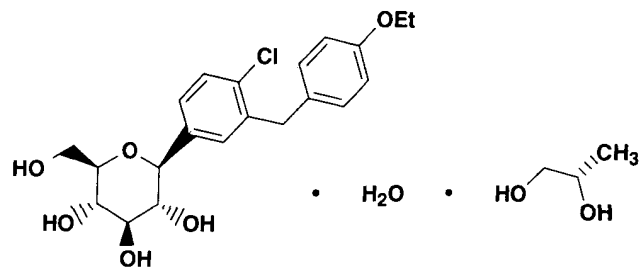


Ig

também chamado o "solvato de dimetanol", e um processo para preparar o solvato de dimetanol Ig e utilizar Ig para preparar o composto cristalino Ia (S)-PG também são fornecidos.

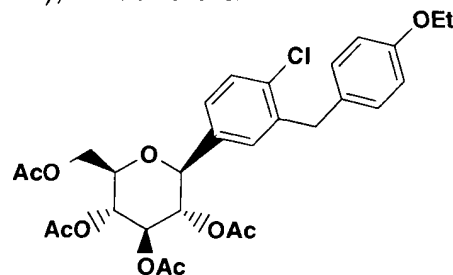
O solvato de dimetanol Ig e o solvato de 1,4-butina-diol If podem ser utilizados como intermediários na preparação de composto cristalino de fórmula I da invenção.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, um processo para a preparação do composto cristalino (S)-PG da estrutura Ia (forma SC-3) é fornecido



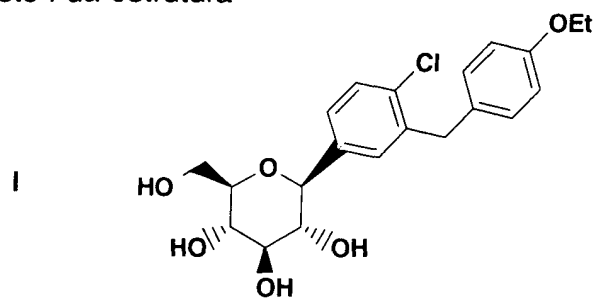
Composto Ia

que inclui as etapas de fornecer um composto A (preparado como descrito no pedido U.S. Série Nº 10/745.075 depositado em 23 de dezembro de 2003, Exemplos 17 a 20), da estrutura



Composto A

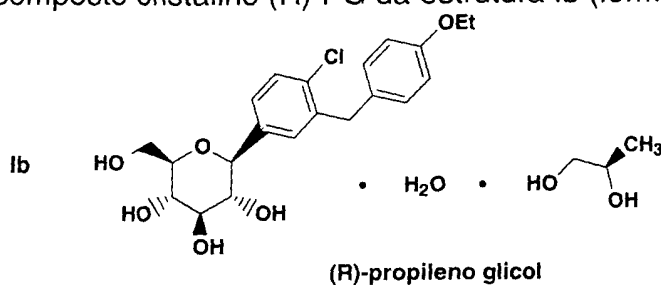
5 tratando o composto A com um solvente de álcool tal como metanol ou etanol, e base aquosa tal como hidróxido de sódio, e água, se necessário, sob uma atmosfera inerte, e temperatura elevada, se necessário, adicionando um ácido tal como ácido clorídrico para neutralizar a mistura reacional, para formar o composto I da estrutura



Composto I

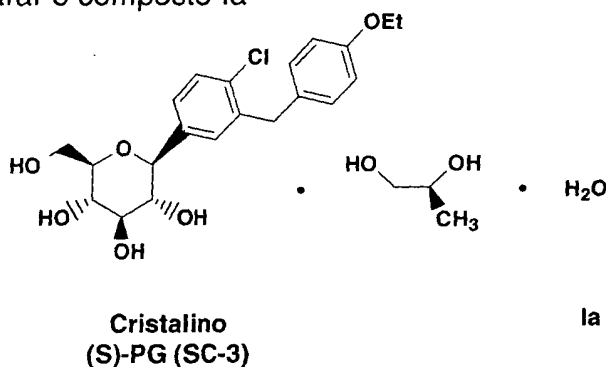
10 e tratando a mistura reacional que contém o composto I com um solvente orgânico tal como éter t-butil metílico, um acetato de alquila tal como acetato de etila, acetato de metila, acetato de isopropila, ou acetato de butila, e (S)-propileno glicol, opcionalmente adicionando sementes de (S)-PG composto Ia (SC-3) à mistura, para formar (S)-PG composto Ia (forma SC-3).

Em ainda outro aspecto da presente invenção, um processo para preparar o composto cristalino (R)-PG da estrutura Ib (forma SD-3)

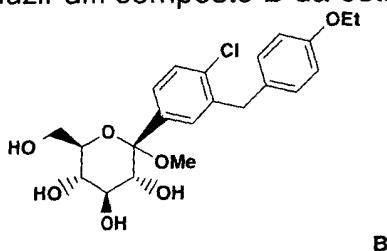


é fornecido o qual é similar ao processo para preparar (S)-PG (forma SC-3) descrito acima exceto que (R)-propileno glicol é empregado no lugar de (S)-propileno glicol.

Em ainda outro aspecto da invenção, um novo processo é fornecido para preparar o composto Ia

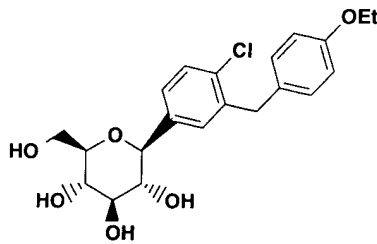


que inclui a etapa de reduzir um composto B da estrutura



para remover o grupo metóxi tratando-se o composto B (preparado como descrito no Pedido U.S. Série Nº 10/745.075 depositado em 23 de dezembro de 2003, Exemplo 17), ou um solvato cristalino tal como o solvato de dimetanol Ig ou o solvato de 1,4-butina-diol (If), com agente redutor, tal como hidreto de trietilsilila e um grupo ativador que são um ácido de Lewis tal como BF₃(Et₂O ou BF₃•2CH₃COOH, preferivelmente BF₃•2CH₃COOH, e um solvente orgânico tal como CH₃CN, e água adicionada, separar o composto da

estrutura I



I

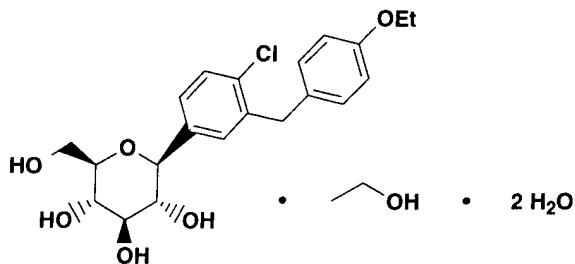
e tratando o composto I com (S)-propileno glicol na presença de um solvente tal como éter t-butilmetílico, opcionalmente com sementes de composto Ia ((S)-PG), para formar uma suspensão cristalina de composto Ia ((S)-PG) e separando o composto Ia ((S)-PG).

O processo da invenção anterior é uma operação de um pote que minimiza a produção de intermediários, resultando no rendimento melhorado e prioridade do composto cristalino final Ia.

O composto cristalino Ia que é da mesma forma referido como o solvato de (S)-propileno glicol de composto I é uma nova estrutura de cristal e faz parte da presente invenção.

O composto da fórmula B (forma amorfa) é descrito no pedido U.S No. Serial 10/745.075 depositado em 23 de dezembro de 2003, a descrição de qual em sua totalidade está incorporada aqui por referência.

Em outro aspecto da presente invenção, um processo é fornecido para preparar a forma AS-1 do diidrato de mono-EtOH (estrutura de etanol ou EtOH) tendo a estrutura Ic

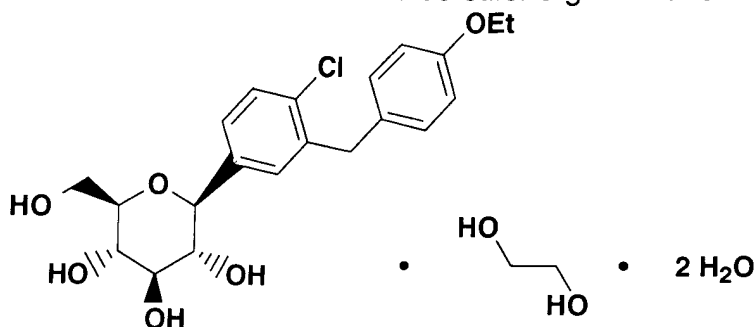


Ic

que inclui as etapas de dissolver o composto I em etanol e resfriar a solução a -20°C para formar cristais de fórmula Ic forma SA-1.

Composto I pode ser preparado dissolvendo-se o composto A em etanol aquecendo preferivelmente em uma ebulição para formar um produto oleoso que é o composto I.

Em ainda outra modalidade da invenção, um processo é fornecido para formar a estrutura de diidrato de etileno glicol de fórmula Id



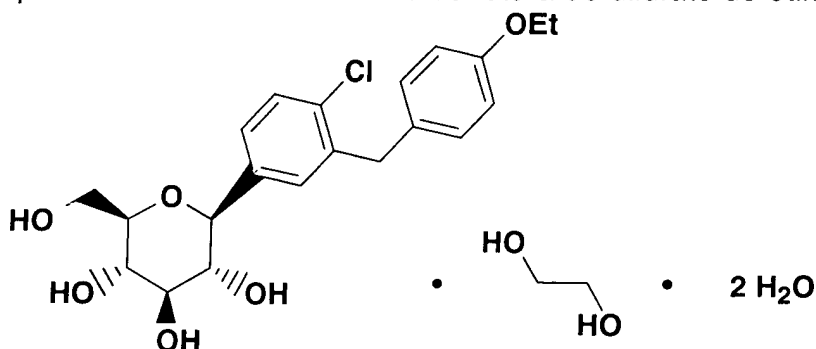
Etileno glicol
Forma SB-1

Id

que inclui as etapas de dissolver o composto I em etileno glicol aquoso preferivelmente com aquecimento,

- 5 opcionalmente, ao esfriar, adicionar sementes da forma SC-3 de cristal de (S)-propileno glicol (Ia) para a solução anterior, e recuperar os cristais da forma SB-1 de diidrato de etileno glicol (Id).

Em uma modalidade adicional da invenção, um processo é fornecido para formar a forma SB-2 de estrutura de diidrato de etileno glicol

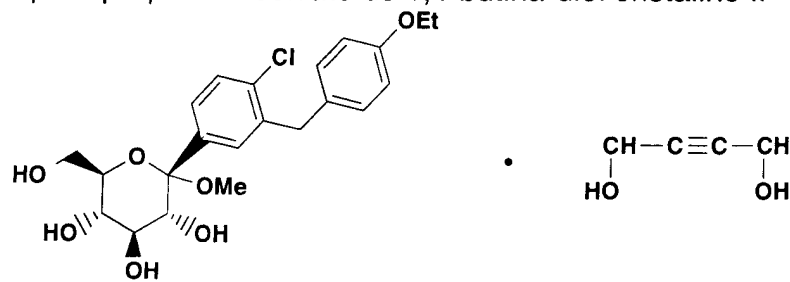


Etileno glicol
Forma SB-2

Ie

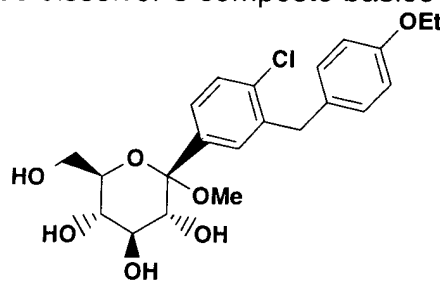
- 10 que inclui as etapas de:
dissolver o composto I em etileno glicol aquoso, preferivelmente com aquecimento;
opcionalmente, ao esfriar, adicionar sementes da forma SA-1 de cristal de diidrato de mono-EtOH (Ic) para a solução anterior; e
15 recuperar cristais da forma SB-2 de diidrato de etileno glicol (Ie).

Em ainda outra modalidade da presente invenção, um processo é fornecido para preparar o solvato de 1,4-butina-diol cristalino If



If

que inclui as etapas de dissolver o composto básico B

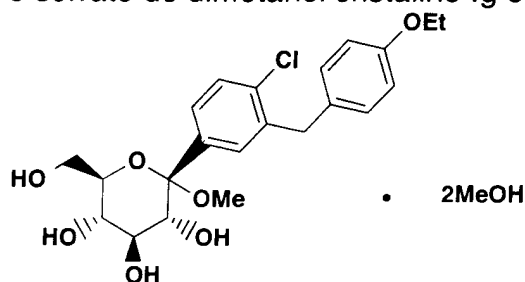


B

em um acetato de alquila tal como acetato de etila, acetato de propila ou acetato de butila ou um álcool tal como isopropanol ou butanol, ou água, adicionando 2-butina-1,4-diol à solução do composto B, aquecendo a mistura resultante até que o diol dissolva, resfriando a mistura, e recuperando os cristais de solvato de 1,4-butina-diol If. Tolueno ou heptano pode ser empregado como um antisolvente quando o solvato If é cristalizado em um acetato de alquila.

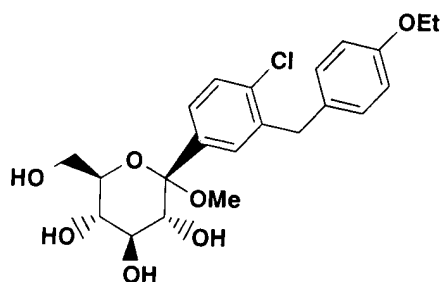
O solvato de 1,4-butina-diol If pode ser isolado e empregado para preparar o composto I ou composto Ia em um processo contínuo ou processo em bateladas como descrito em seguida.

Além disso, em outro aspecto da presente invenção, um processo para preparar o solvato de dimetanol cristalino Ig é fornecido



Ig

em que o composto base B



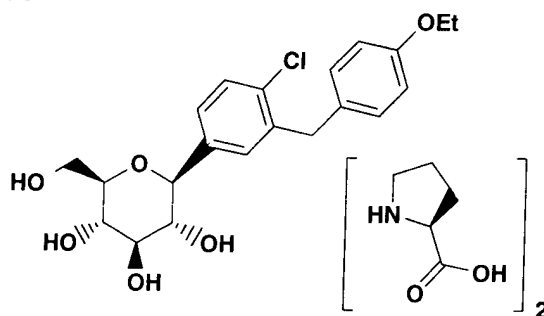
B

é tratado com metanol para formar o solvato de dimetanol cristalino Ig.

Ainda também de acordo com a invenção, um processo é fornecido para preparar o solvato de dimetanol cristalino Ig em que composto base B é dissolvido em uma mistura de metanol/tolueno ou em uma mistura de metanol/tolueno/heptano, ou em uma mistura de metanol/tolueno/acetato de etila ou outro acetato de alquila, com semente de solvato de dimetanol Ig.

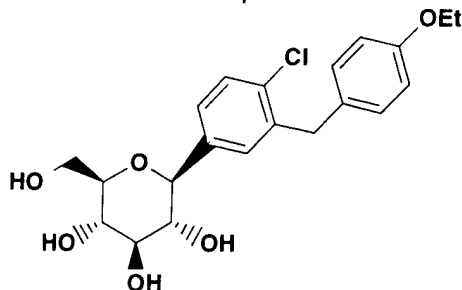
O solvato de dimetanol Ig e o solvato de 1,4-butina-diol If pode ser utilizado para preparar o composto cristalino Ia como descrito aqui.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, um processo para a preparação do complexo 1:2 cristalino com L-prolina da estrutura Ih (forma 3) é fornecido



Composto Ih

que inclui as etapas de fornecer o composto I da estrutura

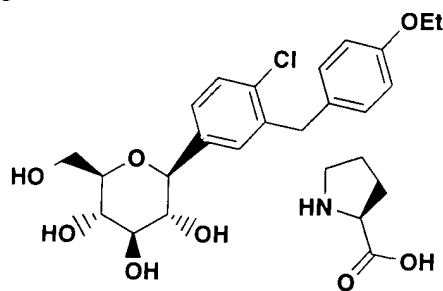


Composto I,

formar uma solução de L-prolina em água e um solvente de álcool tal como

metanol, etanol ou isopropanol aquecido a uma temperatura dentro da faixa de cerca de 70 a cerca de 95°C, tratar o composto I em um solvente de álcool tal como metanol, etanol, ou isopropanol, com a solução aquecida de L-prolina (contendo duas vezes o número de mols de L-prolina como composto I), e resfriar a solução resultante a cerca da temperatura ambiente para formar o composto Ih.

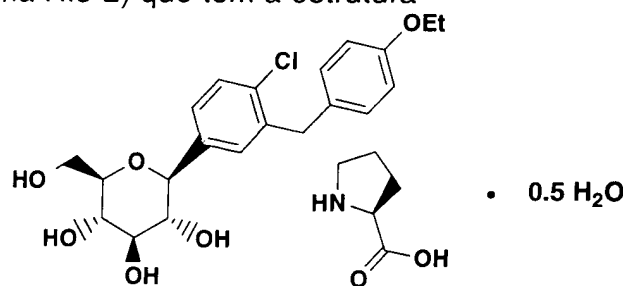
Em ainda outro aspecto da presente invenção, um processo para preparar o complexo 1:1 do composto cristalino com L-prolina da estrutura li (forma 6) é fornecido



Composto li

10 que inclui as etapas de fornecer o composto I, tratar uma solução de composto I em um solvente de álcool tal como etanol ou metanol com uma solução fervente de L-prolina em um solvente de álcool/água tal como etanol/água (empregando cerca de cinco vezes tanto o composto I quanto L-prolina), e resfriar a mistura resultante (por exemplo de cerca de -10 a cerca de -25°C para formar o composto li.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, um processo para a preparação do hemi-hidrato cristalino do complexo 1:1 com L-prolina da estrutura lj (forma H.5-2) que tem a estrutura

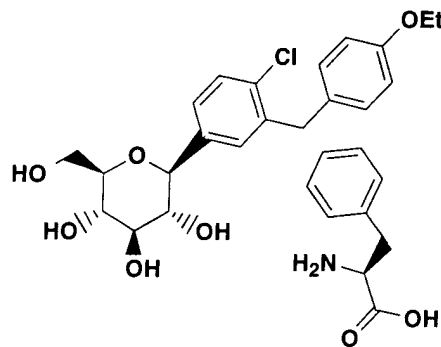


Composto lj

é fornecido o qual inclui as etapas de proporcionar cristais de semente do

complexo 1:1 com L-prolina (estrutura Ii, forma 6), misturar os cristais de semente Ii, forma 6 com uma solução resfriada de (-10 a -25°C) de L-prolina e composto I em um solvente de álcool/água, e resfriar a mistura resultante em uma temperatura de cerca de -10 a -25°C para formar a estrutura de hemi-hidrato Ij (forma H.5-2).

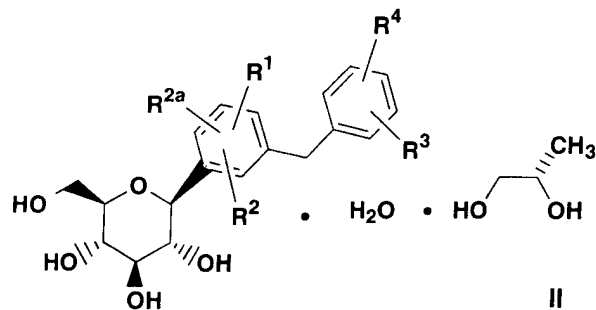
Em ainda outro aspecto da presente invenção, um processo para preparar o complexo cristalino 1:1 com estrutura de L-fenilalanina Ik forma 2



Composto Ik

é fornecido, o qual inclui as etapas de formar uma solução de L-fenilalanina em água aquecida em cerca de 75 a cerca de 85°C, misturar a solução de L-fenilalanina com composto I, aquecer a solução resultante de cerca de 75 a cerca de 85°C, e permitir a solução resultante resfriar em temperatura ambiente para formar o composto Ik.

Outro aspecto da invenção se refere às estruturas de cristal de um composto da fórmula II



que também são chamadas como estrutura cristalina ((S)-PG) de (S)-propileno glicol II, em que:

R¹, R² e R^{2a} são independentemente hidrogênio, OH, OR⁵, alquila, -OCHF₂, -OCF₃, -SR^{5a} ou halogênio;

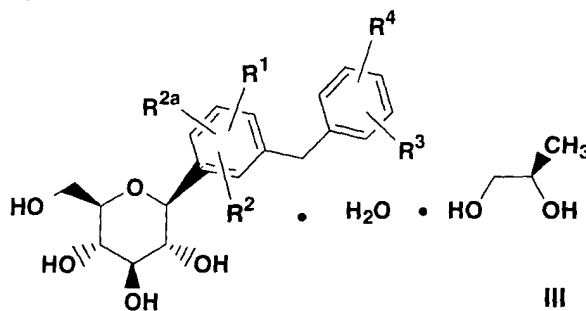
R^3 e R^4 são independentemente hidrogênio, OH, OR^{5b} , alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogênio, $-CONR^6R^{6a}$, $-CO_2R^{5c}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5d})R^{6d}$, $-CN$, $-NHCOR^{5e}$, $-NHSO_2R^{5f}$, $-NHSO_2Arila$, $-SR^{5g}$, $-SOR^{5h}$, $-SO_2R^{5i}$, $-SO_2Arila$, ou um heterociclo de cinco, seis ou sete membros que pode conter 1 ou 4 heteroátomos no anel que são N, O, S, SO, e/ou SO_2 , ou R^3 e R^4 juntos com os carbonos aos quais eles são ligados formam um heterociclo ou carbociclo de cinco, seis ou sete membros anelado que pode conter 1 a 4 heteroátomos no anel que são N, O, S, SO, e/ou SO_2 ;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} e R^{5i} são independentemente alquila; e

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} e R^{6d} são independentemente hidrogênio, alquila, arila, alquilarila ou cicloalquila, ou R^6 e R^{6a} juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um heterociclo de cinco, seis ou sete membros anelado que pode conter 1 a 4 heteroátomos no anel que são N, O, S, SO, e/ou SO_2 .

Além disso, de acordo com a invenção, composições farmacêuticas que contêm uma estrutura de cristal de composto II e processos para preparar tal estrutura de cristal II também são fornecidos.

Ainda outro aspecto da invenção se refere às estruturas de cristal de um composto da fórmula III



que também são chamadas como a estrutura cristalina ((R)-PG) de (R)-propileno glicol III, em que

R^1 , R^2 e R^{2a} são independentemente hidrogênio, OH, OR^5 , alquila, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SR^{5a}$ ou halogênio;

R^3 e R^4 são independentemente hidrogênio, OH, OR^{5b} , alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogênio, $-CONR^6R^{6a}$,

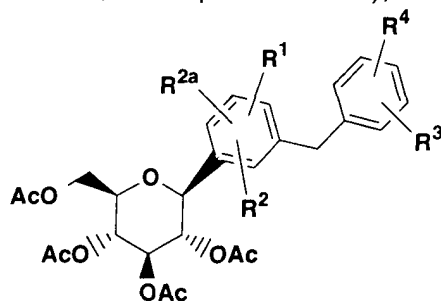
-CO₂R^{5c}, -CO₂H, -COR^{6b}, -CH(OH)R^{6c}, -CH(OR^{5d})R^{6d}, -CN, -NHCOR^{5e}, -NHSO₂R^{5f}, -NHSO₂Arila, -SR^{5g}, -SOR^{5h}, -SO₂R⁵ⁱ, -SO₂Arila, ou um heterociclo de cinco, seis ou sete membros que pode conter 1 a 4 heteroátomos no anel que são N, O, S, SO, e/ou SO₂, ou R³ e R⁴ juntos com os carbonos aos
 5 quais eles são ligados formam um heterociclo ou carbociclo de cinco, seis ou sete membros anelado que pode conter 1 a 4 heteroátomos no anel que são N, O, S, SO, e/ou SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h} e R⁵ⁱ são independentemente alquila; e

10 R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} e R^{6d} são independentemente hidrogênio, alquila, arila, alquilarila ou cicloalquila, ou R⁶ e R^{6a} juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um heterociclo de cinco, seis ou sete membros anelado que pode conter 1 a 4 heteroátomos no anel que são N, O, S, SO, e/ou SO₂.

15 Além disso, de acordo com a invenção, composições farmacêuticas que contêm a estrutura de cristal do composto III e processos para preparar tal estrutura de cristal III também são fornecidos.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, um processo para a preparação do composto cristalino (S)-PG da estrutura II é fornecido
 20 que inclui as etapas de fornecer um composto C (incluindo onde R³ ou R⁴ é alquenila ou alquinila todos dos quais podem ser preparados utilizando procedimentos como descrito no pedido U.S. Série Nº 10/745,075 depositado em 23 de dezembro de 2003, Exemplos 17 a 20), da estrutura

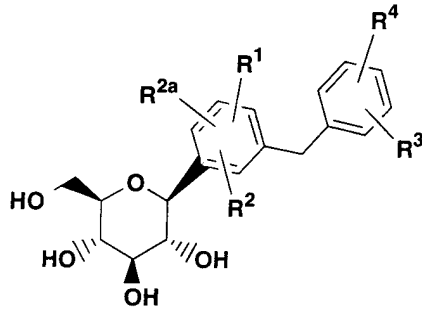


Composto C ,

em que R¹, R², R^{2a}, R³ e R⁴ são como descritos acima;

25 tratar o composto C com um solvente de álcool tal como metanol, e base

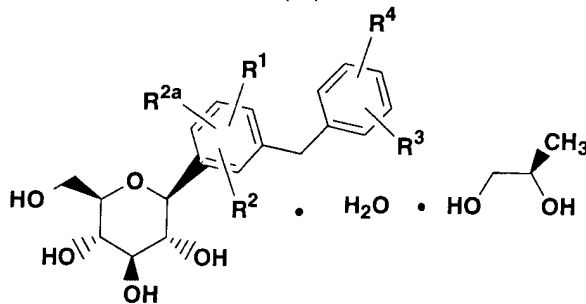
aquosa tal como hidróxido de sódio, e água, se necessário, sob uma atmosfera inerte, e temperatura elevada para formar o composto D da estrutura



Composto D ,

e tratar a mistura reacional contendo o composto D com um solvente orgânico tal como éter t-butil metílico, um acetato de alquila tal como acetato de etila, acetato de metila, acetato de isopropila, ou acetato de butila, e (S)-propileno glicol, opcionalmente adicionando sementes de (S)-PG composto II à mistura, para formar (S)-PG composto II.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, um processo para preparar o composto cristalino (R)-PG da estrutura III

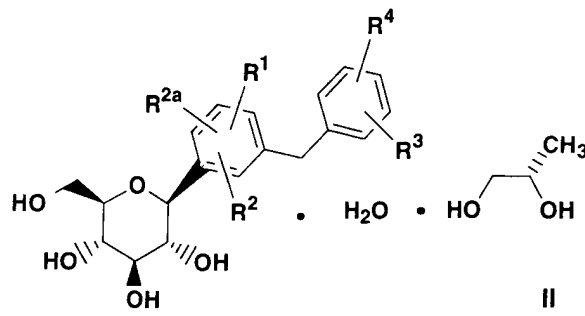


III

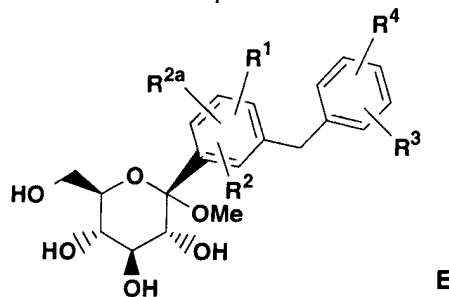
(R)-propileno glicol

10 é fornecido o qual é similar ao processo para preparar (S)-PG II descrito acima a não ser que (R)-propileno glicol seja empregado no lugar de (S)-propileno glicol.

Em ainda outro aspecto da invenção, um novo processo é fornecido para preparar o composto II



que inclui a etapa de reduzir um composto E da estrutura



(que é descrito no pedido U.S. Série Nº 10/745,075 depositado em 23 de dezembro de 2003) para remover o grupo metóxi tratando o composto E com um agente redutor, tal como hidreto de trietilsilila e um grupo ativador que são um ácido de Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, e um solvente orgânico tal como CH_3CN , e água, separando o composto da estrutura D e tratando o composto D com (S)-propileno glicol na presença de um solvente tal como éter t-butilmetílico, opcionalmente com sementes de ((S)-PG) do composto II, para formar uma suspensão de cristal do ((S)-PG) do composto II e separar ((S)-PG) do composto II.

O anterior processo da invenção é uma operação de um pote que minimiza a produção de intermediários.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A invenção é ilustrada por referência aos desenhos acompanhantes descritos abaixo.

FIGURA 1 mostra padrões de difração de pó de raios X calculados (simulados em 25°C) e observados (experimental em temperatura ambiente) da estrutura cristalina (S)-PG Ia, forma SC-3.

FIGURA 2 mostra (experimental em temperatura ambiente) padrão de difração de pó de raios X observado da estrutura cristalina (R)-PG Ib.

FIGURA 3 mostra espectro de CPMAS de ^{13}C RMN para a estrutura cristalina (S)-PG la forma SC-3.

FIGURA 4 mostra espectro de CPMAS de ^{13}C RMN para a estrutura cristalina (R)-PG Ib.

5 FIGURA 5 mostra uma curva de análise termogravimétrica (TGA) da estrutura cristalina (S)-PG de la, forma SC-3.

FIGURA 6 mostra uma curva de análise termogravimétrica (TGA) da estrutura cristalina (R)-PG de Ib, forma SD-3.

10 FIGURA 7 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) da estrutura cristalina (S)-PG do composto de forma la, forma SC-3.

FIGURA 8 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) da estrutura cristalina (R)-PG de Ib.

15 FIGURA 9 mostra um padrão de difração de pó de raios X observado (experimental em temperatura ambiente) da estrutura cristalina de solvato de 1,4-butina-diol If.

FIGURA 10 mostra um padrão de difração de pó de raios X observado (experimental em temperatura ambiente) da estrutura cristlina de solvato de dimetanol Ig.

20 FIGURA 11 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) da estrutura cristalina de solvato de 1,4-butina-diol If.

FIGURA 12 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) da estrutura cristlina de solvato de dimetanol de Ib.

25 FIGURA 13 mostra padrões de difração de pó de raios X calculados (simulados a -40°C), híbridos (em temperatura ambiente) e observados (experimental em temperatura ambiente) da estrutura cristalina do complexo 1:2 L-prolina lh, forma 3, N-1.

30 FIGURA 14 mostra padrão de difração de pó de raios X calculados (simulados a -40°C), híbridos (em temperatura ambiente) e observados (experimental em temperatura ambiente) da estrutura cristalina do complexo 1:1 L-prolina li, forma 6, N-1.

FIGURA 15 mostra padrão de difração de pó de raios X calcula-

dos (simulados a -40°C), híbridos (em temperatura ambiente) e observados (experimental em temperatura ambiente) da estrutura cristalina 1:1 hemi-hidrato de L-prolina lj, forma H.5-2.

FIGURA 16 mostra uma curva de análise termogravimétrica (TGA) da estrutura cristalina do complexo 1:2 L-prolina de lh, forma 3, N-1.

FIGURA 17 mostra uma curva de análise termogravimétrica (TGA) da estrutura cristalina de complexo 1:1 L-prolina de li, forma 6, N-1.

FIGURA 18 mostra uma curva de análise termogravimétrica (TGA) da estrutura cristalina 1:1 hemi-hidrato de L-prolina lj, forma H.5-2.

FIGURA 19 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) da estrutura cristlina do complexo 1:2 L-prolina lh, forma 3, N-1.

FIGURA 20 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) da estrutura cristlina do complexo 1:1 L-prolina de li, forma 6, N-1.

FIGURA 21 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) da estrutura cristalina 1:1 hemi-hidrato de L-prolina lj, forma H.5-2.

FIGURA 22 é uma representação esquemática de uma estrutura de reação contínua.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece, pelo menos em parte, estruturas cristalinas de composto I como um novo material.

O termo "farmaceuticamente aceitável", quando aqui utilizado, refere-se àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do diagnóstico médico seguro, adequados para contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outras complicações de problema comensurável com uma relação benefício/risco razoável. Em certas modalidades preferidas, as estruturas cristalinas de composto I da invenção estão na forma substancialmente pura. O termo "substancialmente puro", quando aqui utilizado, significa um composto tendo uma pureza maior que cerca de

90% incluindo, por exemplo, cerca de 91%, cerca de 92%, cerca de 93%, cerca de 94%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99%, e cerca de 100%.

A capacidade de um composto existir em estruturas cristalinas diferentes é conhecida como polimorfismo. Quando aqui utilizado "polimorfo" refere-se às formas cristalinas que têm a mesma composição química, porém, arranjos espaciais diferentes das moléculas, átomos, e/ou íons que formam o cristal. Enquanto polimorfo têm a mesma composição química, eles diferem-se no empacotamento e arranjo geométrico, e pode exibir propriedades físicas diferentes tal como ponto de fusão, forma, cor, densidade, dureza, deformabilidade, estabilidade, dissolução, e similares. Dependendo da sua relação temperatura-estabilidade, dois polimorfos podem ser monotrópicos ou enantiotrópicos. Para um sistema monotrópico, a estabilidade relativa entre as duas fases sólidas permanece inalterada quando a temperatura é mudado. Ao contrário, em um sistema enantiotrópico, existe uma temperatura de transição a qual a estabilidade das duas fases reversas. ((Theory and Origin of Polymorphism in "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" (1999) ISBN:)-8247-0237).

Amostras das estruturas cristalinas da invenção podem ser fornecidas com homogeneidade de fase substancialmente pura, indicando a presença de uma quantidade dominante de uma única estrutura de cristal e quantidades opcionalmente menores de uma ou mais outras estruturas cristalinas. A presença de mais de uma estrutura de cristal da invenção em uma amostra pode ser determinada por técnicas tais como difração de pó de raios X (PXRD) ou espectroscopia de ressonância magnético nuclear em estado sólido (SSNMR). Por exemplo, a presença de picos extras na comparação de um padrão de PXRD experimentalmente medido (observado) com um padrão de PXRD simulado (calculado) pode indicar mais de uma estrutura de cristal na amostra. O PXRD simulado pode ser calculado a partir de dados de raios X simples. (veja Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, Abril de 1963; veja também Yin. S., Sca-

ringe, R.P., DiMarco, J., Galella, M. and Gougoutas, J.Z., *American Pharmaceutical Review*, 2003, 6, 2, 80). Preferivelmente, a estrutura de cristal tem homogeneidade substancialmente pura de fase como indicado por menos que 10%, preferivelmente menos que 5%, e mais preferivelmente menos que 5 2% da área de pico total no padrão de PXRD experimentalmente medido que surge a partir dos picos extras que são ausentes a partir do padrão de PXRD simulado. Mais preferido é uma estrutura de cristal da invenção tendo homogeneidade substancialmente pura de fase com menos que 1% da área de pico total no padrão de PXRD experimentalmente medido que surge a 10 partir dos picos extras que são ausentes a partir do padrão de PXRD simulado.

As várias estruturas cristalinas da invenção descritas aqui podem ser distinguíveis um do outro através do uso de várias técnicas analíticas conhecidas por alguém de experiência ordinária na técnica. Tais técnicas 15 incluem, porém não são limitadas a, espectroscopia de ressonância magnética nuclear em estado sólido (SSNMR), difração de pó de raios X (PXRD), calorimetria de varredura diferencial (DSC), e/ou análise termogravimétrica (TGA).

PREPARAÇÃO DE ESTRUTURAS CRISTALINAS

20 As estruturas cristalinas da invenção podem ser preparadas por uma variedade de métodos, incluindo por exemplo, cristalização ou recristalização de um solvente adequado, sublimação, crescimento de uma fusão, transformação em estado sólido de outra fase, cristalização de um fluido supercrítico, e vaporização a fluido. Técnicas para cristalização ou recristaliza- 25 ção de estruturas cristalinas de uma mistura de solvente incluem, por exemplo, evaporação do solvente, diminuição da temperatura da mistura de solvente, semeadura de cristal de uma mistura de solvente super-saturado da molécula e/ou sal, secagem por congelamento da mistura de solvente, e adição de antissolventes (contra-solventes) à mistura de solvente. Técnicas de 30 cristalização de alto processamento podem ser empregadas para preparar estruturas cristalinas, incluindo polimorfos.

Cristais de fármacos, incluindo polimorfos, métodos de prepara-

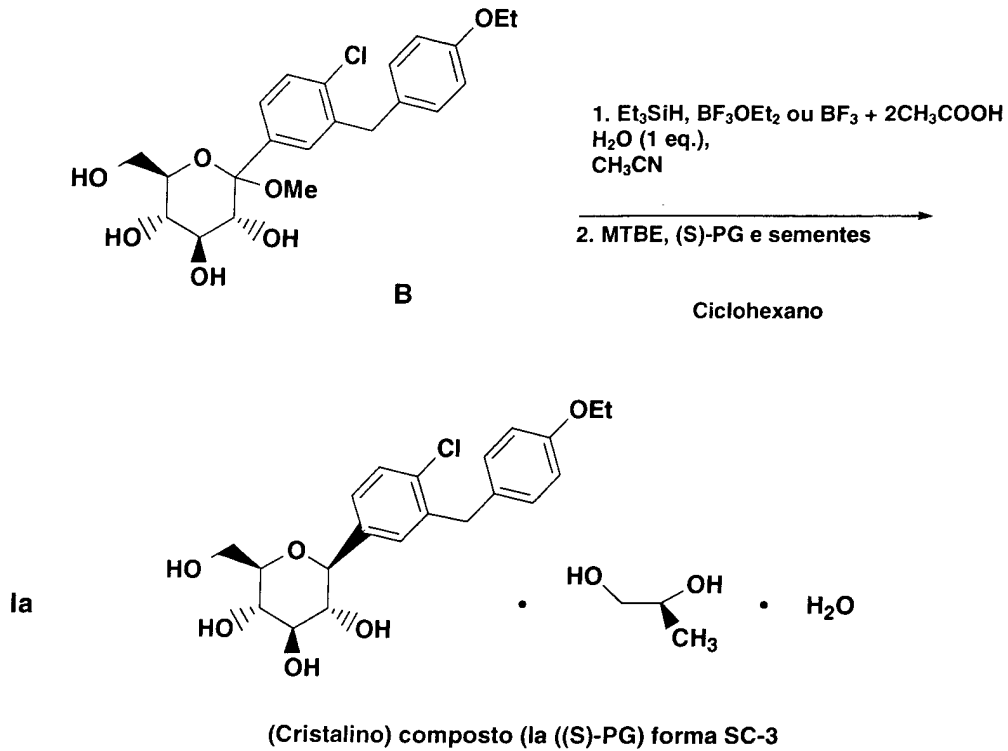
ção, e caracterização de cristais de fármaco são discutidos em *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, e J.G. Stowell, 2ª Edição, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

5 Cristais de semente podem ser adicionados a qualquer mistura de cristalização para promover a cristalização. Como ficará claro para o técnico versado, semeadura é utilizada como um meio de controlar o crescimento de uma estrutura de cristal particular ou como um meio de controlar a distribuição de tamanho de partícula do produto cristalino. Consequentemente, o cálculo da quantidade de sementes necessárias depende do tamanho da semente disponível e do tamanho desejado de uma partícula de produto
10 média como descrito, por exemplo, em "Programmed cooling of batch crystallizers," J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 369-377. Em geral, sementes de tamanho pequeno são necessárias para eficazmente controlar o crescimento de cristais na batelada. Sementes de
15 tamanho pequeno podem ser geradas por peneiramento, moagem, ou micronização de cristais maiores, ou por microcristalização de soluções. Cuidado deveria ser tomado que a moagem ou micronização de cristais não resulta em qualquer mudança na cristalinidade a partir da estrutura de cristal desejada (isto é, mudança para amorfo ou para outro polimorfo).

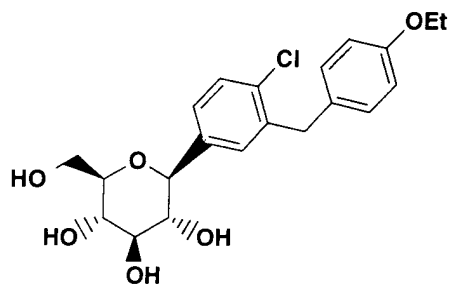
20 Quando aqui utilizado, o termo "temperatura ambiente" ou "RT" denota uma temperatura ambiente de 20 a 25°C (68-77°F).

Em geral, na preparação do composto cristalino Ia como descrito abaixo, solvente(s) será(ão) empregado(s) para permitir a formação do composto cristalino Ia, preferivelmente tendo uma densidade em volume como
25 descrito abaixo.

O composto cristalino da estrutura Ia (S-PG) SC-3 da invenção preparado de acordo com a seguinte reação encaixada como mostrado no Esquema I.

ESQUEMA I

- Como visto no Esquema I, composto B ou If ou Ig (coletivamente referido como composto B) em que o composto B na forma de um sólido amorfo ou sólido cristalino (If ou Ig) é tratado com um agente redutor tal como um hidreto de silila, preferivelmente um hidreto de alquilsilila, mais preferivelmente trietilsilano (ou hidreto de trietilsilila), na presença de um grupo ativador que é um ácido de Lewis, tal como $\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, BBr_3 , BF_3OEt_2 , BCl_3 , ou $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, preferivelmente BF_3OEt_2 ou $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ (2 CH_3COOH e um solvente orgânico tal como CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{tolueno}$ ou $\text{CH}_3\text{CN}/\text{diclorometano}$, cloreto de metileno ou água, a uma temperatura dentro da faixa de cerca de -15 a cerca de 25°C , preferivelmente de cerca de 5 a cerca de 10°C , para reduzir o composto B e formar o composto básico correspondente I

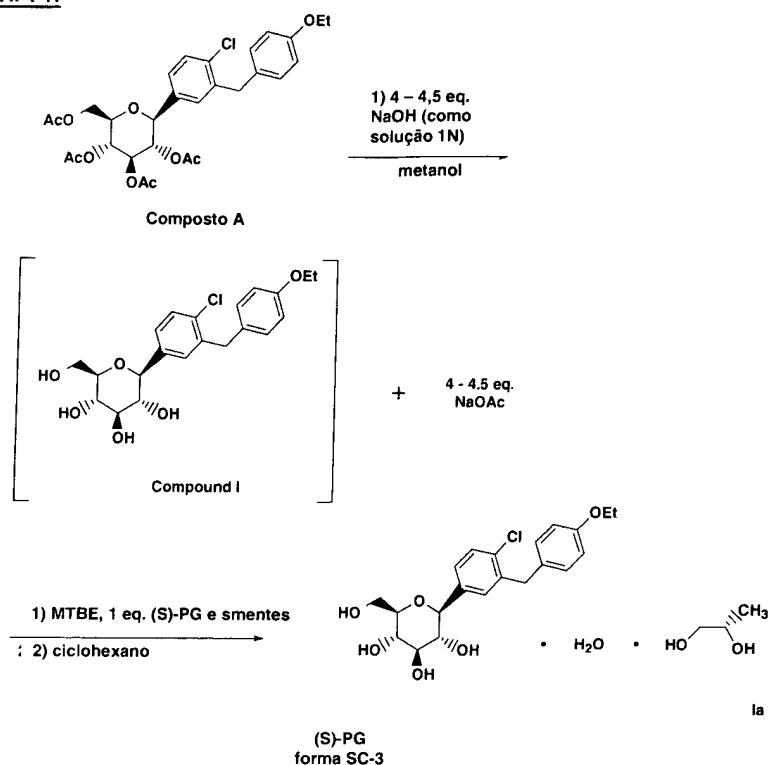


que é separado da mistura reacional e tratado com (S)-propileno glicol ((S)-PG) e um solvente orgânico tal como um acetato de alquila como apresentado aqui anteriormente, preferivelmente acetato de isopropila, ou éter t-butil metílico (MTBE), e opcionalmente sementes de composto ((S)-PG) Ia (relação molar de sementes Ia:composto B dentro da faixa de cerca de 0,1 a cerca de 10%, preferivelmente de cerca de 0,5% a cerca de 3%), para formar uma suspensão cristalino do composto ((S)-PG) Ia e separar o composto cristalino ((S)-PG) Ia da suspensão cristalina.

Realizando a reação encaixada anterior do Esquema I, o agente redutor de silila será empregado em uma relação molar para o composto B dentro da faixa de cerca de 1,2:1 a cerca de 4,5:1, preferivelmente de cerca de 2:1 a cerca de 4:1, enquanto o grupo ativador (ácido de Lewis) será empregado em uma relação molar para o agente redutor de silila dentro da faixa de cerca de 1,2:1 a cerca de 4,5:1, preferivelmente de cerca de 2:1 a cerca de 4:1. (S)-propileno glicol ((S)-PG) será empregado em uma relação molar para composto B dentro da faixa de cerca de 0,9:1 a cerca de 1,5:1, preferivelmente de cerca de 0,98:1 a cerca de 1,2:1; água será empregada em uma relação molar para o (S)-PG dentro da faixa de cerca de 0,95:1 a cerca de 5:1, preferivelmente de cerca de 0,99:1 a cerca de 2:1.

O composto cristalino da estrutura Ia ((S)-PG) forma SC-3 da invenção também pode ser preparado de acordo com o Esquema de reação II apresentado abaixo.

ESQUEMA II



em que composto A é tratado com um solvente de álcool tal como metanol, etanol ou álcool isopropílico, preferivelmente metanol, água e base aquosa tal como um hidróxido de metal de álcali tal como NaOH, KOH ou LiOH, preferivelmente NaOH, preferivelmente sob uma atmosfera inerte tal como nitrogênio, em uma temperatura elevada dentro da faixa de cerca de 50 a cerca de 85°C, preferivelmente de cerca de 60 a cerca de 80°C para formar o composto I.

A base aquosa será empregada em uma relação de molar de composto A dentro da faixa de cerca de 3,5:1 a cerca de 5,5:1, preferivelmente de cerca de 3:1 a cerca de 5:1.

A mistura reacional que contém o composto I é tratada com um solvente orgânico tal como éter metil-butílico (MTBE) ou um acetato de alquila como descrito acima, preferivelmente acetato de isopropila, ou MTBE, para separar o composto I que é tratado com (S)-propileno glicol para formar uma suspensão espessa que contém o produto cristalino la (S)-PG, forma SC-3. Opcionalmente, sementes de composto ((S)-PG) la são adicionadas à mistura reacional. O composto cristalino la é separado da suspensão em-

pregando procedimentos convencionais, por exemplo, a suspensão do composto Ia é tratada com um solvente orgânico tal como ciclohexano, iso-octano ou ciclohexano de metila, preferivelmente ciclohexano, e o composto cristalino Ia é recuperado.

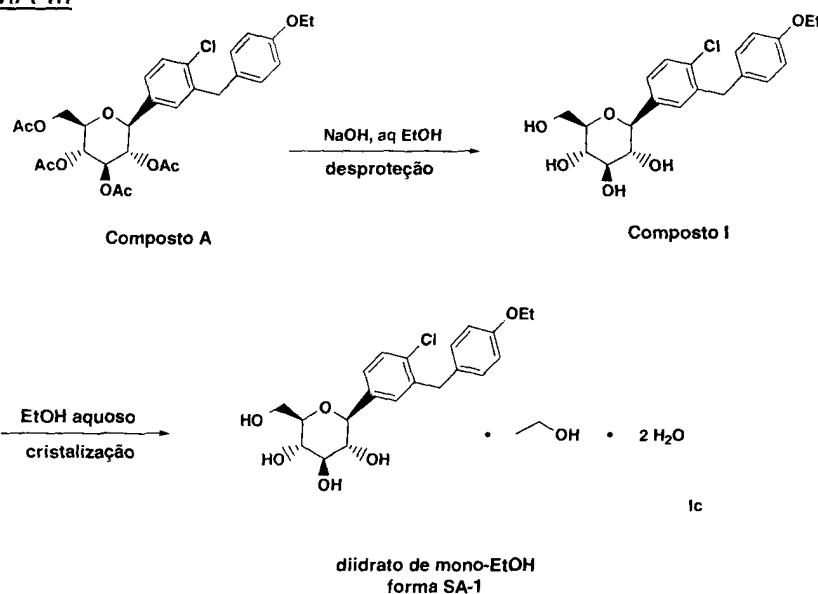
- 5 Realizando a formação de composto Ia, o (S)-PG é empregado em uma relação de molar para composto I com a faixa de cerca de 0,9:1 a cerca de 1,5:1, preferivelmente de cerca de 0,98:1 a cerca de 1,2:1.

Como indicado aqui anteriormente, o solvato de (R)-propileno glicol Ib de composto I pode ser preparado de uma maneira similar ao solvato de (S)-propileno glicol Ia correspondente exceto que (R)-propileno glicol é empregado no lugar de (S)-propileno glicol.

10

O processo da invenção para preparar o diidrato de Mono-EtOH (etanol ou EtOH/estrutura) forma SA-1 (composto Ic) é mostrado no Esquema III abaixo.

15 ESQUEMA III



em que o composto A é dissolvido em etanol aquecendo em uma fervura em seguida adicionando água em relação de volume para o etanol dentro da faixa de cerca de 1:1 a cerca de 3:1, preferivelmente de cerca de 1,5:1 a cerca de 2,5:1. Etanol é adicionado e a mistura resfriada em uma temperatura com a faixa de cerca de -10°C a cerca de -30°C, preferivelmente de cerca de -15°C a cerca de -25°C. Composto Ic é recuperado como cristais do dii-

20

drato de mono-EtOH.

O processo da invenção para preparar as estruturas de diidrato de etileno forma SB-1 e forma SB-2 (compostos Id e Ie, respectivamente), é realizado como segue.

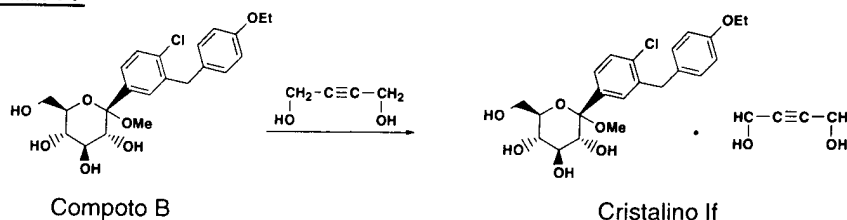
- 5 Composto Id forma SB-1 é preparado dissolvendo-se o composto A em etileno glicol aquoso (água: etileno glicol de cerca de 1:1 a cerca de 0,4:1, preferivelmente de cerca de 0,7:1 a cerca de 0,5:1), aquecendo em uma temperatura dentro da faixa de cerca de 35 a cerca de 55°C, preferivelmente de cerca de 40 a cerca de 50°C, a cerca de 1,5 a cerca de 2 horas, preferivelmente de cerca de 0,30 min a cerca de 1 hora. A mistura é resfriada em uma temperatura dentro da faixa de cerca de 10 a cerca de 22°C, preferivelmente de cerca de 14 a cerca de 16°C, e sementes dos cristais de Diidrato de Mono-EtOH Ic ou cristais de diidrato de etileno glicol forma SB-1 Id são adicionados em uma relação molar para composto A dentro da faixa de
10 cerca de 0,1 a cerca de 10%, preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 3%, para formar a forma de cristal do diidrato de etileno glicol SB-1 Id.
15

- De acordo com a presente invenção, o cristal do diidrato de etileno glicol forma SB-2 Ie é formada dissolvendo-se o composto A em etileno glicol aquoso (água: etileno glicol de cerca de 1:1 a cerca de 0,4:1, preferivelmente de cerca de 0,7:1 a cerca de 0,5:1), aquecendo em uma temperatura dentro da faixa de cerca de 35 a cerca de 55°C, preferivelmente de cerca de 40 a cerca de 50°C, a cerca de 1,5 a cerca de 2 horas, preferivelmente de cerca de 0,30 min a cerca de 1 hora. A mistura é resfriada em uma temperatura dentro da faixa de cerca de 10 a cerca de 30°C, preferivelmente de
20 cerca de 20 a cerca de 25°C, e sementes dos cristais de diidrato de etileno glicol forma SB-2 Ie são adicionadas em uma relação molar para o composto A dentro da faixa de cerca de 0,1 a cerca de 10%, preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 3%, para formar o cristal do diidrato de etileno glicol forma SB-2 Ie.
25

- 30 O processo da invenção para preparar a forma cristalina do composto B, que é Se, é realizado de acordo com o Esquema IV apresentado abaixo.

O solvato de 1,4-butina-diol cristalino If da invenção é preparado de acordo com o seguinte Esquema de reação IV.

ESQUEMA IV



em que o composto B não cristalino (que pode ser preparado como descrito no pedido de patente U.S. Série Nº 10/745.075 depositado em 23 de dezembro de 2003 ou na Patente U.S. Nº 6.515.117), preferivelmente na forma substancialmente pura (por exemplo, 50 a 100% puro), é misturado com tolueno/ acetato de alquila (tal como acetato de etila), e a mistura aquecida em uma temperatura dentro da faixa de cerca de 50 a cerca de 70°C, preferivelmente de cerca de 55 a cerca de 65°C, 2-butina-1,4-diol é adicionado e aquecido como acima até que o diol dissolva, sementes de composto If são adicionados, e a mistura resfriada para formar cristais de composto If.

Em um processo alternativo para preparar o composto cristalino Se, composto B é dissolvido em um acetato de alquila (tal como acetato de butila) ou uma mistura de acetato de alquila/heptano (0,5:1 a 1,5:1) em uma temperatura elevada dentro da faixa de cerca de 50 a cerca de 70°C, preferivelmente de cerca de 55 a cerca de 65°C, 1,4-butina-diol é adicionado, e a mistura é resfriada em temperatura ambiente para formar cristais do composto If.

Em uma modalidade preferida, Composto If é cristalizado a partir de uma mistura de composto B e tolueno/acetato de alquila (preferivelmente acetato de etila) contendo uma relação em volume de tolueno para acetato de alquila dentro da faixa de cerca de 1:1 a cerca de 19:1, preferivelmente de cerca de 4:1 a cerca de 9:1. A mistura de tolueno/acetato de alquila incluirá tolueno suficiente para fornecer uma relação de molar composto B dentro da faixa de cerca de 40:1 a cerca de 90:1, preferivelmente de cerca de 60:1 a cerca de 80:1, para permitir a formação do solvato de 1,4-butina-diol If.

A cristalização para formar o solvato de 1,4-butina-diol If pode

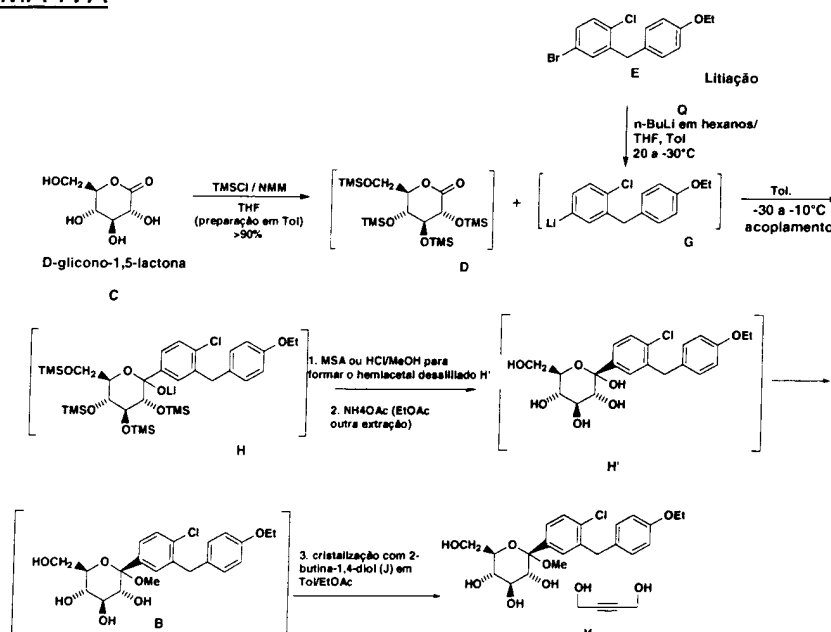
ser mais facilmente realizada empregando cristais de semente de composto If em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 10%, preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 3% com base no peso do composto de partida B.

- Em outra modalidade preferida, o Composto If (que pode ou não pode ser purificado) é cristalizado a partir de uma mistura de composto B e acetato de alquila/heptano (preferivelmente acetato de butila/tolueno) opcionalmente com a semente com sementes de composto cristalino If empregando de cerca de 0,1 a cerca de 10%, preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 3% de sementes de If com base no peso do material de partida B.
- 10 O acetato de alquila será empregado em uma relação em volume com heptano dentro da faixa de cerca de 0m5:1 a cerca de 2:1, preferivelmente de cerca de 1:1 a cerca de 1:1.5.

O solvato do 1,4-butina-diol cristalino If pode da mesma forma ser preparado em um processo contínuo como mostrado no Esquema IVA.

- 15 A síntese de solvato If envolve duas etapas sequenciais com composto E e composto D: (1) Litação do composto E para gerar um intermediário litiado G, e (2) acoplamento do intermediário litiado G com composto D.

ESQUEMA IVA



cesso esquemático (similar aquele descrito em Patente U.S. Nº 7.164.015 que está incorporado aqui por referência), é mostrado. Nesta modalidade, o processo total para preparar composto Se como mostrado no Esquema IVA é realizado sob condições não criogênicas. Um reagente aromático E tendo
5 um grupo adequado para Li e troca de halogênio é armazenada em um primeiro vaso **1** em temperatura ambiente. Um reagente de lítio Q é alimentado em um segundo vaso **2**, da mesma forma em temperatura ambiente. O reagente aromático E e o reagente de lítio Q são transferidos dos vasos **1** e **2** por meio de bombas **3** e **4**, respectivamente, para um primeiro misturador
10 estático encamisado **5**. A temperatura de uma reação para produzir espécies de ânion litiadas é regulada a partir de cerca de -30°C a cerca de 20°C , no primeiro misturador **5** por um resfriador **6**.

A espécie de ânion litiada G, desse modo, formada é alimentada diretamente a partir do primeiro misturador **5** em um segundo misturador
15 estático **22** ao longo de uma linha de transferência convencional **19**. Um reagente substituído de carbonila D é alimentado em um terceiro vaso **20** em temperatura ambiente e é transferido por meio de bomba **21** através do resfriador **26** onde é resfriado em uma temperatura dentro da faixa de cerca de -10 a cerca de -30°C , e em seguida passado ao segundo misturador estático
20 encamisado **22**. Uma reação para produzir um produto de glicosídeo H é regulado no segundo misturador **22** por um segundo resfriador **23**.

Outro processamento sob condições de glicosidação ocorre onde H é alimentado em um reator convencional **25** onde é tratado com ácido em um solvente de álcool, preferivelmente MSA/MeOH ou HCl/MeOH, para
25 formar H' (hemicetal dessililado) que também converte para glicosídeo B. Outra preparação adicional acima e outra extração e cristalização com 2-butina-1,4-diol (J) em tolueno/EtOAc produzem o produto cristalino If. O reator **25** pode ser mantido em ambiente ou outra temperatura não criogênica durante o curso de quaisquer reações subsequentes.

30 O reagente de lítio utilizado é desejavelmente um reagente de organo lítio. Reagentes de organo lítio adequados incluem n-BuLi, s-BuLi e t-BuLi. Outros serão aparentes àqueles tendo experiência ordinária na técnica

ca.

5 Depois da conclusão da reação, o produto desejado If pode ser isolado e purificado de acordo com técnicas amplamente conhecidas no campo de química orgânica (por exemplo, precipitação, extração de solvente, recristalização, e cromatografia). O composto desprotegido If pode por si próprio ser um intermediário útil ou produto final. O composto If pode também ser reagido para obter adição de ácido farmacologicamente aceitável ou sais de base destes utilizando métodos que serão conhecidos àqueles tendo experiência ordinária na técnica.

10 Temperatura e tempo de reação são dois parâmetros importantes no esquema de processo contínuo mostrado no Esquema IVA: a litiação pode ser operada continuamente de -30°C (ou abaixo) até 20°C (ou mais alta), preferivelmente de cerca de -17°C a cerca de -10°C , com minutos a segundos de tempo de reação. Para a reação de acoplamento subsequente, a corrente do derivado litiado G é também misturado com a corrente do composto D (a terceira alimentação) em um misturador. O fluxo misturado pode ser em seguida enviado a um reator de fluxo se o tempo de reação extra for necessário para conclusão. A reação de acoplamento pode ser operada continuamente em temperaturas mais altas a partir de -30°C a -10°C (ou mais alta), preferivelmente de cerca de -30°C a cerca de -20°C , com minutos a segundos de tempo de reação. A corrente de acoplamento é em seguida enviada a um reator de batelada para outras reações como descrito aqui. Com processamento contínuo, reações de litiação e acoplamento podem ser bem integradas e operadas em temperaturas mais altas utilizando reatores de fluxo menores com controle de temperatura eficiente, comparado com reatores de batelada criogênicos em escala.

A temperatura operacional de litiação contínua no processo acima pode ser tão alta quanto 20°C (não limitada a), preferivelmente -17 a -10°C , enquanto gerando >95 RAP, do intermediário litiado desejado G.

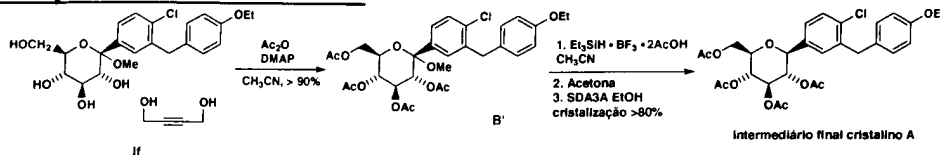
30 Na reação de acoplamento, o produto de acoplamento a partir do processo acima a -20°C a -30°C , preferivelmente variou em 70-79 RAP.

Composto If pode ser empregado para preparar o intermediário

cristalino A como mostrado no Esquema IVB.

ESQUEMA IVB

Preparação do Intermediário A



- Referindo-se ao Esquema IVB, composto sólido If, DMAP sólido, acetonitrila líquida, e anidrido acético líquido são aquecidos em uma temperatura dentro da faixa de cerca de 70 a cerca de 85°C e mantidos até que reação seja concluída.

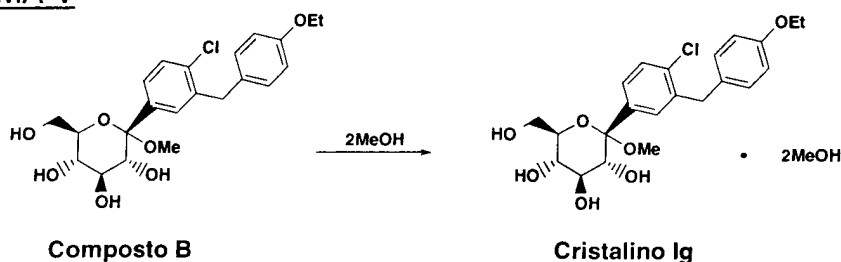
A batelada é resfriada (por exemplo 5°C). Trietilsilano e complexo de trifluoreto de boro ácido acético ou outro ácido de Lewis (como descrito com respeito ao Esquema I) são adicionados à mistura reacional. Depois da conclusão da reação, acetona ou outro solvente é adicionado. A batelada é aquecida (por exemplo, de cerca de 20 a cerca de 30°C e mantida até que trietilsilano seja consumido. NH₄OAc aquoso é adicionado e a batelada é misturada, e permitida assentar até a forma de fases superior e inferior. Volume de batelada do produto na fase superior rica está reduzido destilando-se acetonitrila a agitação mínima. Etanol de SDA3A é adicionado a temperatura elevada (> 60°C).

O produto A cristaliza-se por resfriamento ou resfriando com sementeira (5% em peso com base no composto If úmido-moído, jato de nitrogênio moído, ou uma batelada prévia).

O produto é re-cristalizado como uma massa úmida ou seca a partir de etanol de SDA3A.

O solvato de dimetanol cristalino Ig da invenção é preparado de acordo com o seguinte Esquema de reação V.

ESQUEMA V



em que composto B não cristalino (que pode ser preparado como descrito em pedido de patente U.S. de No. Serial 10/745.075 23 depositado em dezembro de 2003 ou em Patente U.S. Nº 6.515.117), preferivelmente na forma substancialmente pura (50 a 100% pura), é dissolvido em metanol, uma
5 mistura de metanol/tolueno, ou uma mistura de metanol/tolueno/heptano, uma mistura de metanol / éter t-butil metílico / (MTBE) / heptano, ou uma mistura de metanol/tolueno/acetato de etila ou outro acetato de alquila com agitação, para formar uma suspensão branca contendo solvato de dimetanol cristalino Ig. O solvato de dimetanol cristalino Ig pode ser recuperado a partir
10 da suspensão utilizando procedimentos convencionais, tal como filtração.

O processo acima pode ser realizado em temperatura ambiente, embora temperaturas elevadas de até cerca de 20-25°C possam ser empregadas para realçar a cristalização.

Em uma modalidade preferida, composto Ig é cristalizado a partir
15 de uma mistura de metanol/tolueno contendo uma relação em volume de metanol para tolueno dentro da faixa de cerca de 6:1 a cerca de 1:1, preferivelmente de cerca de 3:1 a cerca de 5:1. A mistura de metanol/tolueno incluirá metanol suficiente para fornecer para uma relação molar com composto B dentro da faixa de cerca de 80:1 a cerca de 10:1, preferivelmente de cerca
20 de 40:1 a cerca de 20:1, para habilitar formação do solvato de dimetanol Ig.

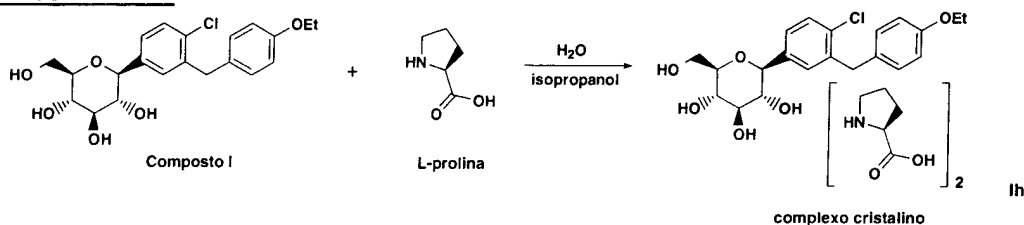
A cristalização para formar solvato de dimetanol Ig pode ser mais facilmente efetuada empregando cristais de semente do composto Ig em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 10%, preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 3% com base no peso do composto B de partida.

25 Em outra modalidade preferida, composto Ig (que pode ou não pode ser purificado) é cristalizado a partir de uma mistura de metanol/tolueno/heptano com semente com sementes do composto Ig cristalino empregando de cerca de 0,1 a cerca de 10%, preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 3% com base no peso de composto de partida B. O metanol será empregado em uma relação em volume com tolueno dentro da faixa
30 de cerca de 1:0,5 a cerca de 1:6, preferivelmente de cerca de 1:1,5 a cerca de 1:2,5, e uma relação em volume de heptano:tolueno dentro da faixa de

cerca de 2:1 a cerca de 0,5:1, preferivelmente de cerca de 1,3:1 a cerca de 0,5:1.

O complexo cristalino 1:2 L-prolina Ih da invenção é preparado de acordo com o seguinte Esquema de reação VI.

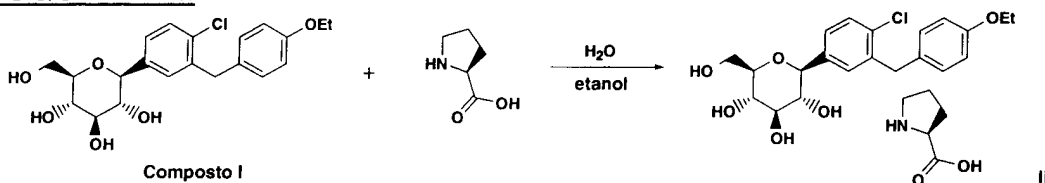
5 ESQUEMA VI



em que uma solução de L-prolina em água é aquecida em uma temperatura dentro da faixa de cerca de 70 a cerca de 90°C e um solvente de álcool tal como metanol, etanol ou álcool isopropílico, preferivelmente álcool isopropílico, é adicionado. Uma solução do composto I é adicionada à solução de L-prolina acima (que é agitada), em que composto I é empregado em uma relação molar à L-prolina de cerca de 0,5:1. A solução é resfriada lentamente em temperatura ambiente durante cujo tempo os sólidos formam-se. A solução é filtrada para remover sólidos que são lavados com solvente de álcool. Os sólidos são secados e recuperados na forma de um sólido branco que é o complexo cristalino 1:2 L-prolina Ih, forma 3, N-1.

O cristalino complexo 1:1 L-prolina li da invenção é preparado de acordo com o seguinte Esquema de reação VII.

ESQUEMA VII

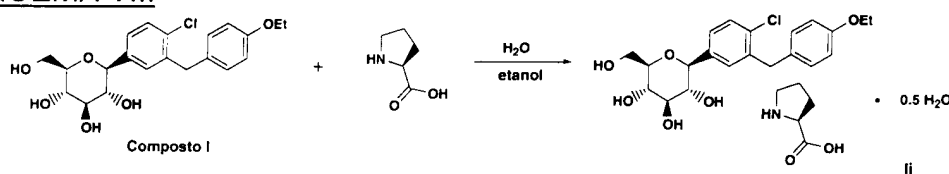


Uma solução de L-prolina em etanol/água é aquecida em ebulição e uma solução do composto I em etanol ou outro solvente de álcool é adicionado. A solução resultante é resfriada de -10 a -25°C cujo tempo sólidos formam-se, cujo sólidos é o complexo cristalino 1:1 com L-prolina li que é recuperado empregando procedimentos de convenção. Realizando o procedimento anterior para preparar complexo 1:1 L-prolina li, a L-prolina é em-

pregado em uma relação molar ao composto I dentro da faixa de cerca de 1:4 a cerca de 1:6.

O complexo de hemi-hidrato de L-prolina cristalino Ij da invenção é preparado de acordo com o seguinte Esquema de reação VIII.

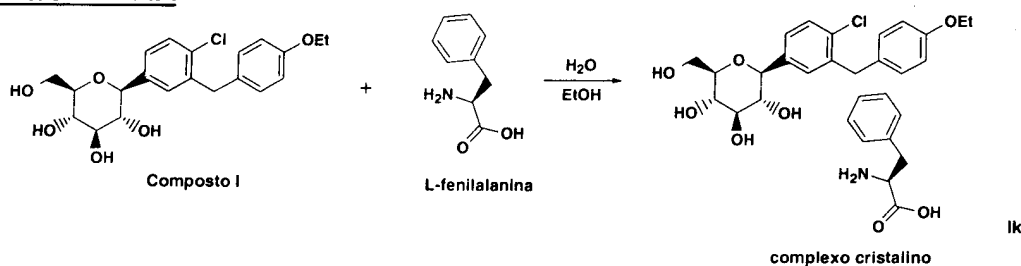
5 ESQUEMA VIII



em que uma solução de L-prolina e composto I (4,34 g, 10 mmols) em etanol/água é aquecido a 70°C para produzir uma solução clara. A solução resultante é resfriada a partir de -20 a -25°C e cristais de semente de complexo 1:1 com L-prolina Ij são adicionados. Depois de 3 dias a -20°C, os sólidos são coletados por meio de filtração, e a massa filtrada é lavada com etanol resfriado (-20°C). Os sólidos resultantes são suspensos e recuperados como um sólido cristalino branco Ij, H_{0,5}-2 empregando procedimentos convencionais.

O complexo de L-fenilalanina cristalina Ik da invenção é preparado de acordo com o seguinte Esquema de reação IX.

15 ESQUEMA IX



L-fenilalanina é dissolvida em água com aquecimento. A solução resultante é filtrada e adicionada a um etanol (ou outro álcool) solução contendo composto I. A solução resultante é aquecida de 70 a 90°C e permitida resfriar lentamente em temperatura ambiente (formação cristalina é observada a 55°C). A solução é submetida a procedimentos de recuperação convencionais. O complexo de L-fenilalanina Ik é recuperado como um sólido branco identificado como complexo 1:1 do composto I com L-Phe.

Os seguintes exemplos são fornecidos para descrever a inven-

ção em outros detalhes. Estes exemplos, que mencionam o melhor modo presentemente contemplado para realizar a invenção, são pretendidos ilustrar e não limitar a invenção.

A preparação de compostos da fórmula I é geralmente descrita na Patente U.S. 6.414.126, e especificamente descrita no Esquema 1 e Exemplo 1 de Patente U.S. 5.515.117. Patente U.S. 6.414.126, e Patente U.S. 5.515.117 incorporada aqui por referência em sua totalidade. Formas estáveis de compostos da fórmula (I) podem ser cristalizadas como solvatos (por exemplo, hidratos).

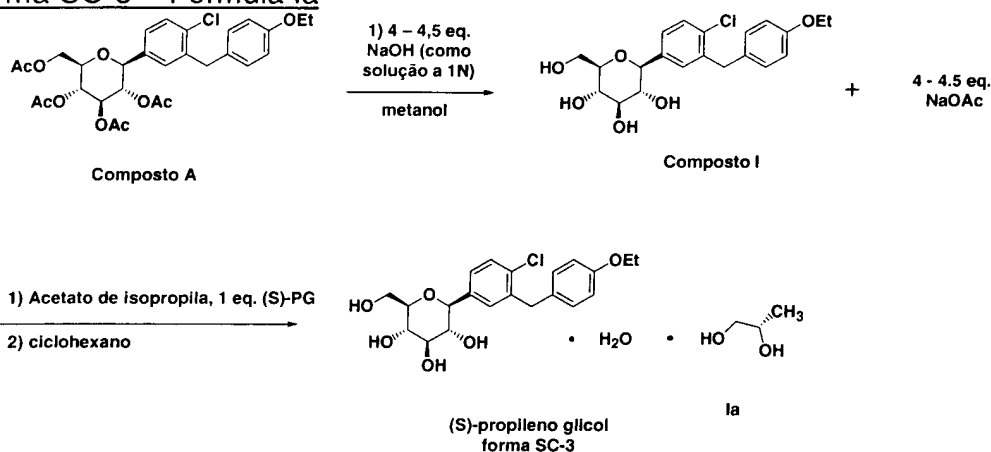
10 EXEMPLOS

PREPARAÇÃO DE ESTRUTURAS CRISTALINAS

EXEMPLO 1

Preparação da Estrutura (S)-Propileno Glicol ((S)-PG)–

Forma SC-3 – Fórmula Ia



15 Composto A pode ser preparado como descrito no Exemplo 1, Parte E de Patente U.S. 6.515.117.

Um reator de vidro de 10-L equipado com um termo-elemento e uma entrada de nitrogênio foi carregado com MeOH (1,25 L), água desionizada (3,6 L) seguido por 50% de NaOH aquoso (205,9 ml, 3,899 mols). A
20 solução residual de NaOH no cilindro de medição foi transferida com água (94 ml) para o vaso de reação. Composto A (503,11 g, 0,872 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada e aquecida a ~68°C durante 1,5 hora. Depois de 1 hora, a temperatura de banho de circulação foi abaixada de 80 a 70°C; temperatura interna se tornou 65°C. Depois que um total de 3 h de HPLC¹

indicou conclusão da reação, Composto I AP ~99,5. Depois que a mistura foi resfriada a 25°C, acetato de isopropila (2,5 L) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 10 minutos e em seguida a camada aquosa foi separada (pH = 12,5) e camada orgânica foi lavada com água (1 L). Durante esta lavagem o pH do sistema bifásico foi ajustado em 6,0 com HCl conc. (5,0 ml) e em seguida a camada aquosa foi separada². A camada orgânica foi coletada em um vaso separado. O reator foi lavado com água (2 L), MeOH (2 L) e estimulado com gás de nitrogênio. A solução úmida do composto B foi recarregada no reator e (S)-propileno glicol ((S)-PG) (67,03 g, 0,872 mol) foi introduzido. Opcionalmente, cristais de semente de (S)-PG la podem ser adicionados neste estágio. Cristalização instantânea produziu uma suspensão espessa. Depois de agitar durante 1 hora, cicloexano (2,5 L) foi adicionado rapidamente durante 10 minutos e a agitação foi continuada durante 21 horas. O produto foi filtrado através de um papel de filtro (Whatman #5, Buchner funnel 24" de diâmetro). A filtração foi rápida e levou cerca de 15 minutos. A massa filtrada foi lavada com uma mistura (1:1) de MTBE/cicloexano (2 x 1 L) e secada sob sucção durante 0,5 hora. O sólido foi transferido em uma bandeja *pyrex* e secado sob vácuo (25 mm de Hg) em um forno a 25-30°C durante dois dias até que a análise de água por KF correspondesse ao monidrato (3,6% em peso). O produto de (S)-PG la foi obtido (0,425 kg, rendimento 97%) como um sólido branco neve, HPLC³ AP 99,7.

Cristais de semente podem ser preparados dissolvendo-se o composto I em um solvente tal como MTBE e tratando-se a solução resultante com (S)-propileno glicol e procedendo-se como descrito acima sem o uso de semente.

¹HPLC: Coluna: YMC ODS-A (C-18) S3, 4,6 x 50 mm. Solvente A: 0,2% de H₃PO₄ aq. Solvente B: 90% de CH₃CN/10% de H₂O % B de partida= 0, % B final = 100 Gradiente tempo 8 minutos; tempo mantido 3 minutos. Tempo de parada de integração 11,0 min. Taxa de fluxo 2,5 ml/min comprimento de onda UV 220 nm.

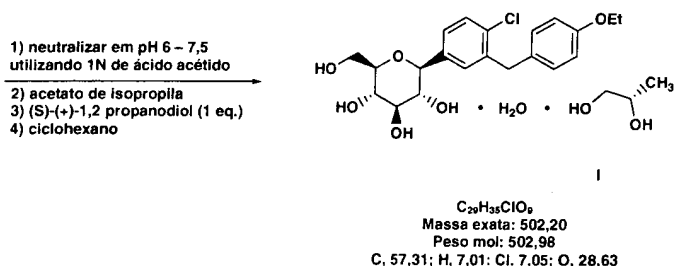
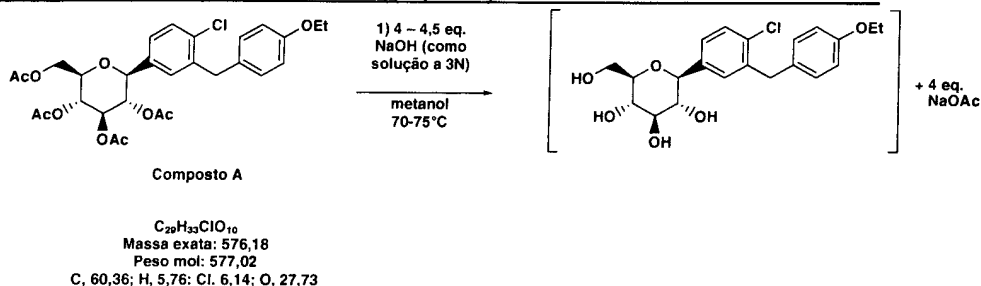
²Neutralização antes que a divisão de fase fosse feita para prevenir contaminação do produto com NaOH. Estrutura (S)-PG preparada sem

neutralização foi ligeiramente básica [pH 8,3 de uma suspensão sonicada em água (~20 mg/ml)].

- Método de ³HPLC: Fase Móvel A: 0,05% de TFA em H₂O. Fase móvel B: 0,05% de TFA em CAN. Coluna: YMC Hidrosfera 4,6 x 150 (3 μ). Gradiente: 30-90% de B durante 45 minutos, sustentar 5 minutos; outra vez a 30% de B e re-equilibrar durante 10 minutos. Comprimento de onda: 220 nm. Volume de injeção: 10 μl. Temperatura: Ambiente

EXEMPLO 1A

Estrutura (S)-Propileno Glicol ((S)-PG) - Forma SC-3 - Fórmula Ia



10 Procedimento

- 20g do composto A foram carregados em um reator em temperatura ambiente e pressão. 30mL de Metanol e 49,75mL de 3N de NaOH foram adicionados ao reator e a mistura reacional foi aquecida a 80°C ou refluxo, e mantidos cerca de 2-3 horas para conclusão da reação < 0,5 AP. A
- 15 batelada foi resfriada a 20°C e neutralizada em pH 6,0-7,5 utilizando HCl concentrado ou 1N de ácido acético (requer ~ 1mL/gm de contribuição).

Extração

- O produto foi extraído a partir da mistura reacional em 100 mL de acetato de isopropila, a fase aquosa foi dividida e a fase orgânica lavada
- 20 com água até a condutividade < 10mS (~ 4mL/gm de contribuição). A fase

aquosa foi dividida novamente.

Cristalização

2,8g (1,05 eq) de (S)-(+)-1,2 Propanodiol foram adicionados à mistura reacional. A batelada foi semeada com 0,1g de semente do composto I. 160mL de cicloexano foram adicionados e a batelada resfriada a partir da temperatura ambiente a 5°C. O grupo foi permitido agitar em temperatura ambiente a 5°C pelo menos 1 hora antes do isolamento.

Isolamento e Secagem

Cada carga da massa isolada foi lavada com 50/50 em volume de mistura de acetato de isopropila/cicloexano. A massa foi secada a 30°C em um forno a vácuo sob vácuo completo. (A massa é seca quando KF = 3,6% - 4,1%).

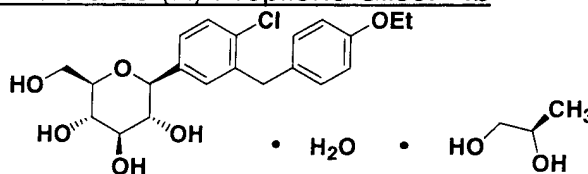
Rendimento = 84% (não corrigido)

Pureza típica = 99,81AP

15 Teor de PG típico = 15,1 - 15,8% por GC

EXEMPLO 2

Preparação da Estrutura de (R)-Propileno Glicol - Ib



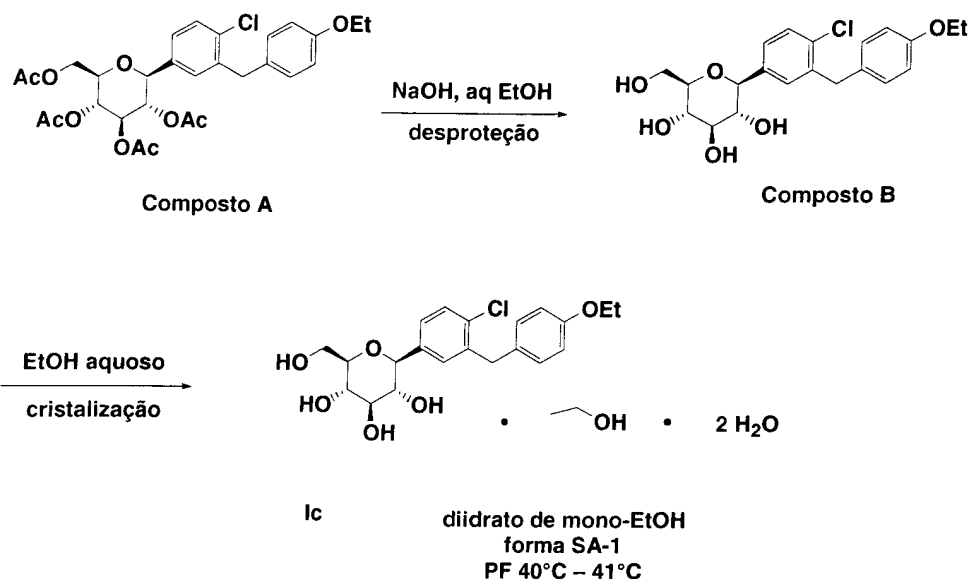
(R)-propileno glicol Ib

A estrutura de (R)-propileno glicol foi preparada utilizando o mesmo processo como descrito acima para a estrutura de (S)-propileno glicol Ia (Exemplo 1) a não ser que (R)-propileno glicol seja empregado no lugar de (S)-propileno glicol.

EXEMPLO 3

Preparação de Diidrato de Mono-EtOH (Estrutura de Etanol ou EtOH) –

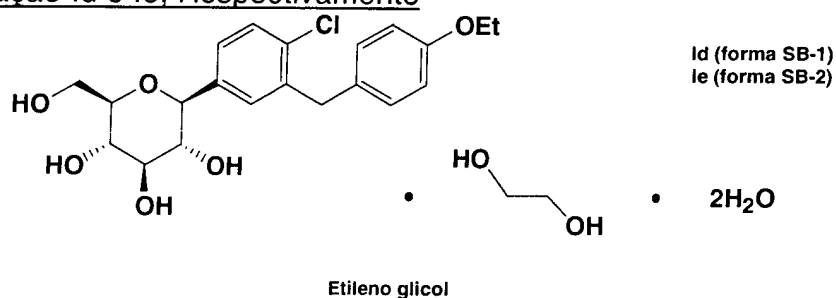
Forma SA-1 - Formula Ic



Composto A (1,0 g) foi dissolvido em EtOH (3,0 ml) aquecendo-se em uma fervura e a solução foi diluída com água (7 ml). 1 ml de EtOH foi adicionado e a mistura foi dividida em três porções para cristalização a 20°C, 5°C e -20°C. Depois de resfriar a -10 a -20°C, os cristais foram formados os quais têm M.P. 40-41°C.

EXEMPLOS 4 E 5

Preparação de Formas de estrutura de Etileno Glicol SB-1 e SB-2 – Formulação Id e Ie, Respectivamente



Para obter a forma polimórfica da forma de cristal do diidrato de etileno glicol SB-1 Id, Composto A (0,5 gm) foi dissolvido em etileno glicol aquoso (0,3 mL de água: 0,5 ml de etileno glicol) aquecendo a 45°C durante 30 min. Ao esfriar em temperatura ambiente, as sementes de SB-1 (10 mg) foram adicionadas. A mistura reacional foi agitada durante 16 h, para fornecer o sólido cristalino branco. Os cristais foram filtrados, lavados com água e secados. Para obter a forma polimórfica da forma de cristais de semente de diidrato de etileno glicol SB-1 Id, Composto A foi dissolvido na forma de cris-

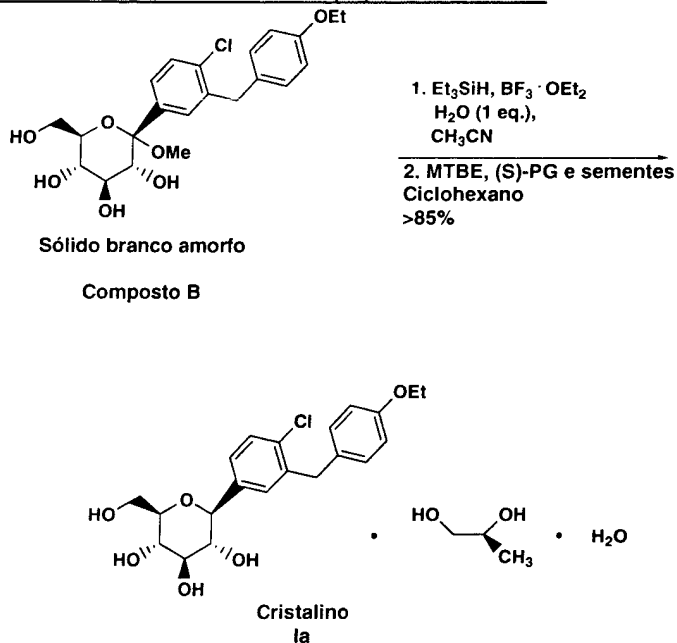
tal de (S)-propileno glicol de etileno glicol aquoso SC-3 Ia, foi adicionado para obter a forma de cristal de diidrato de etileno glicol forma SB-1 Id (Exemplo 4). Estes cristais foram filtrados e lavados com água em excesso.

Para obter a forma polimórfica da forma de cristal de diidrato de etileno glicol SB-2 Ie (Exemplo 5), Composto A foi dissolvido em etileno glicol aquoso por aquecimento. Ao resfriar, as sementes da forma de cristal de diidrato de mono-EtOH SA-1, Ic foram adicionadas para obter a forma de cristal do diidrato de etileno glicol SB-2 Ie (Exemplo 5). Estes cristais foram filtrados e lavados com água em excesso.

¹H RMN para formas SB-1 e SB-2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,29 (t, 3H, J = 6,98 Hz, -CH₃) 3,15 (m, 4H), 3,33 (bs, 6H, -CH₂), 3,42 (m, 3H), 3,6 (bdd, J = 11,4 Hz, 1H), 3,9 (bm, 5H, H-1, -2CH₂), 4,43 (t, 1H, J = 7,4 Hz, OH), 4,86 (d, 1H, J = 2,4, OH), 4,95 (q, 1H, -OH), 6,82 (d, 2H, J = 11,47 Hz, Ar-H), 7,8 (d, 2H, J = 11,4 Hz, Ar-H), 7,22 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, J = 11,4 Hz, Ar-H), 7,35 (t, 2H, J = 10,96, Ar-H; ¹³C RMN (400 MHz, DMSO) (12,49, 59,16, 60,61, 60,69, 68,10, 72,51, 76,11, 78,51, 79,02, 112,09, 125,16, 126,47, 127,38, 128,61, 129,02, 129,73, 135,62, 137,48, 154,70,,,,).

EXEMPLO 6

Preparação da Forma de Solvato de (S)-PG SC-3 Ia

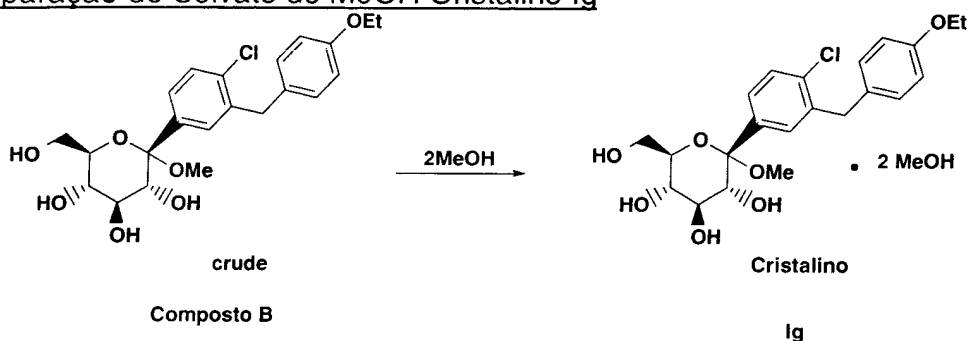


sob atmosfera de nitrogênio, foram carregados dietileterato de borotrifluoreto (2,3 mL, 18,4 mmol) e água (0,82 mL, 4,6 mmol). Depois de sustentar a mistura anterior durante cerca de 1 hora, trietilsilano (3 mL, 18,4 mmols) foi adicionado. A mistura resultante foi sustentada durante cerca de 1 hora, e em seguida o composto B (preparado como descrito no Exemplo 17) em 10 mL de acetonitrila foi adicionado. A batelada foi sustentada a 5 a 10°C. Na conclusão da reação como determinado por HPLC, a mistura reacional foi extinguida com acetato de amônio aquoso (24 mL; 85 g) em 200 mL de água. As fases foram separadas e a fase orgânica rica em produto foi secada em sulfato de sódio. A fase orgânica rica em produto foi concentrada sob pressão reduzida.

Água (13 mg, 0,7 mmol, com base em 0,3g do consumo do composto B bruto), (S)-propileno glicol (56 mg, 0,7 mmol), éter t-butilmetílico (5 mL, ~ 17 mL/g de consumo de composto B), sementes de composto Ia (~ 20 mg) foram misturados e sustentados durante 1 h, para formar uma suspensão de cristal. Cicloexano (10 mL, 33 mL/g de composto B (consumo)) foi adicionado. O produto cristalino (Ia) foi isolado por filtração (4-5%) e secado em vácuo a 20-25°C.

EXEMPLO 7

20 Preparação de Solvato de MeOH Cristalino Ig



Cristais de solvato de metanol Ig foram obtidos dissolvendo-se composto B puro em metanol e agitando-se em temperatura ambiente. Uma suspensão branca formou-se depois de alguns dias, e foi constatado ser solvato de metanol cristalino Ig.

25 O solvato de di-MeOH cristalino assim formado Ig pode ser utilizado no lugar do composto B na preparação do composto cristalino Ia como

descrito no Exemplo 6.

EXEMPLO 8

Preparação de Solvato de Di-MeOH Cristalino Ig do Composto B Não purificado em 80/20 de Metanol/Tolueno utilizando sementes

5 6g de composto B (HPLC AP aproximadamente 80%) foram dissolvidos em 15 mL de 80/20 de metanol/tolueno.

Sementes (cerca de 1% de composto B de partida) de cristais de composto Ig foram adicionadas e a mistura foi resfriada para formar uma suspensão que contém cristais.

10 A suspensão foi agitada durante 6 horas antes de isolar.

A massa úmida foi constatada ser solvato de metanol cristalino If porém perde a cristalinidade se deixada aberto durante alguns horas.

EXEMPLO 9

Preparação de Solvato de Di-MeOH Cristalino Ig do Composto B Não purificado em Metanol/Tolueno/Heptano utilizando sementes

15 2,5 g de composto B (91,5%) foram adicionados a um frasco de cintilação com uma barra agitadora magnética.

4 mL de tolueno foram adicionados para dissolver o composto Ia.

20 2 mL de metanol foram adicionados. Em seguida, as sementes de cristais do composto Ig (cerca de 1%) foram adicionados.

4 mL de heptano foram adicionados durante 30 minutos e a mistura foi agitada durante 12 horas. A massa úmida foi isolada em um funil de Buchner. A massa úmida foi constatada ser solvato de metanol cristalino Ig.

25 Foi secada sob vácuo a 30°C. O pó resultante perdeu a cristalinidade.

Rendimento = 1,7 g = 74,5% (corrigido). Caracterização de padrão de XRD de cristais: Figura 10.

O solvato de MeOH cristalino assim formado Ig pode ser utilizado no lugar do composto B na preparação de composto cristalino Ia como descrito no Exemplo 6.

EXEMPLO 10

Preparação de Solvato de 1,4-Butina-diol Cristalino If do Composto B em

Tolueno/Acetato de Etila utilizando sementes

Solvato de 1,4-butina-diol pode ser cristalizado em um acetato de alquila (por exemplo, etila, propila ou acetato de butila), álcool (por exemplo, isopropanol, butanol) ou até mesmo água. Tolueno e heptano agem como anti-solventes quando cristalizados em acetato de alquila.

50g (90,3 % em peso) do composto B foram dissolvidos em 675mL de tolueno. A solução foi aquecida a 60°C e 75mL de acetato de etila adicionados. 1,5 eq de 2-butina-1,4-diol (= 13,3g) foi adicionado e a mistura sustentada a 60°C até que o butina diol dissolvesse. A solução foi resfriada a 55°C e 0,1% de semente (50mg) do composto de 1,4-butina-diol If foi adicionado. A mistura foi sustentada durante 1 hora a 55°C. Composto If começou cristalizando-se. A mistura foi resfriada a 25°C durante 6 horas. A suspensão resultante foi agitada durante 3 horas antes do isolamento (líquido mãe conc. foi < 3mg/mL), filtrada e lavada com 180mL de tolueno + 20mL de acetato de etila, e secada sob vácuo a 45°C para produzir os cristais de solvato de 1,4-butina-diol If.

HPLC AP = 99,5%. Potência = 80,7 % em peso (Potência esperada = 83,6% para 1:1 de solvato). Rendimento = 95%.

EXEMPLO 11

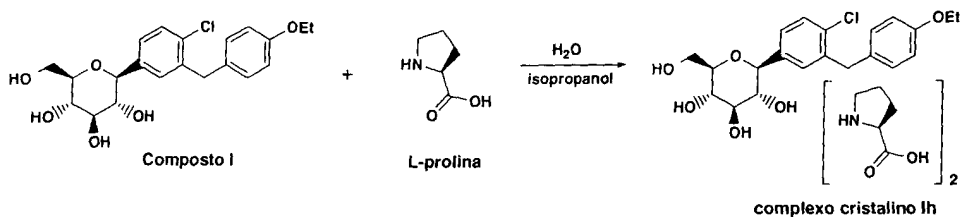
Preparação de solvato de 1,4-butina-diol Cristalino If do Composto B em Acetato de Butila/Heptano

0,5g do Compound B (91 % em peso) foi dissolvido em 3,5mL acetato de butila + 3,5mL de heptano a 60°C. 1,5 eq de 2-Butina-1,4-diol foi adicionado e a mistura resfriada em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante 12 horas, filtrada e lavada com 1mL de 1:1 de acetato de butila: heptano, e secada sob vácuo a 50°C para produzir os cristais de solvato de 1,4-butina-diol If. Potência = 85,1%. Rendimento = 90%.

O solvato de 1,4-butina-diol If pode ser empregado no lugar do composto B e empregando o ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ no lugar de BF_3OEt_2 para formar o composto cristalino Ia.

EXEMPLO 12

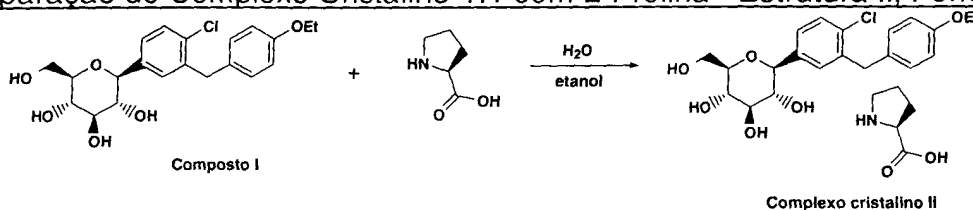
Preparação do Complexo Cristalino 1:2 com L-Prolina - Estrutura Ih, Forma 3



Uma solução de L-prolina (11,5 g, 100 mmols) em 10 mL de água foi aquecida a 80°C e 100 mL de isopropanol foram adicionados. À solução rapidamente agitada de L-prolina foi adicionada uma solução em temperatura ambiente do composto I (21,4 g, 50 mmols) em 100 mL de isopropanol. Os sólidos formaram-se, e a solução foi resfriada em temperatura ambiente lentamente. A solução foi filtrada e os sólidos resultantes foram lavados com isopropanol seguido por hexano. Os sólidos foram secados sob forno à vácuo para produzir 30,4 g de um sólido branco que contém o composto I como um complexo cristalino 1:2 com L-prolina (estrutura I_h, forma 3).

10 EXEMPLO 13

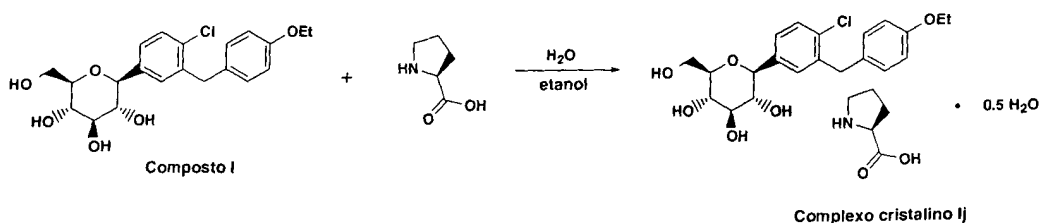
Preparação de Complexo Cristalino 1:1 com L-Prolina - Estrutura I_i, Forma 6



Uma solução de L-prolina (0,23 g, 0,2 mmol) em 1,1 mL de 90% de etanol/água foi aquecida brevemente em fervura e uma solução de composto I (0,4 g, 1 mmol) em 4 mL de etanol foi adicionada. A solução resultante foi resfriada a -20°C por 2 h durante cujo tempo os sólidos formaram-se. A solução foi armazenada em temperatura ambiente durante 2 dias. O recipiente foi centrifugado e o sobrenadante foi removido. Os sólidos restantes foram lavados em 1 mL de MTBE, e os sólidos foram secados sob vácuo para produzir 0,025 g de um sólido branco que contém o composto I em um complexo cristalino 1:1 com L-prolina (estrutura I_i, forma 6).

EXEMPLO 14

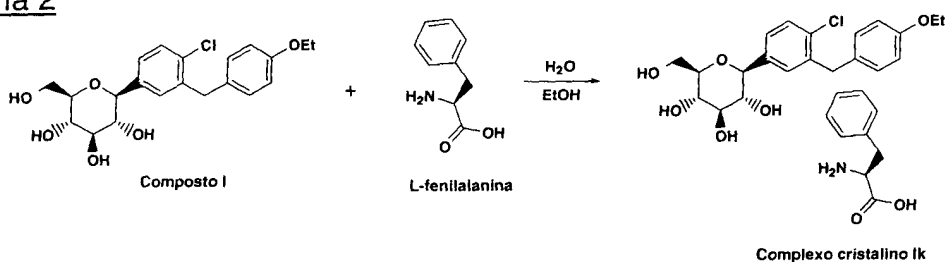
Preparação da Forma Cristalina H.5-2 do Hemi-hidrato de Composto I de L-Prolina - Estrutura I_j



Uma solução de L-prolina (0,23 g, 2 mmols) e composto I (4,34 g, 10 mmols) em 31 mL de 97% de etanol/água foi aquecida brevemente a 70°C para produzir uma solução clara. A solução resultante foi resfriada a -20°C e os cristais de semente do complexo 1:1 do composto I com estrutura de L-prolina li forma 6 foram adicionados. Depois de 3 dias a -20°C, os sólidos foram coletados por filtração, e a massa filtrante foi lavada com etanol frio (-20°C). Os sólidos resultantes foram suspensos em 5 mL de heptano, seguido por filtração e lavado com heptano para produzir 0,3 g de um sólido branco. O material (0,02 g) foi também cristalizado a partir de 20/1 de EtOH/H₂O com evaporação lenta do solvente e aquecimento/resfriamento leve para cultivar os cristais de qualidade de Raios X maiores que contêm uma relação de 4 moléculas de composto I, 4 moléculas de L-prolina e 2 moléculas de água por célula unitária, hemi-hidrato de complexo 1:1 com L-prolina (estrutura Ij forma H.5-2).

15 EXEMPLO 15

Preparação de Complexo Cristalino 1:1 com L-Fenilalanina - Estrutura Ik, Forma 2

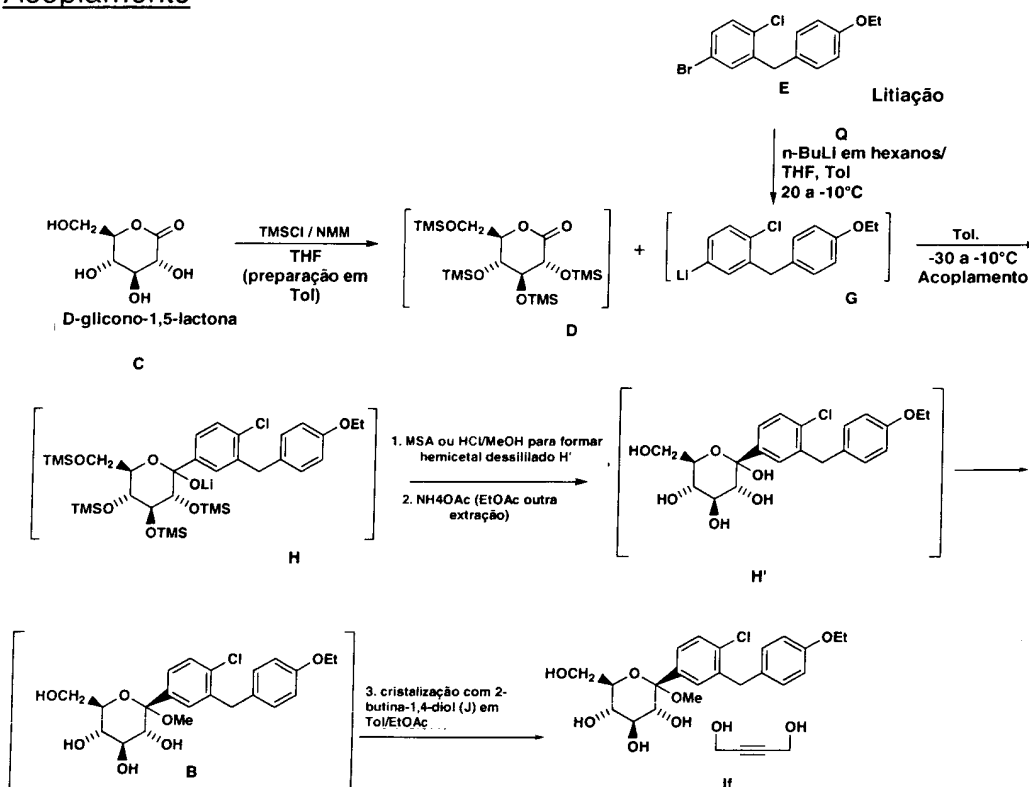


L-fenilalanina (424 mg, 2,56 mmols) foi dissolvida em 6 mL de água a 80°C. A solução resultante foi filtrada e adicionada a uma solução de etanol (6,5 mL) contendo 1 grama de composto I (2,36 mmols). A solução resultante foi aquecida a 80°C e permitida resfriar em temperatura ambiente lentamente (formação cristalina foi observada primeiro a 55°C). A solução foi armazenada a 4°C. A solução foi filtrada e os cristais foram lavados com

20% de água/etanol para produzir um complexo de L-Phe:composto I. Este material foi também recristalizado a partir de 10 mL de 50% de água/etanol como acima para produzir 910 mg de um sólido branco identificado como complexo 1:1,3 do composto I com L-Phe (64%) estrutura Ik, forma 2 como determinado por integração de ^1H RMN.

EXEMPLO 16

Preparação de Composto If por meio de Litação Contínua e Reações de Acoplamento



Um esquema de reação similar àquele mostrado no Esquema o IVA e Figura 22 foi empregado.

Um resfriador a -30°C para o reator de litiação 5 (misturador estático encamisado 5) foi fixado.

Um resfriador a -30°C para o reator de acoplamento 22 (misturador estático encamisado 22) e trocador de calor de pré-resfriamento (não mostrado na Figura 22) para a alimentação do composto D/tolueno foi fixado.

15 Litação Contínua

As duas alimentações de E/THF/tolueno (2,74 ml/min) e Q, isto

é, n-BuLi em hexano (0,41 ml/min), foram misturadas e combinadas por misturador estático encamisado 5 (-30°C).

Antes de bombear a alimentação de D/tolueno, tolueno (2,96 ml/min) foi enviado no sistema como um fluxo de preparação para manter o
5 fluxo global constante em 6,1 ml/min.

Amostras na saída do misturador estático de litição 5 para análise de HPLC foram coletadas. Amostras foram tiradas antes (a) do início da reação de acoplamento, e (b) depois da coleção da mistura reacional no reator de MSA-MeOH.

10 Reação de Acoplamento Contínuo

A alimentação de D/tolueno (2,96 ml/min) foi pré-esfriada por um trocador de calor antes da mistura com o fluxo de litição.

As duas correntes, isto é G e D, foram misturados e combinados por um misturador estático encamisado 22 (entre -24°C e -30°C).

15 A corrente de reação mostrou-se amarelada na cor.

As amostras foram coletadas na saída do misturador 22 para análise de HPLC. Amostras foram tiradas antes e depois da coleção no reator de MSA-MeOH 25.

Metil Glicosidação

20 A corrente de reação de acoplamento 24 foi alimentada em um reator de 500-ml 25 contendo MSA e metanol ou HCl/MeOH a < -10°C com agitação.

Depois que a coleção foi finalizada, a mistura reacional foi mantida a < -10°C com agitação durante mais uma hora.

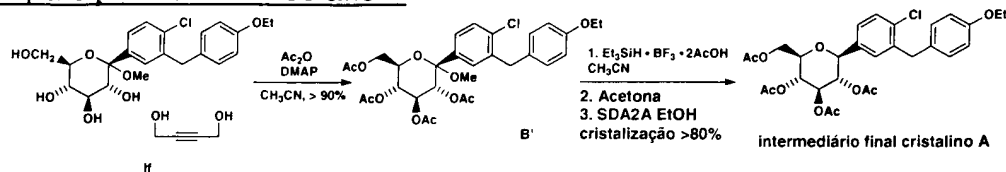
25 A mistura reacional foi aquecida até 35°C. A reação foi julgada completa (cerca de 6 h) até que análise de HPLC indicasse que hemicetal dessililado H' RAP < 0,3%. A reação foi resfriada em temperatura ambiente (20°C) e a mistura reacional foi mantida durante 16 h para formar o composto B.

30 Formação de Cristais de IF

B foi cristalizado com 2-butina-1,4-diol (J) em tolueno/EtOAc para produzir cristais de If.

EXEMPLO 17

Preparação de Intermediário A



Composto sólido If (50,0 g), DMAP sólido (1,2 g), acetonitrila líquida (450 mL), e anidrido acético líquido (63 mL) foram carregados em um reator de frasco de 250 ml.

A batelada (77°C) foi aquecida e mantida até a reação concluir.

A batelada foi resfriada (5°C).

Trietilsilano (72 mL), e complexo de trifluoreto de boro ácido acético (63 mL) foram carregados ao reator.

Depois de conclusão da reação, acetona (36 mL) foi adicionada.

A batelada (21°C) foi aquecida e mantida até que trietilsilano fosse consumido.

NH₄OAc aquoso (33 % em peso, 450 mL) foi adicionado e a batelada foi misturada, permitida assentar até as fases superiores e inferiores formarem-se.

Volume em batelada do produto na fase superior rica foi reduzido por destilação de acetonitrila em agitação mínima. Etanol SDA3A (1 L) foi carregado em temperatura elevada (> 60°C).

O produto foi cristalizado resfriando-se ou resfriando-se com semente (5 % em peso com base no composto If moído úmido, moído a jato de nitrogênio, ou uma batelada anterior). O produto foi tipicamente isolado em > 75% de rendimento.

O produto foi recristalizado como uma massa seca ou úmida de etanol SDA3A.

25 CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURA CRISTALINA

Estruturas de cristal equivalentes às estruturas de cristal descritas abaixo e reivindicadas aqui podem demonstrar características similares, ainda não idênticas, analíticas dentro de uma faixa razoável de erro, dependendo das condições de teste, pureza, equipamento e outras variáveis co-

munas conhecidas por aqueles versados na técnica.

Consequentemente, ficará evidente para aqueles versados na técnica que várias modificações e variações podem ser feitas na presente invenção sem afastar-se do escopo e espírito da invenção. Outras modalidades da invenção serão aparentes àqueles versados na técnica a partir da
5 consideração do relatório e prática da invenção descrita aqui. Requerentes pretendem que o relatório e exemplos sejam considerados como exemplares, porém não limitantes ao escopo.

Difração de Pó de Raios X

10 Alguém de experiência ordinária na técnica apreciará que um padrão de difração de pó Raios X pode ser obtido com um erro de medida que é dependente das condições de medida empregadas. Em particular, é geralmente conhecido que intensidades em um padrão de difração de pó de Raios X podem flutuar, dependendo das condições de medida empregadas.
15 Deve ser também entendido que as intensidades relativas podem da mesma forma variar, dependendo das condições experimentais e, desta maneira, da ordem exata de intensidade não deveria ser levada em consideração. Adicionalmente, um erro de medida de ângulo de difração para um padrão de difração de pó de Raios X em pó convencional é tipicamente cerca de 5% ou
20 menor, e tal grau de erro de medida deve ser levado em consideração como pertencendo aos ângulos de difração anteriormente mencionados. Consequentemente, deve ser entendido que as estruturas cristalinas da presente invenção não são limitadas às estruturas cristalinas que fornecem padrões de difração de Raios X completamente idênticos aos padrões de difração de
25 pó de Raios X descritos nas Figuras acompanhantes descritas aqui. Quaisquer estruturas cristalinas que fornecem padrões de difração de pó de Raios X substancialmente idênticos àqueles descritos nas Figuras acompanhantes incluem-se no escopo da presente invenção. A capacidade de averiguar idêntidades significativas de padrões de difração de pó de Raios X está dentro da esfera de alguém de experiência ordinária na técnica.
30

(S)-PG (forma SC-3) Ia, (R)-PG Ib, Solvato de 1,4-Butina-diol If e Solvato de Dimetanol Ig, Hemi-hidrato de Complexo 1:1 L-prolina lj (H.5-2), Complexo

1:2 L-Prolina lh e Estruturas de Complexo 1:1 L-prolina li

Cerca de 200 mg foram empacotados em um suporte de amostra de difração de pó de Raios X Philips (PXRD). A amostra foi transferida para uma unidade Philips MPD (45 KV, 40 mA, Cu K α 1). Dados foram coletados em temperatura ambiente na faixa 2-teta de 2 a 32 (modo de varredura contínuo, taxa de varredura 0,03 grau/s, auto-divergência e fendas de anti-dispersão, fenda de recepção: 0,2 mm, centrifugação de amostra: ON).

Padrões de difração de Pó de Raios X para as estruturas (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib) são ilustrados nas Figuras 1 e 2, respectivamente. Padrões de difração de Pó de Raios X para o solvato de 1,4-butina-diol If e o solvato de dimetanol Ig são ilustrados nas Figuras 9 e 10, respectivamente. Padrões de difração de pó de Raios X para o complexo 1:2 L-prolina lh, complexo 1:1 L-prolina li, e as estruturas de complexo 1:1 hemi-hidrato de L-prolina lj são ilustrados nas Figuras 13, 14 e 15, respectivamente. Posições de pico de difração selecionadas (graus $2\theta \pm 0,2$) para o hemi-hidrato (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib) de complexo 1:1 L-prolina lj (H.5-2), complexo 1:2 L-prolina lh e estruturas de complexo 1:1 L-prolina li são mostradas na Tabela 1. Posições de pico de difração características (graus $2\theta \pm 0,1$) em temperatura ambiente, são com base em um padrão de alta qualidade coletado com um difratômetro (CuK α) com um capilar de centrifugação com 2θ calibrado com uma metodologia de National Institute of Standards e Technology, e outro padrão adequado conhecido por aqueles versados na técnica. As intensidades relativas, entretanto, podem mudar dependendo do tamanho do cristal e morfologia.

25 TABELA 1

PICOS DE PXRD SELECIONADOS ($2\theta \pm 0,2^\circ$)

(S)-PG (Ia)	(R)-PG (Ib)	H.5-2, 1:1 L-prolina (hemi-hidrato) (lj)	N-1, 1:2 L-prolina (lh)	N-1 1:1 L-prolina (li)
3,8	3,9	3,9	3,3	3,9
7,6	8,0	8,8	6,5	9,5
8,1	8,7	15,5	8,6	15,4

(S)-PG (Ia)	(R)-PG (Ib)	H.5-2, 1:1 L-prolina (hemihidrato) (Ij)	N-1, 1:2 L-prolina (Ih)	N-1 1:1 L-prolina (Ii)
8,7	15,3	15,8	15,7	15,7
15,2	15,6	16,5	16,4	15,9
15,7	17,2	17,8	17,2	17,5
17,1	19,2	19,4	18,9	18,7
18,9	19,9	19,7	19,8	19,7
20,1	20,3	20,8	20,2	20,3

Ressonância Magnética Nuclear em Estado Sólido

As estruturas (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib), solvato de 1,4-butina-diol If e solvato de dimetanol Ig foram caracterizadas por técnicas de RMN de estado sólido.

- 5 Todas as medidas de C-13 RMN de estado sólido foram feitas com um espectrômetro de RMN Bruker DSX-400, 400 MHz. Espectros de alta resolução foram obtidos utilizando-se o desacoplamento de próton de alta capacidade e a sequência de pulso de TPPM e polarização cruzada de amplitude de rampa (RAMP-CP) com centrifugação de ângulo mágico (MAS)
- 10 em aproximadamente 12 kHz (A.E. Bennett e outros, *J. Chem. Phys.*, 1995, 103, 6951; G. Metz, X. Wu e S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A*, 1994, 110, 219-227). Aproximadamente 70 mg de amostra, empacotados em um rotor de zircônia em forma de canister foram utilizados para cada experiência. Trocas químicas (δ) foram referenciadas em adamantano externo com a ressonância de alta frequência sendo fixadas em 38,56 ppm (W.L. Earl e D.L. VanderHart, *J. Magn. Reson.*, 1982, 48, 35-54).
- 15

O espectro de CPMAS de ^{13}C RMN resultante para estrutura (S)-PG e (R)-PG é mostrado nas Figuras 3 e 4 respectivamente.

- 20 Os picos de ressonância principais para o espectro de carbono em estado sólido de (S)-PG e (R)-PG são listados abaixo na Tabela 1A e Tabela 2 e para solvato de 1,4-butina-diol If e solvato de dimetanol Ig são listados abaixo nas Tabelas 2A e 2B, respectivamente. Estruturas de cristal demonstrando posições de pico de ^{13}C RMN substancialmente similares, em

que "substancialmente similar" significa 10 a 15% do valor adimensional, são julgadas incluir-se no escopo da invenção (isto é, equivalente às estruturas ilustradas abaixo).

TABELA 1A

5 Posições de Pico de RMN de Próton para Solvato de (S)-Propileno Glicol Ia

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,00 (d, 3H, $J = 6,25$ Hz, PG- CH_3), 1,29 (t, 3H, $J = 6,98$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,0-3,30 (m, 4H, H2, H3, H4, H-5), 3,43 (m, 1H, H-6a), 3,53 (m, 1H), 3,69 (bdd, H, $J = 4,4$ Hz, H-6b), 3,9-4,1 (m, 5H, H-1, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2$), 4,38 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, OH), 4,44 (dt, 2H, $J = 2,2$ Hz, $J = 5,7$ Hz), 4,82 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, $-\text{OH}$), 4,94 e 4,95 (2d, 2H, 2-OH), 6,82 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar-H), 7,09 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar-H), 7,22 (dd, 1H, $J = 1,97$ Hz, 8,25 Hz, Ar-H), 7,31 (bd, 1H, 1,9 Hz, Ar-H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, Ar-H).

TABELA 2

15 POSIÇÕES DE PICO DE SSNMR / δ (EM PPM) RELATIVO A TMS (TE-TRAMETIL SILANO)

(S)-PG	(R)-PG
δ / ppm	δ / ppm
16,2	15,8
17,6	17,6
39,3	39,0
60,9	60,9
63,3	63,2
69,8	67,4
76,9	69,7
78,7	77,3
79,4	79,2
113,8	79,8
123,6	113,3
129,3	123,6
130,5	129,0
132,0	130,4
135,7	132,0
139,1	135,6
158,0	139,2
	157,9

Estes dados são estritamente válidos para um espectrofotômetro

de 400 MHz.

TABELA 2A

Posições de Pico de RMN de Próton para Solvato de 1,4-Butina-diol If

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2,90
 5 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 3,39 (s, 9H, $-\text{OCH}_3$), 3,4-3,65 (m, 3H), 3,81 (bm, 2H), 3,91 (q,
 2H, $J = 7,1$ Hz, $-\text{CH}_2$), 3,97 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, Ar-H), 7,02 (d, 2H,
 $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,25 (s, 2H, Ar-H), 7,34 (s, 1H, Ar-H); ^{13}C (CDCl_3), 14,78,
 38,43, 49,14, 50,57, 61,84, 63,34, 69,98, 72,53, 74,63, 100,95, 114,36, (2),
 126,64, 129,19, 129,59, 129,71, 131,38, 134,30, 136,61, 138,50, 157,27,.
 10 M.P. 103.08°C.

TABELA 2B

Posições de Pico de RMN de Próton para Solvato de Dimetanol Ig

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, $-\text{CH}_3$),
 2,38-2,54 (m, 1H), 2,5 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 3,2 (m, 1H), 3,35 (m, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,16-
 15 3,39 (m, 1H, H-6), 3,41-3,42 (m, 1H, H-6), 3,9 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2), 4,05
 (d, 4H, $-\text{CH}_2$), 4,52 (t, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,95 (d, 2H), 5,23 (t, 2H), 6,82 (d,
 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar-H), 7,07 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar-H) 7,4 (s, 2H, Ar-H), 7,50 (s,
 1H, Ar-H); ^{13}C (CDCl_3), 14,69, 48,28, 49,02, 60,81, 62,84, 70,05, 74,02,
 76,81, 83,97, 100,64, 114,23, 127,40, 128,2, 129,44, 131,2, 131,4, 132,45,
 20 137,38, 138,57, 156,84. Análise elementar Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClO}_9$: Cal-
 culado C 59,48, H 6,34, Cl 6,75; Encontrado C 59,35, H 5,97, Cl 6,19.

Análise Gravimétrica Térmica

Experiências de análise gravimétrica térmica (TGA) foram reali-
 zadas em TA Instruments® modelo Q500. A amostra (cerca de 10-30 mg) foi
 25 colocada em uma panela de platina previamente degenerada. O peso da
 amostra foi medido com precisão e registrado a mil de um miligrama pelo
 instrumento. O forno foi purgado com gás nitrogênio a 100mL/minutos. Os
 dados foram coletados entre temperatura ambiente e 300°C a 10°C/min de
 taxa de aquecimento.

30 Curvas de TGA para as estruturas (S)-PG Ia e (R)-PG Ib são
 mostradas nas Figuras 5 e 6, respectivamente. Perda de peso corresponde
 a um mol de água e um mol de propileno glicol por mol da estrutura analisa-

da.

Curvas de TGA para o complexo 1:2 L-prolina lh, o complexo 1:1 L-prolina li e as estruturas de complexo de hemi-hidrato de 1:1 L-prolina lj são mostradas nas Figuras 16, 17 e 18, respectivamente. Perda de peso
5 corresponde a um mol de água e um mol de L-prolina por mol da estrutura analisada.

Calorimetria de Varredura Diferencial

O comportamento térmico de estado sólido do (S)-PG Ia, (R)-PG Ib, solvato de 1,4-butina-diol If, solvato de dimetanol Ig, 1:2 L-prolina lh, 1:1
10 L-prolina li e as estruturas de hemi-hidrato de 1:1 L-prolina lj foram investigadas por calorimetria de varredura diferencial (DSC). As curvas de DSC para as estruturas (S)-PG Ia e (R)-PG Ib são mostradas nas Figuras 7 e 8, respectivamente. As curvas de DSC para o solvato de 1,4-butina-diol If e as estruturas de solvato de dimetanol Ig são mostradas nas Figuras 11 e 12,
15 respectivamente. As curvas de DSC para o complexo 1:2 L-prolina lh, o complexo 1:1 L-prolina li e as estruturas de complexo 1:1 hemi-hidrato L-prolina lj são mostradas nas Figuras 19, 20 e 21, respectivamente.

Experiências de calorimetria de varredura diferencial (DSC) foram realizadas em um TA Instruments® modelo Q1000. A amostra (cerca de
20 2-6 mg) foi pesada em uma panela de alumínio e registrada com precisão a um centésimo de um miligrama, e transferida à DSC. O instrumento foi purgado com gás de nitrogênio a 50mL/min. Dados foram coletados entre temperatura ambiente e 300°C a 10°C/min de taxa de aquecimento. A plotagem foi feita com os picos endotérmicos mostrados abaixo.

25 Alguém de experiência na técnica entretanto, notará que na medida de DSC há um certo grau de variabilidade nas temperaturas de pico e de início medidas atuais, dependendo da taxa de aquecimento, forma de cristal e pureza, e outros parâmetros de medida.

Análise de Raios X de Cristal Único

30 Um único cristal para a estrutura (S)-PG Ia, e para o solvato de 1,4-butina-diol If, solvato de dimetanol Ig, 1:2 L-prolina lh, 1:1 L-prolina li e estruturas de hemi-hidrato de 1:1 L-prolina lj foram obtidos e investigados

por difração de raios X.

Dados foram coletados em um difractômetro serial Bruker-Nonius¹ CAD4. Parâmetros de célula unitária foram obtidos através de análise de mínimos quadrados das colocações de difractômetro experimentais de 5 25 reflexões de ângulos altos. Intensidades foram medidas utilizando-se a radiação de Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) em uma temperatura constante com a técnica de varredura variável θ - 2θ e foram corrigidas apenas para fatores de polarização de Lorentz. Contagens antecedentes foram coletadas aos extremos da varredura durante a metade do tempo da varredura. Alternadamente, dados de cristal único foram coletados em um sistema Bruker-Nonius 10 Kappa CCD 2000 utilizando radiação de Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Indexação e processamento dos dados de intensidade medida foram realizados com o pacote² de *software* HKL2000 no conjunto³ de programa Collect.

Quando indicados, os cristais foram resfriados na corrente fria 15 de um sistema⁴ Oxford crio durante a coleção de dados.

As estruturas foram resolvidas por métodos diretos e refinadas com base nas reflexões observadas utilizando o pacote de *software* SDP⁵ com modificações locais secundárias ou o pacote cristalográfico, MAXUS⁶.

Os parâmetros atômicos derivados (coordenadas e fatores de 20 temperatura) foram refinados por mínimos quadrados de matriz completos. A função minimizada nos refinamentos foi $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R está definido como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ enquanto $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ onde w é uma função de pesagem apropriada com base nos erros nas intensidades observadas. Mapas de diferença foram examinados em todos os estágios de 25 refinamento. Hidrogênios foram introduzidos em posições idealizadas com fatores de temperatura isotrópicos, porém nenhum parâmetro de hidrogênio foi variado.

Parâmetros de célula unitária para a estrutura (S)-PG Ia na forma SC-3 são listados abaixo na Tabela 3. Quando aqui utilizado, o parâmetro 30 de célula unitária "moléculas/por célula" refere-se ao número de moléculas do Composto na célula unitária.

TABELA 3

Dados de Célula Unitária para (S)-PG (IA)

Estrutura	T	a(Å)	b (Å)	c (Å)	α°	β°	γ°	V_m	Z'	SG	D_{calc}	R
la (S)-PG	25	11,2688(8)	4,8093(3)	46,723(3)	90	90	90	633	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1,319	,069

T = temp. (°C) para os dados cristalográficos.

Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica

5 $V_m = V(\text{célula unitária})/(\text{moléculas de fármaco Z por célula})$

R = índice residual ($I > 2\sigma(I)$)

D_{calc} = densidade de cristal calculada

SG = grupo espacial

¹ Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997) in *Macromolecular Crystallography*, eds.

10 Carter, W.C. Jr & Sweet, R.M. (Academic, NY), Vol. 276, pp.307-326

¹ Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V., 1998

¹ Oxford Criosystems Criostream cooler: J. Cosier e A.M. Glazer, *J. Appl. Cryst.*, 1986, 19, 105

15 ¹SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716
Scattering factors, including f' and f'' , in the SDP software were taken from the "International Tables for Crystallography", Knoch Press, Birmingham, England, 1974; Vol. IV, Tabelas 2.2A e 2.3.1

¹ maXus solution and refinement software suite: S. Mackai, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremaine, N. Stewart, K. Shankland. maXus: a computer program for the solution and refinement de cristal structures from diffraction data.

Tabela 4 abaixo mostra os parâmetros posicionais para a estrutura (S)-PG la às 25°C.

25 TABELA 4

PARÂMETROS POSICIONAIS PARA (S)-PG EM T = 25°C

Átomo	X	Y	Z
CL	0,7313	0,4674	-0,2101
O5	0,8119	0,5766	-0,0701

Átomo	X	Y	Z
O4	0,7202	0,5458	0,00549(13)
O3	0,5115	0,3666	-0,0246
O6	0,9646	0,2671	-0,0316
O2	0,4895	0,5889	-0,0811
C2	0,6024	0,5045	-0,9697
C12	0,7946	0,4228	-0,1261
C5	0,8198	0,6301	-0,0398
O17	0,1633	0,2154	-0,2179
C8	0,6391	0,7665	-0,1320
C6	0,9425	0,5628	-0, - 0299
C3	0,5984	0,5441	-0,0373
C1	0,7059	0,6639	-0,0829
C7	0,7147	0,6097	-0,1148
C4	0,7190	0,4796	-0,0240
C10	0,7203	0,5412	-0,1732
C17	0,2586	0,3689	-0,2079
C19	0,4171	0,6835	-0,2198
C11	0,7959	0,3822	-0,1562
C9	0,6397	0,7259	-0,1622
C13	0,5535	0,8771	-0,1822
C14	0,4508	0,6852	-0,1907
C15	0,3841	0,5376	-0,1712
C16	0,2861	0,3765	-0,1788
C20	0,1012	0,0595	-0,1979
C18	0,3232	0,5239	-0,2279
C21	0,0030	-0,0944	-0,2137
O89	0,3708	0,0977	-0,0854
O88	0,1294	0,2019	-0,0742
C88	0,1652	-0,0245	-0,0920
C89	0,2791	0,0335	-0,1051
C87	0,0645	-0,1005	-0,1124
O99	0,2722	0,4482	-0,0319
H21	0,6171	0,2877	-0,0753
H121	0,8544	0,3092	-0,1123

Átomo	X	Y	Z
H51	0,7993	0,8404	-0,0347
H81	0,5805	0,9176	-0,1225
H61	0,9563	0,6296	-0,0070
H62	1,0096	0,6774	-0,0422
H31	0,5776	0,7529	-0,0321
H11	0,6920	0,8863	-0,0793
H41	0,7271	0,2607	-0,0265
H191	0,4656	0,8069	-0,2353
H111	0,8552	0,2316	-0,1658
H131	0,5284	1,0619	-0,1717
H132	0,6093	0,9308	-0,2010
H151	0,4086	0,5437	-0,1488
H161	0,2335	0,2640	-0,1632
H201	0,1483	-0,1065	-0,1632
H202	0,0535	0,1811	-0,1804
H181	0,2987	0,5193	-0,2503
H211	-0,0606	-0,2245	-0,2014
H212	-0,0562	0,0572	-0,2256
H213	0,0387	-0,2305	-0,2306
H2	0,4362	0,4237	-0,0836
H3	0,4297	0,4310	-0,0299
H4	0,7387	0,3750	0,0172
H6	0,9827	0,1877	-0,0122
H881	0,1809	-0,2154	-0,0792
H891	0,2662	0,2151	-0,1200
H892	0,3059	-0,1396	-0,1196
H871	0,0875	-0,2595	-0,1270
H872	-0,0137	-0,1453	-0,1008
H873	0,0462	0,0938	-0,1255
H89	0,4203	-0,0719	-0,0817
H88	0,0653	0,1382	-0,0608
H991	0,2473	0,6301	-0,0234
H992	0,2108	0,3906	-0,0463

⁶maXus solution and refinement software suite: S. Mackai, C.J. Gilmore, C.

Edwards, M. Tremaine, N. Stewart, K. Shankland. MaXus: a computer program for the solution and refinement de cristal structures from diffraction data.

- 5 Parâmetros de célula unitária para o diidrato de monoetanol (estrutura de etanol ou EtOH) forma SA-1, fórmula Ic são listados abaixo na Tabela 5.

TABELA 5

DADOS DE CÉLULA UNITÁRIA PARA ETANOL SA-1 (IC)

Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
Ic SA-1	-50	11,519(1)	4,799(1)	22,648(1)	-	94,58(1)	-	1	P2 ₁	624	1,307	0,05

T = temporário (°C) para dados cristalográficos

- 10 Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica

V_m = V (unidade celular)/(moléculas de fármaco Z por célula)

R = índice residual ($I > 3\sigma(I)$)

D_{calc} = densidade de cristal calculada

SG = grupo espacial

- 15 Tabela 6 abaixo mostra os parâmetros posicionais para a forma SA-1 (diidrato de mono-etanol). Ic a -50°C.

TABELA 6

COORDENADAS ATÔMICAS FRACIONAIS PARA FORMA SA-1 EM T=-50°C

Átomo	X	Y	Z
CL	0,7673	0,0854	-0,4142
O ₂	0,8652	0,6413	-0,1468
O ₅	0,8652	0,6413	-0,1468
O ₆	1,0613	0,9910	-0,0876
C ₂	0,6634	0,5087	-0,1420
O ₃	0,5964	0,4528	-0,0442
C ₁	0,7531	0,6504	-0,1782
O ₁₇	0,1965	-0,2110	-0,3797
O ₄	0,7928	0,7549	0,0061
C ₇	0,7605	0,5175	-0,2375
C ₃	0,6679	0,6209	-0,0790

Átomo	X	Y	Z
C14	0,4816	0,3213	-0,3866
C10	0,7629	0,2551	-0,3461
C13	0,5827	0,5268	-0,3868
C8	0,6801	0,5902	-0,2843
C9	0,6770	0,4593	-0,3397
C6	0,9968	0,7646	-0,0652
C12	0,8423	0,3089	-0,2459
C4	0,7906	0,6184	-0,0498
C5	0,8704	0,7698	-0,0896
C15	0,4335	0,2531	-0,3337
C11	0,8449	0,1815	-0,3008
C17	0,2911	-0,0396	-0,3851
C20	0,141	-0,3384	-0,4319
C19	0,4321	0,2052	-0,4377
C18	0,3377	0,0255	-0,4384
C16	0,3405	0,0751	-0,3330
C21	0,0431	-0,5128	-0,4132
O98	0,3643	0,6071	-0,0516
O88	0,2324	-0,2097	-0,1501
C89	0,1155	-0,3014	-0,2376
C88	0,2065	-0,4150	-0,1969
O99	0,4409	0,0604	-0,1784
H21	0,6816	0,2833	-0,1387
H11	0,7283	0,8620	-0,1864
H31	0,6356	0,8307	-0,0805
H131	0,6184	0,5131	-0,4303
H132	0,5505	0,7308	-0,3806
H81	0,6182	0,7524	-0,2770
H61	1,0365	0,5668	-0,0787
H62	1,0037	0,7711	-0,0175
H121	0,9040	0,2455	-0,2092
H41	0,8196	0,4009	-0,0436
H51	0,8385	0,9826	-0,0936
H151	0,4692	0,3444	-0,2915

Átomo	X	Y	Z
H111	0,9111	0,0214	-0,3081
H201	0,1146	-0,1875	-0,4650
H202	0,2075	-0,4764	-0,4514
H191	0,4703	0,2491	-0,4794
H181	0,3000	-0,0606	-0,4802
H161	0,3071	0,0128	-0,2910
H3	0,5153	0,5297	-0,0473
H2	0,5091	0,3623	-0,1752
H211	-0,0028	-0,6153	-0,4507
H212	0,0724	-0,6675	-0,3807
H213	-0,0204	-0,3772	-0,3928
H6	1,1241	0,9168	-0,1118
H4	0,8466	0,6527	0,0359
H981	0,3836	0,7445	-0,0185
H982	0,3063	0,4696	-0,0382
H891	0,0626	-0,4601	-0,2593
H892	0,0592	-0,1642	-0,2133
H893	0,1534	-0,1727	-0,2709
H881	0,2834	-0,4603	-0,2200
H882	0,1765	-0,6100	-0,1783
H88	0,2806	-0,2965	-0,1158
H991	0,3630	-0,0141	-0,1685
H992	0,4889	-0,1137	-0,1762

Parâmetros de célula unitária para a forma de etileno glicol SB-1, fórmula Id é listada abaixo na Tabela 7.

TABELA 7

DADOS DE CÉLULA UNITÁRIA PARA EG-SB-1 (ID)

Form	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
Id SB-1	-50	11,593(8)	4,766(5)	22,78(3)	-	93,38(9)	-	1	P2 ₁	628	,19	1,340

5 T = temporário (°C) para dados cristalográficos

Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica

V_m = V (célula unitária)/(moléculas de fármaco Z por célula)

R = índice residual ($I > 3\sigma(I)$)

D_{calc} = densidade de cristal calculada

SG = grupo espacial

Tabela 8 abaixo mostra os parâmetros posicionais para a forma SB-1 (etileno glicol) Id em -50°C .

5 TABELA 8

COORDENADAS ATÔMICAS FRACIONAIS PARA FORMA SB-1 EM $T=-50^{\circ}\text{C}$

Átomo	X	Y	Z
CL	0,7590	0,0820	-0,4198
O5	0,8631	0,5990	-0,1537
O17	0,1901	-0,1911	-0,3791
C13	0,5791	0,5319	-0,3885
O3	0,5941	0,4849	-0,0439
C11	0,8381	0,1410	-0,3059
O4	0,7851	0,8250	-0,0026
C10	0,7531	0,2610	-0,3514
O ₂	0,5470	0,4971	-0,1739
C18	0,3341	0,0390	-0,4399
C14	0,4851	0,3559	-0,3849
C1	0,7451	0,6551	-0,1789
C12	0,8281	0,2849	-0,2539
C5	0,8711	0,7820	-0,0959
C19	0,4311	0,2230	-0,4349
C17	0,2810	-0,0380	-0,3919
C4	0,7791	0,6341	-0,0569
C7	0,7530	0,4769	-0,2399
C8	0,6751	0,5781	-0,2889
C9	0,6671	0,4150	-0,3429
C2	0,6601	0,4859	-0,1429
C15	0,4250	0,2791	-0,3379
C20	0,1391	-0,3181	-0,4309
C21	0,0331	-0,4761	-0,4109
C3	0,6660	0,6460	-0,0839
C16	0,3341	0,1049	-0,3399

Átomo	X	Y	Z
O6	1,0280	0,4331	-0,0685
O98	0,3689	0,6530	-0,0551
O99	0,4310	0,0080	-0,1639
C6	0,9880	0,6960	-0,0759
O88	0,1661	-0,7610	-0,1669
O89	0,0461	-0,2291	-0,2249
C88	0,1970	-0,5606	-0,1946
C89	0,1423	-0,4698	-0,2450
H89	-0,0093	-0,1368	-0,2011
H88	0,0999	-0,9161	-0,1930
H2	0,5081	0,3212	-0,1695
H3	0,5158	0,5512	-0,0479
H6	1,0592	0,3693	-0,1043
H981	0,3142	0,5218	-0,0410
H982	0,3908	0,7860	-0,0248
H991	0,4708	-0,1672	-0,1673
H992	0,3887	0,0065	-0,1290
H41	0,8040	0,4214	-0,0458
H31	0,6366	0,8606	-0,0878
H51	0,8478	0,9977	-0,1052
H21	0,6886	0,2707	-0,1389
H11	0,7300	0,8758	-0,1869
H61	1,0435	0,7903	-0,1069
H62	1,0031	0,7943	-0,0335
H81	0,6253	0,7679	-0,2848
H111	0,8971	-0,0296	-0,3127
H121	0,8920	0,2316	-0,2193
H151	0,4529	0,3653	-0,2956
H161	0,2954	0,0652	-0,2987
H181	0,3033	-0,0383	-0,4826
H191	0,4696	0,2685	-0,4759
H201	0,1135	-0,1601	-0,4631
H202	0,1990	-0,4618	-0,4495
H211	-0,0104	-0,5787	-0,4482

Átomo	X	Y	Z
H212	0,0603	-0,6313	-0,3784
H213	-0,0253	-0,3295	-0,3920
H891	0,0986	-0,6418	-0,2678
H892	0,2033	-0,3761	-0,2733
H881	0,2163	-0,3858	-0,1655
H882	0,2762	-0,6665	-0,2039
H131	0,6119	0,5248	-0,4319
H132	0,5566	0,7453	-0,3781

Parâmetros de célula unitária para a forma de etileno glicol SB-2, fórmula Ie são listados abaixo na Tabela 9.

TABELA 9

DADOS DE CÉLULA UNITÁRIA PARA EG-SB-2 (IE)

Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
Ie SB-2	-50	11,4950(1)	4,7443(1)	44,4154(5)	-	-	-	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	606	,050	1,390

5 T = temp. (°C) para dados cristalográficos

Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica

V_m = V (célula unitária)/(moléculas de fármaco Z por célula)

R = índice residual ($I > 3\sigma(I)$)

D_{calc} = densidade de cristal calculada

10 SG = grupo espacial

Tabela 10 abaixo mostra os parâmetros posicionais para a forma SB-2 (etileno glicol) Id a -50°C.

TABELA 10

COORDENADAS ATÔMICAS FRACIONAIS PARA FORMA

15 SB-2 EM T=-50°C

Átomo	X	Y	Z
CL	0,7374	0,5149	-0,2111
O1	0,8133	0,9822	-0,0746
O ₂	0,5013	0,9285	-0,0845
O4	0,7289	1,0601	0,0035
O3	0,5256	0,8247	-0,0225
C13	0,5550	0,9627	-0,1935

Átomo	X	Y	Z
O6	0,9728	0,7735	-0,0353
C4	0,7265	0,9455	-0,0262
C3	0,6074	0,9836	-0,0396
C8	0,6428	0,9915	-0,1422
C5	0,8145	1,0938	-0,0449
C2	0,6104	0,8706	-0,0710
C1	0,7042	1,0158	-0,0896
O17	0,1616	0,2406	-0,1894
C10	0,7254	0,6663	-0,1761
C14	0,4505	0,7632	0,1926
C12	0,7921	0,6786	-0,1254
C7	0,7155	0,8961	-0,1199
C17	0,2595	0,4115	-0,1926
C9	0,6431	0,8746	-0,1706
C11	0,7977	0,5663	-0,1538
C18	0,3043	0,4904	-0,2191
C6	0,9384	1,0646	-0,0348
C21	0,0106	-0,0544	-0,2044
C15	0,4002	0,6700	-0,1674
C16	0,3062	0,5028	-0,1664
C19	0,4048	0,6705	-0,2196
C20	0,1094	0,1211	-0,2133
O89	0,1914	0,1344	-0,0851
O88	0,0643	-0,3997	-0,0870
C88	0,0717	-0,2076	-0,1097
C89	0,1793	-0,0404	-0,1104
O98	0,2861	-0,0622	-0,0315
O99	0,3991	0,4406	-0,0899
H131	0,5987	0,9339	-0,2163
H132	0,5342	1,1796	-0,1916
H41	0,7470	0,7230	-0,0250
H31	0,5865	1,2077	-0,0378
H81	0,5800	1,1634	-0,1366
H51	0,7979	1,3174	-0,0455

Átomo	X	Y	Z
H21	0,6251	0,6488	-0,0697
H11	0,6844	1,2377	-0,0920
H121	0,8481	0,5958	-0,1080
H111	0,8591	0,3889	-0,1576
H181	0,2593	0,4179	-0,2399
H151	0,4420	0,7303	-0,1453
H161	0,2700	0,4433	-0,1446
H191	0,4500	0,7270	-0,2410
H61	0,9486	1,1532	-0,0124
H62	0,9940	1,1868	-0,0502
H201	0,0802	0,2769	-0,2296
H202	0,1742	-0,0142	-0,2253
H211	-0,0281	-0,1580	-0,2236
H212	0,0418	-0,2183	-0,1889
H213	-0,0522	0,0728	-0,1931
H2	0,4568	0,7450	-0,0867
H3	0,4455	0,9047	-0,0257
H6	0,9900	0,7115	-0,0140
H4	0,7487	0,9051	0,0180
H891	0,1791	0,0911	-0,1307
H892	0,2524	-0,1815	-0,1307
H881	0,0688	-0,3227	-0,1317
H882	-0,0006	-0,0646	-0,1095
H89	0,1389	0,3052	-0,0871
H88	0,0278	-0,3039	-0,0685
H981	0,2546	-0,0138	-0,0523
H991	0,3186	0,3564	-0,0924
H992	0,4542	0,2696	-0,0893

Parâmetros de célula unitária para o solvato de 1,4-butina-diol If são listados abaixo na Tabela 11.

TABELA 11

Dados de Célula unitária para Solvato de 1,4-Butina-diol If

Forma	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
YD-1 (If)	25	21,576(7)	6,755(1)	18,335(5)	-	102,96(1)	-	1	C2	651	,055	1,339

YD-1 (lf)	-50	21,537(4)	6,7273(6)	18,267(3)	-	102,924(7)	-	1	C2	645	,054	1,352
-----------	-----	-----------	-----------	-----------	---	------------	---	---	----	-----	------	-------

T = temp. (°C) para os dados cristalográficos

Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica

$V_m = V(\text{célula unitária})/(\text{moléculas de fármaco Z por célula})$

R = índice residual ($I > 2\sigma(I)$)

5 D_{calc} = densidade de cristal calculada

SG = grupo espacial

Tabela 12 abaixo mostra os parâmetros posicionais para o solvato de 1,4-butina-diol lf a 25°C.

TABELA 12

10 Tabela de Coordenadas Atômicas Fracionais para Solvato de 1,4-Butina-diol lf em T = 25°C

Átomo	X	Y	Z
CL1	0,4766	0,0404	0,0954
O1	0,4009	0,0489	0,4240
O ₂	0,2487	0,0360	0,2866
O3	0,3361	0,3116	0,3700
O4	0,2980	-0,0335	0,5564
C1	0,4341	-0,0386	0,2933
C2	0,2694	-0,0045	0,4212
C3	0,3808	0,0618	0,4929
O5	0,2184	-0,1421	0,4159
O6	0,1438	0,7685	0,0893
C4	0,3553	0,1186	0,3597
C5	0,4405	0,0690	0,1713
C6	0,4608	-0,0547	0,2314
C7	0,2958	-0,0113	0,3508
C8	0,3662	0,2182	0,2312
C9	0,3737	0,3483	0,1029
O7	0,4545	-0,2052	0,5425
C10	0,3205	-0,0595	0,4899
C11	0,1993	0,4901	0,0635
C12	0,3137	0,4646	0,1010
C13	0,3863	0,0987	0,2935

Átomo	X	Y	Z
C14	0,3927	0,2100	0,1692
C15	0,4368	-0,0055	0,5534
C16	0,2546	0,3872	0,0663
C17	0,2011	0,6771	0,0960
C18	0,3867	0,4541	0,3863
C19	0,3147	0,6507	0,1327
C20	0,2589	0,7579	0,1310
C21	0,0758	1,0412	0,0907
C22	0,1428	0,9704	0,1110
O8	0,1617	0,3320	0,3009
C23	0,0884	0,7849	0,2826
C24	0,1613	0,4969	0,2531
C25	0,1208	0,6569	0,2679
C26	0,0508	0,9415	0,3041
O9? *	0,0699	1,0883	0,3388
O10 *	0,0921	0,9885	0,3889
H1	0,4482	-0,1199	0,3347
H2	0,2539	0,1293	0,4275
H3	0,3717	0,2007	0,5020
H4	0,4923	-0,1485	0,2306
H5	0,3090	-0,1481	0,3449
H6	0,3335	0,3078	0,2311
H7	0,4083	0,4406	0,1034
H8	0,3681	0,2711	0,0573
H9	0,3310	-0,1996	0,4860
H10	0,1605	0,4349	0,0399
H11	0,4728	0,0808	0,5536
H12	0,4259	0,0056	0,6018
H13	0,2525	0,2624	0,0444
H14	0,4194	0,4073	0,4272
H15	0,3705	0,5779	0,3998
H16	0,4041	0,4724	0,3430
H17	0,3536	0,7062	0,1557
H18	0,2607	0,8821	0,1533

Átomo	X	Y	Z
H19	0,0586	1,0179	0,0384
H20	0,0746	1,1804	0,1009
H21	0,0510	0,9710	0,1197
H22	0,1691	1,0491	0,0855
H23	0,1594	0,9831	0,1645
H24	0,2242	0,1281	0,2970
H25	0,1826	-0,0801	0,4013
H26	0,2934	0,0916	0,5641
H27	0,4478	-0,2782	0,5791
H28	0,1742	0,3703	0,3468
H30	0,0208	0,9935	0,2512
H31	0,0199	0,8683	0,3354
H32	0,2091	0,5518	0,2594
H33	0,1436	0,4493	0,1953

*Fator de ocupação atômico é 0,5 devido ao distúrbio de solvente de 2-butina-1,4-diol na estrutura de cristal.

Tabela 13 abaixo mostra os parâmetros de célula unitária para o solvato de dimetanol Ig.

5 TABELA 13

Dados de Célula unitária para Solvato de Dimetanol Ig

Forma	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
M2-1 (Ig)	-50	20,948(3)	6,794(2)	18,333(2)	-	102,91(2)	-	1	C2	636	,038	1,314

T = temp. (°C) para os dados cristalográficos

Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica

V_m = V(célula unitária)/(moléculas de fármaco Z por célula)

10 R = índice residual ($|>2\sigma(I)|$)

D_{calc} = densidade de cristal calculada

SG = grupo espacial

Tabela 14 abaixo mostra os parâmetros posicionais para o solvato de dimetanol Ig a -50°C.

TABELA 14

Tabela de Coordenadas Atômicas Fracionais para Solvato de Dimetanol Ig
em T = -50°C

Átomo	X	Y	Z
CL1	0,4845	0,0519	0,0975
O1	0,3999	0,0334	0,4222
O ₂	0,2438	0,0327	0,2837
O3	0,2919	-0,0365	0,5534
O4	0,2111	-0,1509	0,4115
O5	0,1409	0,7749	0,0877
O6	0,3348	0,2998	0,3692
C1	0,3785	0,0495	0,4912
O7	0,4528	-0,2193	0,5428
C2	0,4372	-0,0463	0,2932
C3	0,3958	0,2046	0,1690
C4	0,3540	0,1054	0,3588
C5	0,2917	-0,0207	0,3471
C6	0,2638	-0,0141	0,4180
C7	0,4666	-0,0556	0,2324
C8	0,4348	-0,0197	0,5521
C9	0,3871	0,0889	0,2923
C10	0,3148	0,4622	0,1014
C11	0,3669	0,2102	0,2310
C12	0,1971	0,4955	0,0616
C13	0,3756	0,3437	0,1035
C14	0,3159	-0,0680	0,4873
C15	0,2003	0,6811	0,0949
C16	0,2533	0,3883	0,0643
C17	0,4459	0,0675	0,1722
C18	0,3162	0,6471	0,1342
C19	0,2592	0,7551	0,1318
C20	0,3858	0,4414	0,3857
C21	0,0747	1,0555	0,0906
C22	0,1419	0,9708	0,1140
O8	0,1606	0,3410	0,3030

Átomo	X	Y	Z
C23	0,1681	0,4908	0,2528
O9? *	0,0905	1,0537	0,3488
C24	0,0506	0,9411	0,3047
O10 *	0,0871	0,9637	0,3888
H1	0,3698	0,1882	0,5000
H2	0,4508	-0,1297	0,3339
H3	0,3403	-0,1573	0,3401
H4	0,2477	0,1190	0,4240
H5	0,5002	-0,1450	0,2324
H6	0,4724	0,0642	0,5527
H7	0,4230	-0,0062	0,6000
H8	0,3330	0,2987	0,2309
H9	0,1568	0,4439	0,0375
H10	0,4115	0,4344	0,1041
H11	0,3694	0,2681	0,0576
H12	0,3262	-0,2083	0,4845
H13	0,2507	0,2654	0,0414
H14	0,3563	0,7000	0,1585
H15	0,2614	0,8773	0,1551
H16	0,4247	0,3814	0,4147
H17	0,3726	0,5474	0,4136
H18	0,3943	0,4912	0,3398
H19	0,0589	1,0375	0,0377
H20	0,0760	1,1934	0,1022
H21	0,0460	0,9899	0,1168
H22	0,1725	1,0486	0,0933
H23	0,1560	0,9729	0,1681
H24	0,2910	0,0922	0,5653
H25	0,1707	-0,0975	0,3970
H26	0,4393	-0,3086	0,5727
H27	0,2166	0,1321	0,2895
H28	0,1613	0,6164	0,2738
H29	0,1368	0,4726	0,2064
H30	0,2119	0,4855	0,2441

Átomo	X	Y	Z
H31	0,1761	0,3807	0,3503
H32 *	0,1139	1,1530	0,3322
H33 *	0,0293	0,8376	0,3371
H34 *	0,0122	1,0286	0,2705
H35 *	0,0765	0,8620	0,2691
H36? *	0,0718	0,8698	0,4154
H37? *	0,0679	1,0520	0,2715
H38? *	0,0601	0,7968	0,2848
H39? *	-0,0015	0,9590	0,2996

* Fator de ocupação atômico é 0,5 devido ao distúrbio de solvente de metanol na estrutura de cristal.

Parâmetros de célula unitária para a fórmula de complexo de 1:2 L-prolina 3, fórmula Ih são listados abaixo na Tabela 15.

5 TABELA 15

Dados de Célula unitária para Complexo de 1:2 L-Prolina (Ih)

Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
Ih	-60	10,311(1)	11,334(1)	27,497(1)	95,94	99,22	90	4	P ₁	789	0,1	1,343

T = temp. (°C) para dados cristalográficos

Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica

V_m = V (célula unitária)/(moléculas de fármaco Z por célula)

10 R = índice residual ($I > 3\sigma(I)$)

D_{calc} = densidade de cristal calculada

SG = grupo espacial

Tabela 15A abaixo mostra os parâmetros posicionais para a forma N-1 líquida de complexo de 1:2 L-prolina (Ih) em T = -60°C.

15 TABELA 15A

Tabela de Coordenadas Atômicas Fracionais para Complexo de Composto Ih 1:2 com L-Prolina

Átomo	X	Y	Z
Cl1 Cl	0,85111	0,31422	0,46826
O1 O	0,18896	0,46351	0,47964
O ₂ O	0,75641	0,41042	0,22840

Átomo	X	Y	Z
O3 O	0,47292	0,50098	0,28853
O4 O	0,43763	0,63131	0,20672
O5 O	0,89891	0,32995	0,14996
C1 C	0,29261	0,37915	0,41533
C2 C	0,68180	0,27105	0,37993
C3 C	0,57236	0,50661	0,25840
C4 C	0,71196	0,36748	0,30845
C5 C	0,61909	0,53253	0,17401
O6 O	0,56750	0,53238	0,12259
C6 C	0,86588	0,41127	0,38338
C7 C	0,65730	0,39191	0,25673
C8 C	0,78881	0,33176	0,40486
C9 C	0,39754	0,35235	0,49953
C10 C	0,51141	0,52401	0,20529
C11 C	0,70532	0,41867	0,17838
C12 C	0,29068	0,39099	0,46302
C13 C	0,48935	0,26642	0,42636
C14 C	0,49963	0,28416	0,47926
C15 C	0,82727	0,43007	0,33414
C16 C	0,20564	0,48544	0,53443
C17 C	0,82794	0,43164	0,15188
C18 C	0,38981	0,31422	0,39674
C19 C	0,59903	0,19673	0,40553
C20 C	0,63951	0,28606	0,33052
C21 C	0,07763	0,55993	0,54111
Cl2 Cl	0,86145	0,76511	0,46221
O7 O	0,47347	1,00201	0,29171
O8 O	0,43870	1,13367	0,20935
O9 O	0,74789	0,90279	0,22881
O10 O	0,89022	0,82513	0,14970
C22 C	0,82607	0,90155	0,33358
C23 C	0,64852	0,88783	0,25795
O11 O	0,56104	1,03470	0,12494
C24 C	0,67590	0,75074	0,37968

Átomo	X	Y	Z
C25 C	0,50793	1,02623	0,20618
C26 C	0,47804	0,75538	0,42204
C27 C	0,63115	0,78041	0,33152
O12 O	0,15838	0,94502	0,46555
C28 C	0,70407	0,85832	0,30764
C29 C	0,36236	0,69943	0,43588
C30 C	0,86777	0,87690	0,38094
C31 C	0,56963	1,00638	0,26019
C32 C	0,69750	0,91543	0,17865
C33 C	0,36354	0,94724	0,43411
C34 C	0,61563	1,03297	0,17581
C35 C	0,26659	0,76019	0,45131
C36 C	0,26885	0,88652	0,44944
C37 C	0,46420	0,87357	0,41757
C38 C	0,82143	0,93164	0,15260
C39 C	0,58643	0,68363	0,40508
C40 C	0,79479	0,80266	0,40390
C41 C	0,14648	1,07583	0,47520
C42 C	0,20784	1,07916	0,52636
C43 C	0,71305	0,59063	0,59176
C44 C	0,65490	0,58136	0,53887
Cl3 Cl	0,00917	0,30076	0,60717
O13 O	0,12094	0,55629	0,84028
O14 O	0,39700	0,62434	0,77881
C45 C	0,22533	0,52726	0,81205
C46 C	0,36134	0,69219	0,86232
C47 C	0,19340	0,33028	0,68837
C48 C	0,16738	0,47227	0,76139
C49 C	0,24115	0,38353	0,73902
C50 C	-0,00186	0,44924	0,68916
O15 O	0,42784	0,79820	0,86046
O16 O	-0,02131	0,51797	0,91915
C51 C	0,04414	0,50554	0,73804
O17 O	0,70866	0,47934	0,60247

Átomo	X	Y	Z
C52 C	0,17292	0,59563	0,89093
C53 C	0,49816	0,49915	0,63390
C54 C	0,50965	0,25282	0,63242
C55 C	0,30077	0,64024	0,80827
C56 C	0,39830	0,43011	0,65178
O18 O	0,30779	0,73932	0,94491
C57 C	0,28087	0,24901	0,66498
C58 C	0,39301	0,31373	0,64695
C59 C	0,07456	0,36883	0,66633
C60 C	0,61215	0,30665	0,61795
C61 C	0,25451	0,71166	0,89337
C62 C	0,60953	0,43139	0,61888
C63 C	0,04782	0,62540	0,91726
Cl4 Cl	0,01841	0,84589	0,60194
O19 O	0,39515	1,12472	0,78040
O ₂₀ O	0,11466	1,06611	0,84150
O ₂₁ O	0,67811	0,98722	0,58983
O ₂₂ O	0,43166	1,29353	0,86326
C64 C	0,58059	0,92787	0,60591
C65 C	0,47682	0,88268	0,67379
C66 C	0,18589	0,84896	0,68902
C67 C	0,58397	0,93964	0,65324
C68 C	0,37780	0,81338	0,59241
C69 C	0,29877	1,14535	0,81020
O ₂₃ O	0,30531	1,23935	0,94728
O ₂₄ O	-0,02983	1,02359	0,91975
C70 C	0,16162	0,97971	0,76157
C71 C	0,47123	0,87285	0,57108
C72 C	0,16551	1,09935	0,89230
C73 C	0,21734	1,03106	0,81288
C74 C	0,25016	1,21272	0,89512
C75 C	0,37634	0,81792	0,64344
C76 C	0,00022	0,98255	0,68661
C77 C	0,66931	0,98813	0,53875

Átomo	X	Y	Z
C78 C	0,23117	0,88643	0,73773
C79 C	0,36051	1,19129	0,86371
C80 C	0,04276	1,02919	0,73572
C81 C	0,79362	1,05362	0,53055
C82 C	0,04581	1,12657	0,91820
C83 C	0,07316	0,89751	0,66291
C84 C	0,26972	0,76100	0,66549
O ₂₅ O	0,11761	0,88348	0,21449
N1 N	0,21521	0,60157	0,25957
C85 C	0,11721	0,68433	0,23446
O ₂₆ O	0,29137	0,82406	0,26514
C86 C	0,18530	0,80950	0,23843
C87 C	0,19797	0,60205	0,31214
C88 C	0,08141	0,68574	0,31868
C89 C	0,00746	0,68389	0,26568
O ₂₇ O	0,58109	0,95603	0,80146
O ₂₈ O	0,74901	1,04342	0,85427
C90 C	0,75272	0,83315	0,83269
C91 C	0,68886	0,95233	0,82966
N2 N	0,66676	0,73350	0,80965
C92 C	0,69614	0,70642	0,75717
C93 C	0,87106	0,82355	0,80636
C94 C	0,80463	0,79025	0,75220
O ₂₉ O	0,29007	0,31989	0,26893
N3 N	0,20774	0,09918	0,26072
C95 C	0,18489	0,30813	0,24006
O ₃₀ O	0,12237	0,38247	0,21583
C96 C	0,11335	0,18224	0,23446
C97 C	-0,00009	0,18222	0,26390
C98 C	0,17654	0,09514	0,31216
C99 C	0,06242	0,17879	0,31489
C100 C	0,75033	0,33752	0,83453
O ₃₁ O	0,75092	0,54528	0,85490
O ₃₂ O	0,57974	0,45811	0,80387

Átomo	X	Y	Z
N4 N	0,65758	0,23887	0,81010
C101 C	0,68844	0,45557	0,83056
C102 C	0,86563	0,32151	0,80567
C103 C	0,79256	0,29573	0,75267
C104 C	0,68127	0,21789	0,75804
O33 O	0,27064	0,65961	0,12419
O34 O	0,41160	0,73056	0,08231
N5 N	0,29621	0,93397	0,06952
C105 C	0,32428	0,72684	0,10178
C106 C	0,23662	0,85102	0,09847
C107 C	0,20214	0,95615	0,02662
C108 C	0,09460	0,82687	0,06851
C109 C	0,07362	0,92684	0,03933
O35 O	0,27082	0,15909	0,12411
O36 O	0,41774	0,23188	0,08342
N6 N	0,29487	0,43297	0,06839
C110 C	0,23409	0,35041	0,09706
C111 C	0,33112	0,23072	0,10327
C112 C	0,06902	0,42557	0,03936
C113 C	0,19436	0,45760	0,02664
C114 C	0,09163	0,32389	0,06593
C115 C	0,55404	0,45256	0,97056
O37 O	0,45434	0,46026	0,98396
O38 O	0,60264	0,36706	0,94666
N7 N	0,57224	0,66736	0,99746
C116 C	0,79624	0,67957	1,02836
C117 C	0,77054	0,56226	1,00286
C118 C	0,66334	0,70476	1,04256
C119 C	0,63694	0,56676	0,97176
N8 N	0,57364	1,16636	0,99876
C120 C	0,64134	1,07056	0,97336
C121 C	0,65664	1,20357	1,04396
C122 C	0,79134	1,17617	1,03026
C123 C	0,77284	1,05717	1,00486

Átomo	X	Y	Z
O39 O	0,59844	0,86696	0,94456
O40 O	0,45284	0,96116	0,98256
C124 C	0,55324	0,95416	0,96866
H1 H	0,40975	0,42448	0,27566
H2 H	0,59334	0,31536	0,23906
H3 H	0,67574	0,61227	0,18626
H4 H	0,38660	0,30090	0,35710
H5 H	0,21814	0,42020	0,39061
H6 H	0,40026	0,37317	0,53891
H7 H	0,58013	0,24823	0,50313
H8 H	0,20645	0,40356	0,55137
H9 H	0,29435	0,53605	0,54947
H10 H	0,55498	0,12476	0,37926
H11 H	0,66166	0,16114	0,43571
H12 H	0,88168	0,48910	0,31610
H13 H	0,55488	0,23792	0,30950
H14 H	0,95212	0,45559	0,40506
H15 H	0,89051	0,50286	0,17198
H16 H	0,79447	0,45265	0,11455
H17 H	0,64546	0,34094	0,16371
H18 H	0,63637	0,58176	0,27299
H19 H	0,44713	0,44973	0,18967
H20 H	0,99023	0,34299	0,17543
H21 H	0,37331	0,63435	0,17179
H22 H	0,51452	0,61321	0,11671
H23 H	0,40584	0,92769	0,27766
H24 H	0,58244	0,81686	0,23866
H25 H	0,88704	0,95436	0,31406
H26 H	0,67184	1,11397	0,18816
H27 H	0,35644	0,60378	0,43315
H28 H	0,18835	0,71711	0,46501
H29 H	0,53566	0,91554	0,39995
H30 H	0,36395	1,04256	0,43421
H31 H	0,20103	1,12477	0,45325

Átomo	X	Y	Z
H32 H	0,04592	1,10490	0,47078
H33 H	0,54344	0,60984	0,37958
H34 H	0,64428	0,65062	0,43700
H35 H	0,95904	0,91563	0,40101
H36 H	0,53870	0,74324	0,31185
H37 H	0,63469	0,84015	0,16306
H38 H	0,63704	1,07947	0,27425
H39 H	0,88514	1,00058	0,17387
H40 H	0,78950	0,95623	0,11571
H41 H	0,44151	0,95375	0,19014
H42 H	0,98375	0,83589	0,17394
H43 H	0,51330	1,11829	0,11967
H44 H	0,37402	1,14063	0,17479
H45 H	0,28934	0,46256	0,83066
H46 H	0,23004	0,70366	0,79326
H47 H	0,42904	0,62956	0,87856
H48 H	0,81305	0,62397	0,59748
H49 H	0,65584	0,64750	0,61385
H50 H	0,69259	0,25626	0,60619
H51 H	0,51351	0,15786	0,63340
H52 H	0,32540	0,47761	0,66986
H53 H	0,49037	0,59361	0,63189
H54 H	0,32350	0,19036	0,69154
H55 H	0,22371	0,19761	0,63354
H56 H	-0,09761	0,47030	0,67010
H57 H	-0,01378	0,57074	0,75603
H58 H	0,33242	0,35490	0,75911
H59 H	0,19082	0,78062	0,87963
H60 H	0,23515	0,52802	0,90669
H61 H	-0,01559	0,68453	0,89635
H62 H	0,07947	0,66718	0,95440
H63 H	0,46352	0,55685	0,79209
H64 H	0,49371	0,82019	0,89493
H65 H	0,35691	0,82494	0,95031

Átomo	X	Y	Z
H66 H	-0,11489	0,51726	0,89497
H67 H	0,28004	0,96576	0,83156
H68 H	0,42334	1,12377	0,87966
H69 H	0,23174	1,21077	0,79476
H70 H	0,31434	0,70477	0,69306
H71 H	0,20744	0,70497	0,63626
H72 H	0,66577	0,89849	0,52085
H73 H	0,58241	1,03426	0,52409
H74 H	0,46207	0,87715	0,53163
H75 H	0,66239	0,98950	0,67746
H76 H	0,47802	0,89241	0,71335
H77 H	0,30236	0,76084	0,56777
H78 H	-0,01007	1,09870	0,75367
H79 H	-0,09050	1,01285	0,66674
H80 H	0,31643	0,84719	0,75763
H81 H	0,22502	1,02915	0,90728
H82 H	-0,01525	1,18905	0,89833
H83 H	0,07975	1,16525	0,95565
H84 H	0,19031	1,28488	0,88218
H85 H	0,45928	1,05600	0,79409
H86 H	0,49544	1,31269	0,89841
H87 H	0,35655	1,32398	0,95277
H88 H	-0,12074	1,02556	0,89415
H89 H	0,08795	0,65125	0,19599
H90 H	0,19890	0,51278	0,24106
H91 H	0,30646	0,62891	0,25793
H92 H	-0,05272	0,76136	0,26163
H93 H	-0,05347	0,60490	0,25546
H94 H	0,02016	0,65222	0,34273
H95 H	0,11596	0,77425	0,33337
H96 H	0,17534	0,51365	0,32002
H97 H	0,28605	0,63518	0,33646
H98 H	0,92964	0,90346	0,81136
H99 H	0,93614	0,75076	0,81896

Átomo	X	Y	Z
H100 H	0,87504	0,75036	0,73026
H101 H	0,76824	0,87077	0,73596
H102 H	0,78024	0,82117	0,87186
H103 H	0,72714	0,61575	0,75131
H104 H	0,60987	0,72030	0,73057
H105 H	0,68710	0,65724	0,82999
H106 H	0,57258	0,75551	0,80886
H107 H	0,09944	0,26686	0,33146
H108 H	-0,00386	0,14756	0,33806
H109 H	-0,06026	0,26066	0,25956
H110 H	-0,06506	0,10416	0,25176
H111 H	0,14855	0,00627	0,31766
H112 H	0,26004	0,12512	0,33965
H113 H	0,19680	0,01149	0,24087
H114 H	0,29998	0,12872	0,26262
H115 H	0,08805	0,14977	0,19575
H116 H	0,70594	0,12556	0,74806
H117 H	0,59484	0,23876	0,73186
H118 H	0,75644	0,37526	0,73716
H119 H	0,85474	0,24996	0,72856
H120 H	0,77840	0,32518	0,87320
H121 H	0,92564	0,40118	0,81006
H122 H	0,92614	0,24811	0,81681
H123 H	0,67745	0,15967	0,82857
H124 H	0,56455	0,26265	0,81103
H125 H	0,20660	1,04811	0,01982
H126 H	0,22054	0,90027	-0,00574
H127 H	0,03766	1,00157	0,06068
H128 H	0,00373	0,90295	0,00608
H129 H	0,08974	0,74414	0,04491
H130 H	0,02306	0,82491	0,09314
H131 H	0,23516	0,89322	0,13543
H132 H	0,32260	1,01650	0,09234
H133 H	0,37663	0,89793	0,05856

Átomo	X	Y	Z
H134 H	0,22644	0,39606	0,13326
H135 H	0,19666	0,55061	0,02130
H136 H	0,21095	0,40514	-0,00682
H137 H	0,03359	0,49768	0,06230
H138 H	-0,00206	0,40456	0,00619
H139 H	0,09010	0,24368	0,04092
H140 H	0,01951	0,31632	0,08996
H141 H	0,32559	0,51426	0,09147
H142 H	0,37259	0,39542	0,05587
H143 H	0,84386	0,53948	0,97965
H144 H	0,77062	0,49777	1,02916
H145 H	0,87196	0,67974	1,06044
H146 H	0,82290	0,74169	1,00424
H147 H	0,65378	0,79816	1,05369
H148 H	0,64682	0,65428	1,07230
H149 H	0,64287	0,58492	0,93439
H150 H	0,47977	0,63844	1,00630
H151 H	0,55677	0,73393	0,97614
H152 H	0,65445	1,09312	0,93723
H153 H	0,76945	0,99141	1,03041
H154 H	0,84850	1,03493	0,98264
H155 H	0,81844	1,23796	1,00609
H156 H	0,86545	1,17826	1,06292
H157 H	0,64693	1,29711	1,05476
H158 H	0,63685	1,15357	1,07341
H159 H	0,55704	1,23931	0,97630
H160 H	0,48755	1,13662	1,00542

Parâmetros de célula unitária para a forma N-1 líquida de complexo de 1:1 L-prolina, fórmula li são listados abaixo na Tabela 16.

TABELA 16

Dados de Célula Unitária para Complexo de 1:1 L-Prolina (li)

Form	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
li	-40	11,441(1)	10,235(1)	45,358(1)	90	90	90	2	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	664	0,08	1,311

5 T = temp. (°C) para dados cristalográficos

Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica

$V_m = V$ (célula unitária)/(moléculas de fármaco Z por célula)

R = índice residual ($|>3\sigma(I)$)

D_{calc} = densidade de cristal calculada

5 SG = grupo espacial

Tabela 16A abaixo mostra os parâmetros posicionais para a forma N-1 líquida de c complexo de 1:1 L-prolina (li).

TABELA 16A

Tabela de Coordenadas Atômicas Fracionais para o Complexo de Composto

10 li 1:1 com L-Prolina

Átomo	X	Y	Z
Cl1 Cl	0,45982	-0,19726	0,45644
C1 C	0,59006	-0,23696	0,37660
C2 C	0,44549	-0,06182	0,37550
C3 C	0,47642	-0,16493	0,42124
C4 C	0,56308	-0,25632	0,40832
C5 C	0,52699	-0,14014	0,35973
C6 C	0,42357	-0,08474	0,40521
C7 C	0,33501	0,01811	0,41934
C8 C	0,40433	0,15720	0,46189
C9 C	0,40381	0,13658	0,43047
C10 C	0,47002	0,22747	0,41541
O1 O	0,55307	-0,23028	0,31035
C11 C	0,66839	-0,04730	0,32319
C12 C	0,68711	-0,15298	0,27451
O2 O	0,67647	0,07552	0,34029
C13 C	0,56343	-0,21366	0,27802
C14 C	0,55323	-0,10474	0,32595
C15 C	0,69819	-0,02306	0,29010
C16 C	0,54012	-0,33939	0,26277
O3 O	0,70214	-0,13043	0,24423
O4 O	0,80641	0,03777	0,28956
O5 O	0,58312	0,45586	0,46676
C17 C	0,51342	0,34743	0,45832

Átomo	X	Y	Z
C18 C	0,60387	0,50195	0,49773
C19 C	0,67402	0,60755	0,49895
O6 O	0,61775	-0,43071	0,27028
C20 C	0,46459	0,24495	0,47443
C21 C	0,52118	0,33640	0,42700
Cl2 Cl	-0,10140	-0,21930	0,45310
O7 O	0,04026	-0,20956	0,31256
C22 C	0,05017	-0,09766	0,33070
C23 C	-0,00256	-0,11913	0,36141
C24 C	0,17066	-0,03117	0,32880
C25 C	0,06405	-0,18479	0,28324
C26 C	0,19030	-0,11713	0,27723
C27 C	0,01587	-0,26521	0,40101
C28 C	0,04127	-0,30764	0,26461
O8 O	0,17319	0,07655	0,34731
C29 C	0,05274	-0,22624	0,37192
C30 C	-0,04880	-0,19111	0,41735
O9 O	0,20663	-0,10456	0,24772
C31 C	-0,10572	-0,08445	0,40571
C32 C	-0,08047	-0,04641	0,37689
C33 C	-0,17583	0,03150	0,42104
C34 C	-0,09617	0,36569	0,44974
C35 C	0,01188	0,15136	0,42890
C36 C	-0,16695	0,25964	0,44191
O10 O	0,08922	0,48635	0,45611
C37 C	0,02353	0,37765	0,44871
C38 C	0,07955	0,26573	0,43732
C39 C	0,20878	0,47426	0,46937
C40 C	0,23777	0,60268	0,46703
C41 C	-0,10557	0,14715	0,42921
O11 O	0,31025	0,04728	0,29545
C42 C	0,19269	-0,01165	0,29716
O12 O	0,12090	-0,40600	0,26989
C43 C	-0,13549	0,52668	0,33706

Átomo	X	Y	Z
C44 C	-0,13170	0,41023	0,31680
N1 N	-0,22169	0,32290	0,33111
C45 C	-0,15781	0,48089	0,36608
C46 C	-0,23276	0,35262	0,36276
O13 O	0,06870	0,40019	0,30900
O14 O	-0,00269	0,24105	0,33443
C47 C	-0,02349	0,34220	0,32145
C48 C	0,37379	0,41729	0,32196
C49 C	0,36661	0,53966	0,34052
C50 C	0,32315	0,51413	0,37056
O15 O	0,56782	0,39831	0,31260
O16 O	0,47934	0,23157	0,33563
N2 N	0,27509	0,34075	0,33412
C51 C	0,25682	0,38581	0,36370
C52 C	0,49002	0,33918	0,32269
C53 C	0,18937	0,50368	0,49789
H1 H	0,29770	-0,03480	0,43800
H2 H	0,51580	0,51260	0,50880
H3 H	0,64270	0,41510	0,51060
H4 H	0,46400	0,24250	0,49800
H5 H	0,35570	0,09520	0,47430
H6 H	0,40280	0,01430	0,36560
H7 H	0,48460	-0,04120	0,31720
H8 H	0,73540	-0,11390	0,33090
H9 H	0,63830	0,04380	0,28030
H10 H	0,75090	-0,22060	0,28290
H11 H	0,49370	-0,15470	0,26920
H12 H	0,45350	-0,37500	0,26890
H13 H	0,54400	-0,32560	0,23950
H14 H	0,59870	0,12730	0,33710
H15 H	0,58500	-0,48620	0,28630
H16 H	0,27400	0,04260	0,40380
H17 H	0,78250	-0,08850	0,24000
H18 H	0,82740	0,05520	0,26800

Átomo	X	Y	Z
H19 H	0,49020	0,20880	0,39460
H20 H	0,55400	0,40720	0,41430
H21 H	0,65040	-0,29250	0,36650
H22 H	0,60300	-0,32780	0,41940
H23 H	0,25860	-0,17890	0,28630
H24 H	0,12670	0,06060	0,28920
H25 H	0,23350	-0,10010	0,33770
H26 H	0,00600	-0,01750	0,31980
H27 H	-0,00220	-0,11940	0,27370
H28 H	-0,04590	-0,35110	0,27010
H29 H	0,04310	-0,29420	0,24110
H30 H	0,11180	-0,27820	0,36060
H31 H	-0,11700	0,03510	0,36960
H32 H	0,04670	-0,34850	0,40960
H33 H	-0,25430	0,26910	0,44320
H34 H	-0,13530	0,44450	0,45890
H35 H	0,05440	0,06640	0,42410
H36 H	0,16400	0,25980	0,43650
H37 H	-0,24170	0,06730	0,40580
H38 H	-0,21710	0,00170	0,44120
H39 H	0,26980	-0,04000	0,24350
H40 H	0,33200	0,05340	0,27340
H41 H	0,10580	0,13810	0,34200
H42 H	0,08740	-0,47190	0,28520
H43 H	-0,15060	0,43880	0,29500
H44 H	-0,05410	0,58100	0,33770
H45 H	-0,20550	0,59410	0,33100
H46 H	-0,07970	0,45530	0,37820
H47 H	-0,21060	0,54600	0,37960
H48 H	-0,32100	0,36800	0,36620
H49 H	-0,19580	0,27280	0,37340
H50 H	-0,29720	0,33810	0,31950
H51 H	-0,19830	0,22790	0,32690
H52 H	0,35440	0,43390	0,29800

Átomo	X	Y	Z
H53 H	0,27910	0,32730	0,38220
H54 H	0,16340	0,42330	0,36830
H55 H	0,40320	0,50530	0,38350
H56 H	0,27990	0,60380	0,37640
H57 H	0,45550	0,57950	0,33930
H58 H	0,30970	0,60650	0,32830
H59 H	0,20130	0,34560	0,32190
H60 H	0,29770	0,24200	0,33450

Parâmetros de célula unitária para o complexo de hemi-hidrato de L-prolina 1:1 H.5-2 Ij são listados abaixo na Tabela 17.

TABELA 17

Dados de Célula Unitária para Complexo de Composto I com Forma de Hemi-hidrato de L-Prolina H.5-2

5

Forma	T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
H.5-2	-40	11,539	10,199	23,183	103,96	97,16	90,25	4	P ₁	656	,06	1,349

T = temp. (°C) para dados cristalográficos

Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica

V_m = V (célula unitária)/(moléculas de fármaco Z por célula) R = residual index ($I > 2\sigma(I)$)

10 D_{calc} = densidade de cristal calculada

SG = grupo espacial

Tabela 18 abaixo mostra os parâmetros posicionais para a forma de 1:1 de hemi-hidrato de L-prolina H.5-2 Ij.

TABELA 18

15 Tabela de Coordenadas Atômicas Fracionais para Complexo de 1:1 do Composto Ij com Forma de Hemi-hidrato de L-Prolina H.5-2 em T = -40°C

Átomo	X	Y	Z
CL1	-0,3207	0,2999	0,1007
O2	-0,0812	0,4445	0,3860
O3	0,1266	0,3986	0,5119
O4	0,0226	0,1123	0,3131
O5	0,1988	0,2024	0,4116

Átomo	X	Y	Z
C6	-0,0400	0,4518	0,4471
C7	0,0829	0,3978	0,4505
C8	0,0836	0,2539	0,4134
O9	0,0185	0,6897	0,4693
C10	0,0320	0,2460	0,3495
C11	-0,1475	0,3075	0,2867
C12	-0,0536	0,5937	0,4833
C13	-0,2858	0,1976	0,1996
O14	-0,1314	-0,4139	0,0970
C15	-0,0913	0,3083	0,3494
C16	-0,2316	0,2099	0,2582
C17	-0,1691	0,4011	0,2002
C18	-0,1786	-0,0508	0,1507
C19	-0,3006	-0,0480	0,1494
C20	-0,3629	-0,1768	0,1287
C21	-0,1830	-0,2916	0,1133
C22	-0,1179	0,4052	0,2576
C23	-0,1249	-0,1696	0,1325
C24	-0,2541	0,3000	0,1727
C25	-0,3658	0,0787	0,1687
C26	-0,3038	-0,2938	0,1114
C27	-0,0150	-0,4216	0,0824
C28	-0,0248	-0,4143	0,0214
CL29	0,6985	0,3144	0,9332
O30	0,9914	0,4113	0,6104
O31	0,7834	0,1123	0,6447
O32	0,8541	0,4766	0,7040
C33	0,7408	0,2570	0,7376
O34	0,9142	0,1720	0,5162
O35	0,7084	-0,1271	0,5485
C36	0,7611	0,2500	0,6736
O37	0,8359	0,9717	0,9453
C38	0,7967	0,0998	0,5824
C39	0,8661	0,3408	0,6732

Átomo	X	Y	Z
C40	0,8113	-0,0517	0,5552
C41	0,6608	0,3487	0,7637
C42	0,8842	0,3295	0,6081
C43	0,7928	0,2013	0,8324
C44	0,6478	0,3693	0,8244
C45	0,9041	0,1825	0,5787
C46	0,7116	0,2945	0,8580
C47	0,7693	0,8565	0,9247
C48	0,6523	0,6699	0,9393
C49	0,6372	0,6130	0,8784
C50	0,6886	0,6798	0,8418
C51	0,8079	0,1861	0,7731
C52	0,7539	0,8018	0,8657
C53	0,7171	0,7906	0,9638
C54	0,8594	1,0293	1,0095
C55	0,5690	0,4784	0,8512
C56	0,9344	1,1572	1,0187
CL57	0,1318	0,2860	0,9213
O58	0,2325	0,1474	0,6392
O59	0,3774	0,4788	0,7078
O60	0,3769	0,1826	0,5107
O61	0,5074	0,3673	0,6076
C62	0,2155	0,2845	0,7366
C63	0,2440	0,2856	0,6735
C64	0,2590	0,1866	0,7641
C65	0,3642	0,3439	0,6737
C66	0,1310	0,6369	0,8752
C67	0,3659	0,1865	0,5718
C68	0,2203	-0,0149	0,5444
C69	0,2495	0,6414	0,8737
C70	0,2339	0,1891	0,8206
C71	0,2440	0,1366	0,5760
C72	0,2691	0,8826	0,9099
C73	0,3878	0,3310	0,6097

Átomo	X	Y	Z
C74	0,0797	0,7646	0,8952
C75	0,1225	0,3883	0,8232
O76	0,0935	-0,0372	0,5272
C77	0,1466	0,3834	0,7646
C78	0,1643	0,2886	0,8500
C79	0,3160	0,7598	0,8907
O80	0,3243	1,0074	0,9263
C81	0,0564	0,5089	0,8537
C82	0,1501	0,8831	0,9123
C83	0,4517	1,0168	0,9429
C84	0,4736	1,0085	1,0039
CL85	0,2353	0,2852	0,0943
O86	0,4643	0,4578	0,3847
O87	0,6924	0,1640	0,4142
C88	0,4307	0,3235	0,3510
O89	0,6471	0,3804	0,5135
C90	0,5401	0,2370	0,3503
O91	0,4314	0,6909	0,4760
C92	0,5025	0,4655	0,4471
C93	0,3782	0,3234	0,2879
O94	0,3688	-0,3850	0,0770
C95	0,2412	0,2163	0,2011
O96	0,5177	0,1054	0,3143
C97	0,5871	0,2380	0,4145
C98	0,5309	0,6092	0,4771
C99	0,6100	0,3805	0,4525
C100	0,3806	0,3946	0,1963
C101	0,2856	0,2342	0,2611
C102	0,3122	-0,2671	0,0968
C103	0,1491	0,1041	0,1716
C104	0,2436	-0,2032	0,0581
C105	0,2886	0,3016	0,1694
C106	0,3259	-0,2129	0,1566
C107	0,4243	0,4052	0,2556

Átomo	X	Y	Z
C108	0,1916	-0,0835	0,0830
C109	0,3595	-0,4411	0,0145
C110	0,2039	-0,0262	0,1455
C111	0,2741	-0,0939	0,1807
C112	0,4263	-0,5693	0,0039
O113	0,6465	0,6039	0,6797
O114	0,7349	0,7473	0,6386
N115	0,4575	0,7439	0,6955
C116	0,6529	0,7073	0,6592
C117	0,5581	0,9376	0,6856
C118	0,4708	0,8468	0,7558
C119	0,5406	0,7887	0,6584
C120	0,5558	0,9548	0,7523
O121	0,1830	0,6331	0,6898
O122	0,2453	0,7852	0,6450
N123	-0,0372	0,6985	0,6789
C124	0,0468	0,7797	0,6565
C125	0,0382	0,9228	0,6945
C126	0,1683	0,7269	0,6638
C127	0,0337	0,8955	0,7569
C128	-0,0365	0,7591	0,7436
N129	-0,3701	-0,1217	0,3442
C130	-0,1562	-0,1273	0,3652
O131	-0,1554	-0,0439	0,3345
O132	-0,0663	-0,1700	0,3912
C133	-0,2876	-0,3360	0,3362
C134	-0,2710	-0,1891	0,3727
C135	-0,3924	-0,1926	0,2793
C136	-0,3216	-0,3192	0,2720
O137	0,4232	-0,1933	0,3831
O138	0,3366	-0,0501	0,3332
C139	0,2187	-0,2024	0,3678
N140	0,1226	-0,1310	0,3394
C141	0,3337	-0,1410	0,3604

Átomo	X	Y	Z
C142	0,1992	-0,3502	0,3341
C143	0,1599	-0,3386	0,2693
C144	0,0885	-0,2109	0,2771
O145	0,2926	0,5997	0,5452
O146	0,5342	-0,0128	0,4878
H150	-0,0975	0,3899	0,4641
H151	0,1418	0,4590	0,4337
H152	0,0313	0,1936	0,4337
H154	0,0862	0,3044	0,3298
H155	-0,1430	0,6195	0,4745
H156	-0,0310	0,5943	0,5295
H157	-0,1495	0,2477	0,3663
H158	-0,2539	0,1367	0,2824
H159	-0,1435	0,4768	0,1772
H160	-0,1255	0,0440	0,1660
H161	-0,4573	-0,1862	0,1271
H162	-0,0551	0,4859	0,2809
H163	-0,0294	-0,1642	0,1321
H164	-0,4249	0,0580	0,1988
H165	-0,4172	0,0974	0,1293
H166	-0,3545	-0,3888	0,0944
H167	0,0443	-0,3425	0,1127
H168	0,0247	-0,5195	0,0867
H169	0,0584	-0,4150	0,0027
H170	-0,0829	-0,4910	-0,0091
H171	-0,0634	-0,3139	0,0169
H176	0,6840	0,2850	0,6494
H177	0,7179	0,1342	0,5591
H178	0,9431	0,3006	0,6953
H179	0,8770	-0,0884	0,5846
H180	0,8408	-0,0648	0,5117
H181	0,6098	0,4044	0,7359
H182	0,8091	0,3693	0,5861
H183	0,8427	0,1385	0,8583

Átomo	X	Y	Z
H184	0,9803	0,1446	0,6000
H185	0,6091	0,6187	0,9683
H186	0,6794	0,6399	0,7942
H187	0,8728	0,1192	0,7530
H188	0,7902	0,8541	0,8361
H189	0,7271	0,8353	1,0122
H190	0,7735	1,0569	1,0277
H191	0,8986	0,9597	1,0334
H192	0,5005	0,4927	0,8176
H193	0,5288	0,4505	0,8873
H194	0,9545	1,2094	1,0658
H195	1,0166	1,1315	1,0008
H196	0,8915	1,2288	0,9952
H200	0,1797	0,3464	0,6531
H201	0,3128	0,1093	0,7423
H202	0,4283	0,2823	0,6914
H203	0,4309	0,1186	0,5873
H204	0,2676	-0,0437	0,5075
H205	0,2503	-0,0734	0,5778
H206	0,2938	0,5478	0,8573
H207	0,2667	0,1115	0,8435
H208	0,1813	0,2008	0,5579
H209	0,3311	0,3978	0,5902
H210	-0,0167	0,7728	0,8951
H212	0,1131	0,4619	0,7424
H213	0,4107	0,7527	0,8914
H214	0,0235	0,4869	0,8923
H215	-0,0164	0,5268	0,8227
H216	0,1131	0,9807	0,9295
H217	0,5000	0,9375	0,9142
H218	0,4930	1,1146	0,9386
H219	0,5658	1,0153	1,0225
H220	0,4299	1,0899	1,0326
H221	0,4370	0,9127	1,0082

Átomo	X	Y	Z
H223	0,3659	0,2811	0,3724
H225	0,6059	0,2835	0,3311
H227	0,4295	0,4306	0,4673
H229	0,5247	0,1893	0,4346
H230	0,5953	0,6489	0,4536
H231	0,5686	0,6221	0,5232
H232	0,6812	0,4246	0,4357
H233	0,4161	0,4554	0,1692
H234	0,2450	0,1769	0,2870
H235	0,0958	0,0890	0,2045
H236	0,0943	0,1338	0,1355
H237	0,2331	-0,2409	0,0101
H238	0,3791	-0,2651	0,1858
H239	0,4960	0,4787	0,2767
H240	0,1390	-0,0325	0,0529
H241	0,2692	-0,4672	-0,0046
H242	0,3958	-0,3734	-0,0080
H243	0,2899	-0,0523	0,2290
H244	0,4221	-0,6177	-0,0443
H245	0,5184	-0,5490	0,0216
H246	0,3917	-0,6427	0,0251
H248	0,4793	0,6449	0,7024
H249	0,6424	0,9714	0,6756
H250	0,4899	0,9910	0,6668
H251	0,3871	0,8958	0,7636
H252	0,4974	0,8010	0,7924
H253	0,4998	0,7712	0,6119
H254	0,6437	0,9322	0,7755
H255	0,5346	1,0526	0,7757
H257	-0,1244	0,7021	0,6547
H258	0,0245	0,7713	0,6086
H259	0,1125	0,9882	0,6931
H260	-0,0412	0,9702	0,6791
H261	0,1221	0,8814	0,7786

Átomo	X	Y	Z
H262	-0,0061	0,9737	0,7872
H263	-0,1266	0,7806	0,7533
H264	0,0003	0,6937	0,7698
H265	-0,4482	-0,1282	0,3648
H267	-0,2055	-0,3921	0,3406
H268	-0,3541	-0,3919	0,3515
H269	-0,2776	-0,1726	0,4197
H270	-0,4835	-0,2219	0,2664
H271	-0,3651	-0,1301	0,2520
H272	-0,2450	-0,3036	0,2505
H273	-0,3737	-0,4037	0,2429
H275	0,2126	-0,1876	0,4150
H276	0,0471	-0,1254	0,3631
H277	0,2819	-0,4071	0,3370
H278	0,1354	-0,4038	0,3515
H279	0,2344	-0,3225	0,2459
H280	0,1069	-0,4219	0,2420
H281	-0,0019	-0,2405	0,2681
H282	0,1098	-0,1545	0,2449
H4O	-0,0494	0,0591	0,3246
H5O	0,2411	0,2106	0,4570
H3O	0,1948	0,4772	0,5288
H9O	-0,0304	0,7367	0,4370
H91O	0,4288	0,7378	0,4387
H89O	0,5701	0,3737	0,5359
H87O	0,7447	0,1972	0,4579
H96O	0,4441	0,0598	0,3281
H32O	0,7685	0,5088	0,6888
H30	1,0223	0,3832	0,5666
H34	0,9788	0,0971	0,5019
H35O	0,7109	-0,1813	0,5836
H60O	0,4380	0,1072	0,4941
H61	0,5322	0,4602	0,6402
H59O	0,2991	0,5325	0,6984

Átomo	X	Y	Z
H76	0,0757	-0,1438	0,5063
H29N	-0,3483	-0,0232	0,3484
H40N	0,1520	-0,0373	0,3393
H15N	0,3746	0,7405	0,6748
H23N	-0,0113	0,6018	0,6728
H946	0,4919	-0,0828	0,4471
H1W	0,2742	0,6734	0,5848
H846	0,6016	-0,0665	0,5089
H2W	0,3486	0,6479	0,5212

UTILIDADES E COMBINAÇÕES

Utilidades

O composto da presente invenção possui atividade como um inibidor dos transportadores de glicose dependentes de sódio encontrados no intestino e rim de mamíferos. Preferivelmente, o composto da invenção é um inibidor seletivo de atividade de SGLT2 renal, e portanto pode ser utilizado no tratamento de doenças ou distúrbios associado com atividade de S-GLT2.

Conseqüentemente, o composto da presente invenção pode ser administrado em mamíferos, preferivelmente seres humanos, para o tratamento de uma variedade de condições e distúrbios, que incluem, porém não limitados ao, tratamento ou atraso do progresso ou início de diabetes (incluindo Tipo I e Tipo II, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, e complicações diabéticas, tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia e cataratas), hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, níveis de sangue elevados de ácidos graxo livres ou glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidade, cicatrização de ferimento, isquemia de tecido, aterosclerose e hipertensão. O composto da presente invenção também pode ser utilizado para aumentar os níveis de sangue de lipoproteína de alta densidade (HDL).

Além disso, as condições, doenças, e enfermidades coletivamente referenciadas como "Síndrome X" ou Síndrome Metabólica como detalhado em Johannsson, J. Clin. *Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34 (1997), po-

dem ser tratadas empregando o composto da presente invenção.

Os compostos cristalinos (S)-PG (SC-3) (Ia), (R)-PG (SD-3) (Ib), SA-1 (Ic), SB-1 (Id), SB-2 (Ie) complexo 1:2 L-prolina forma 3 (Ih), complexo 1:1 L-prolina forma 6 (Ii) complexo 1:1 hemi-hidrato de L-prolina forma H.5-2 (Ij) e complexo 1:1,3 L-fenilalanina forma 2 (Ik) podem ser administrados em formas de dosagem e em dosagens como descrito na Patente U.S. Nº 6.515.117, a descrição da qual em sua totalidade está aqui incorporado por referência.

B. Combinações

10 A presente invenção inclui dentro de seu escopo, composições farmacêuticas compreendendo, como um ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, incluindo (S)-PG(forma SC-3, Ia), (R)-PG (forma SD-3, Ib), SA-1 (Ic), SB-1 (Id), SB-2 (Ie), complexo 1:2 L-prolina forma 3 (Ih), complexo 1:1 L-prolina forma 6 (Ii),
15 complexo 1:1 hemi-hidrato de L-prolina forma H.5-2 (Ij), e complexo 1:1.3 L-fenilalanina forma 2 (Ik), sozinhos ou em combinação com o veículo farmacêutico ou diluente. Opcionalmente, o composto da presente invenção pode ser utilizado como um tratamento individual, ou utilizado em combinação com um ou mais outro(s) agente(s) terapêutico(s).

20 Outro(s) "agente(s) terapêutico(s)" adequado(s) para combinação com o composto da presente invenção inclui(em), porém não é(são) limitado(s) a, agentes terapêuticos conhecidos úteis no tratamento dos distúrbios acima mencionados que incluem: agentes antidiabéticos; agentes anti-hiperglicêmicos; agentes hipolipidêmicos/redutores de lipídeo; agentes anti-
25 obesidade; agentes anti-hipertensivos e supressores de apetite.

Exemplos de agentes antidiabéticos adequados para uso em combinação com o composto da presente invenção incluem biguanidas (por exemplo, metformina or fenformina), inibidores de glicosidase (por exemplo, acarbose ou miglitol), insulinas (incluindo secretagogos de insulina ou sensi-
30 bilizadores de insulina), meglitinidas (por exemplo, repaglinida), sulfonilurêias (por exemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida e glipizida), combinações de biguanida/gliburida (por exemplo, Glucovance®), tiazolidi-

nadionas (por exemplo, troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gama, agonistas duais de PPAR alfa/gama, inibidores de glicogênio fosforilase, inibidores de proteína de ligação de ácido graxo (aP2), peptídeo-1 glucagon-símile (GLP-1) ou outros agonistas do receptor de GLP-1, e inibidores de dipeptidil peptidase IV (DPP4).

5 Acredita-se que o uso do composto de fórmula I em combinação com pelo menos um ou mais outro(s) agente(s) antidiabético(s) fornece resultados anti-hiperglicêmicos maiores que aqueles possíveis a partir de cada um destes medicamentos sozinhos e maiores que os efeitos anti-hiperglicêmicos aditivos combinados produzidos por estes medicamentos.

Outras tiazolidinedionas adequadas incluem Mitsubishi's MCC-555 (descrito na Patente U.S. Nº 5,594,016), faraglitazar de Glaxo-Wellcome (GI-262570), englitazona (CP-68722, Pfizer) ou darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), reglitazar (JTT-501) (JPNT/P&U), rivoglitazona (R-119702) (Sanquio/WL), liraglutida (NN-2344) (Dr. Reddy/NN), ou (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)] fenoxibut-2-eno (YM-440, Yamanouchi).

Exemplos de agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gama e agonistas duais de PPAR alfa/gama incluem muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar AR-HO39242 Astra/Zeneca, GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) bem como aqueles descritos por Murakami e outro, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation – Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), WO 01/21602 e na patente U.S. 6.653.314, a descrição dos quais está aqui incorporada por referência, empregando dosagens como apresentadas nestes, cujos compostos designados como preferidos são preferidos para uso aqui.

Inibidores de aP2 adequados incluem aqueles descritos no pedido U.S. Série Nº 09/391.053, depositado em 7 de setembro de 1999, e no pedido U.S. Série Nº 09/519.079, depositado em 6 de março de 2000, empregando dosagens como apresentadas nestes.

Inibidores de DPP4 adequados incluem aqueles descritos nos WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) 5 como descrito por Hughes e outro, *Biochemistry*, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 ácido (triptofil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico (disclosed by Yamada e outro, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas e 4-cianopirrolididas, como descrito por Ashworth e outro, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, Vol. 6, no. 22, pp. 1163-1166 e 2745-2748 10 (1996), os compostos descritos no pedido U.S. Série Nº 10/899.641, WO 01/68603 e Patente U.S. 6.395.767, empregando dosagens como apresentado nas referências anteriores.

Outras meglitinidas adequadas incluem nateglinida (Novartis) ou KAD1229 (PF/Kissei).

15 Exemplos de agentes anti-hiperglicêmicos adequados para uso em combinação com o composto da presente invenção incluem peptídeo-1 glucagon-símile (GLP-1) tal como GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como descrito na Patente U.S. Nº 5.614.492), bem como exenatida (Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), MK-0431 (Merck), liraglutida (Novo- 20 Nordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc), e os compostos descritos no WO 03/033671.

Exemplos hipolipidêmicos/redutores de lipídio adequados para uso em combinação com o composto da presente invenção incluem um ou mais inibidores de MTP, inibidores de HMG CoA reductase, inibidores de 25 esqualeno sintetase, derivados de ácido fíbrico, inibidores de ACAT, inibidores de lipoxigenase, inibidores de re-captção de colesterol, inibidores de co-transportador de Na⁺/ ácido biliar ileais, supra-reguladores de atividade de receptor de LDL, sequestrantes de ácido biliar, proteína de transferência de éster de colesterol (por exemplo, inibidores de CETP, tais como torcetrapibe 30 (CP-529414, Pfizer) e JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas de PPAR (como acima descrito) e/ou ácido nicotínico e derivados destes.

Inibidores de MTP que podem ser empregados como descrito

acima incluem aqueles descritos na Patente U.S. Nº 5.595.872, Patente U.S. Nº 5.739.135, Patente U.S. Nº 5.712.279, Patente U.S. Nº 5.760.246, Patente U.S. Nº 5.827.875, Patente U.S. Nº 5.885.983 e Patente U.S. Nº 5.962.440.

5 Os inibidores de HMG CoA reductase que podem ser empregados em combinação com um ou mais compostos de fórmula I incluem mevastatina e compostos relacionados, como descrito na Patente U.S. Nº 3.983.140, lovastatina (mevinolina) e compostos relacionados, como descrito na Patente U.S. Nº 4.231.938, pravastatina e compostos relacionados, tal
10 como descrito na Patente U.S. Nº 4.346.227, sinvastatina e compostos relacionados, como descrito na Patente U.S. Nºs 4.448.784 e 4.450.171. Outro inibidores de HMG CoA reductase que podem ser empregados aqui incluem, porém não são limitados a, fluvastatina, descrito na Patente U.S. Nº 5.354.772, cerivastatina, como descrito na Patente U.S. Nºs 5.006.530 e
15 5.177.080, atorvastatina, como descrito na Patente U.S. Nºs 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 e 5.686.104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), como descrito na Patente U.S. Nº 5.011.930, visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), como descrito na Patente U.S. Nº 5.260.440, e compostos de estatina relacionados descritos na Patente U.S.
20 Nº 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como descrito na Patente U.S. Nº 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, como descrito no pedido PCT WO 86/03488, 6-[2-(substituído-pirrol-1-il)-alquil]piran-2-onas e derivado, como descrito na Patente U.S. Nº 4.647.576, dicloroacetato Searle's SC-45355 (um derivado de
25 ácido pentanodióico 3-substituído), análogos de imidazol de mevalonolactona, como descrito no pedido PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carbóxi-2-hidróxi-propano-fosfônico, como descrito na Patente Francesa No. 2.596.393, pirrol 2,3-dissubstituído, furano e derivados de tiofeno, como descrito no Pedido de Patente Européia No. 0221025, análogos de naftila de
30 mevalonolactona, como descrito na Patente U.S. Nº 4.686.237, octaidronaftalenos, tal como descrito na Patente U.S. Nº 4.499.289, análogos de ceto de mevinolina (lovastatina), como descrito no Pedido de Patente Européia

No. 0142146 A2, e derivados de quinolina e piridina, como descrito na Patente U.S. Nº 5.506.219 e 5.691.322.

Agentes hipolipidêmicos preferidos são pravastatina, lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina e ZD-
5 4522.

Além disso, compostos de ácido fosfínico úteis na inibição de HMG CoA reductase, tais como aqueles descritos na GB 2205837, são adequados para uso em combinação com o composto da presente invenção.

Os inibidores de esqualeno sintetase adequados para uso aqui
10 incluem, porém não são limitados a, α -fosfono-sulfonatos descritos na Patente U.S. Nº 5.712.396, aqueles descritos por Biller e outro, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, no. 10, pp 1869-1871, incluindo isoprenóide (fosfinilmetil)fosfonatos, bem como outros inibidores de esqualeno sintetase conhecidos, por exemplo, como descrito na Patente U.S. Nº 4.871.721 e 4.924.024
15 e em Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., e Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Além disso, outros inibidores de esqualeno sintetase adequados para uso aqui incluem os pirofosfatos terpenóides descrito por P. Ortiz de Montellano e outro, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, o análogo de difosfato de farnesila A e análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) como
20 descrito por Corey e Volante, o J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos relatados por McClard, R.W. e outro, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 e ciclopropanos relatados por Capson, T.L., PhD dissertation, junho, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17,
25 40-43, 48-51, Summary.

Os derivados de ácido fibríco que podem ser empregados em combinação com o composto de fórmula I incluem fenofibrato, genfibrozila, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato e similares, probucol, e compostos relacionados, como descrito na Patente U.S. Nº 3.674.836, probucol
30 e genfibrozila que são preferidos, sequestrantes de ácido biliar, tais como colestiramina, colestipol e DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), bem como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (um derivado de etanolamina

N-substituído), imanixil (HOE-402), tetraidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 e CL-283,546 (derivado de uréia dissubstituída), derivados de ácido nicotínico, acipimox, acifrano, neomicina, ácido p-aminossalicílico, aspirina, de poli(dialilmetilamina), tais como descritos na Patente U.S. Nº 4.759.923, cloreto de poli(dialildimetilamônio de amina quaternário) e ionenos, tais como descritos na Patente U.S. Nº 4.027.009, e outros agentes redutores de colesterol de soro conhecidos.

10 O inibidor de ACAT que pode ser empregado em combinação com o composto de fórmula I inclui aqueles descritos em *Drugs of the Future* 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi e outro., *Atherosclerosis* (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., e outro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause e outro, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic e outro., *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout e outro, *Chemtracts: Org. Chem.* (1995), 8(6), 359-62, ou TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

O agente hipolipidêmico pode ser um supra-regulador de ativi-

dade de receptor LD2, tal como 1(3H)-isobenzofuranona,3-(13-hidróxi-10-oxotetradecil)-5,7-dimetóxi-(MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) e colestan-3-ol,4-(2-propenil)-(3a,4a,5a) - (LY295427, Eli Lilly).

Exemplos de inibidor de recaptação de colesterol adequado para uso em combinação com o composto da invenção incluem SCH48461 (Schering-Plough), bem como aqueles descritos em *Atherosclerosis* 115, 45-63 (1995) e *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

Exemplos de inibidores de co-transportador de Na⁺/ácido biliar ileal adequados para uso em combinação com o composto da invenção incluem compostos como descrito em *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

Os inibidores de lipoxigenase que podem ser empregados em combinação com o composto de fórmula I incluem inibidores de 15-lipoxigenase (15-LO), tal como derivado de benzimidazol, como descrito no WO 97/12615, inibidores de 15-LO, como descrito no WO 97/12613, isotiazolonas, como descrito no WO 96/38144, e inibidores de 15-LO, como descrito por Sendobry e outro "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology* (1997) 120, 1199-1206, e Cornicelli e outro, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5, 11-20.

Exemplos de agentes anti-hipertensivos adequados para uso em combinação com o composto da presente invenção incluem bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio (tipo L e tipo T; por exemplo diltiazem, verapamil, nifedipina, anlodipina e mibefradil), diuréticos (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triantreneno, amilorida, espironolactona), inibidores de renina, inibidores de ACE (por exemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de receptor AT-1 (por exemplo, losartana, irbesartana, valsartana), antagonistas de receptor ET (por exemplo, sitaxsentana, atrsentana e com-

postos descritos na Patente U.S. N^os 5.612.359 e 6.043.265), o antagonista de ET/AII Dual (por exemplo, compostos descritos em WO 00/01389), inibidores de endopeptidase neutra (NEP), inibidores de vasopepsidase (inibidores de NEP-ACE duais) (por exemplo, omapatrilate e gemopatrilate), e nitrato.

Exemplos de agentes antiobesidade adequados para uso em combinação com o composto da presente invenção incluem um agonista beta 3 adrenérgico, um inibidor de lipase, um inibidor de recaptção de serotonina (e dopamina), um fármaco beta de receptor da tireóide, agonistas de 5HT_{2C}, (tal como Arena APD-356); antagonistas de MCHR1 tal como Synaptic SNAP-7941 e Takeda T-226926, agonistas de receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas do receptor de hormônio concentrador de melanina (MCHR) (tal como Synaptic SNAP-7941 e Takeda T-226926), moduladores de receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, antagonista de NPY1 ou NPY5, moduladores de NPY2 e NPY4, agonistas do fator liberador de corticotropina, moduladores do receptor-3 de histamina (H₃), inibidores de 11-beta-HSD-1, moduladores de receptor de adinopectina, inibidores de re-captção de monoamina ou agentes liberadores, um fator neurotrófico ciliar (CNTF, tal como AXOKINE® por Regeneron), BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), moduladores de leptina e receptor de leptina, antagonistas do receptor de canabinóide-1 (tal como SR-141716 (Sanofi) ou SLV-319 (Solvay)), e/ou agente anoréxico.

Os agonistas beta 3 adrenérgicos que podem ser opcionalmente empregados em combinação com o composto da presente invenção incluem AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), ou CP331648 (Pfizer,) ou outros agonistas beta 3 conhecidos, como descrito na Patente U.S. N^os 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 e 5.488.064.

Exemplos de inibidores de lipase que podem ser empregados opcionalmente em combinação com o composto da presente invenção incluem orlistate ou ATL-962 (Alizyme).

O inibidor de recaptção de serotonina (e dopamina) (ou agonistas de receptor de serotonina) que pode ser opcionalmente empregado em

combinação com um composto da presente invenção pode ser BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) ou axoquina (Regeron).

5 Exemplos de compostos beta de receptor da tiróide que podem ser opcionalmente empregados em combinação com o composto da presente invenção incluem ligandos do receptor da tiróide, tais como aqueles descritos nos WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) e WO 00/039077 (KaroBio).

10 Os inibidores de re-captção de monoamina que podem ser opcionalmente empregados em combinação com o composto da presente invenção incluem fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina ou mazindol.

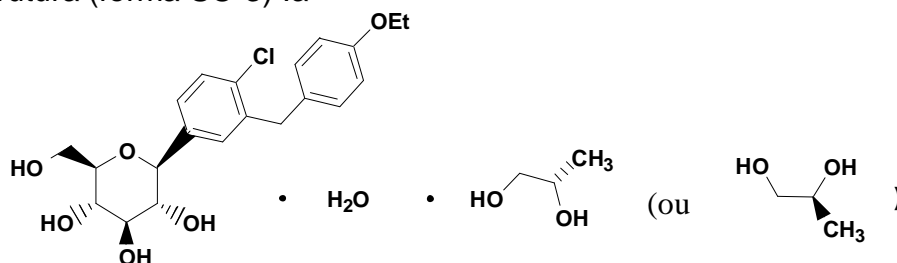
15 O agente anoréxico que pode ser opcionalmente empregado em combinação com o composto da presente invenção inclui topiramato (Johnson & Johnson), dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina ou mazindol.

As patentes e pedidos de patente acima mencionados estão incorporados aqui por referência.

20 Os outros agentes terapêuticos anteriores, quando empregados em combinação com o composto da presente invenção podem ser utilizados, por exemplo, naqueles quantidades indicadas na Physician's Desk Reference, como nas patentes estabelecidas ou como de outra maneira determinado por alguém de experiência ordinária na técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. Estrutura de cristal de solvato de (S)-propileno glicol ((S)-PG) de estrutura (forma SC-3) Ia



caracterizada pelo fato de ter parâmetros de célula unitária igual

5 ao seguinte:

Dimensões de célula:

$$a = 11,2688(8) \text{ \AA}$$

$$b = 4,8093(3) \text{ \AA}$$

$$c = 46,723(3) \text{ \AA}$$

10

$$\alpha = 90 \text{ graus}$$

$$\beta = 90 \text{ graus}$$

$$\gamma = 90 \text{ graus}$$

Grupo espacial = P212121

Moléculas/ unidade assimétrica = 1

15 em que medida da referida estrutura de cristal está em temperatura ambiente e que possui coordenadas atômicas fracionais como a seguir:

Átomo	X	Y	Z
CL	0,7313	0,4674	-0,2101
O5	0,8119	0,5766	-0,0701
O4	0,7202	0,5458	0,00549(13)
O3	0,5115	0,3666	-0,0246
O6	0,9646	0,2671	-0,0316
O2	0,4895	0,5889	-0,0811
C2	0,6024	0,5045	-0,9697
C12	0,7946	0,4228	-0,1261
C5	0,8198	0,6301	-0,0398
O17	0,1633	0,2154	-0,2179

Átomo	X	Y	Z
C8	0,6391	0,7665	-0,1320
C6	0,9425	0,5628	-0, - 0299
C3	0,5984	0,5441	-0,0373
C1	0,7059	0,6639	-0,0829
C7	0,7147	0,6097	-0,1148
C4	0,7190	0,4796	-0,0240
C10	0,7203	0,5412	-0,1732
C17	0,2586	0,3689	-0,2079
C19	0,4171	0,6835	-0,2198
C11	0,7959	0,3822	-0,1562
C9	0,6397	0,7259	-0,1622
C13	0,5535	0,8771	-0,1822
C14	0,4508	0,6852	-0,1907
C15	0,3841	0,5376	-0,1712
C16	0,2861	0,3765	-0,1788
C20	0,1012	0,0595	-0,1979
C18	0,3232	0,5239	-0,2279
C21	0,0030	-0,0944	-0,2137
O89	0,3708	0,0977	-0,0854
O88	0,1294	0,2019	-0,0742
C88	0,1652	-0,0245	-0,0920
C89	0,2791	0,0335	-0,1051
C87	0,0645	-0,1005	-0,1124
O99	0,2722	0,4482	-0,0319
H21	0,6171	0,2877	-0,0753
H121	0,8544	0,3092	-0,1123
H51	0,7993	0,8404	-0,0347
H81	0,5805	0,9176	-0,1225
H61	0,9563	0,6296	-0,0070
H62	1,0096	0,6774	-0,0422
H31	0,5776	0,7529	-0,0321

Átomo	X	Y	Z
H11	0,6920	0,8863	-0,0793
H41	0,7271	0,2607	-0,0265
H191	0,4656	0,8069	-0,2353
H111	0,8552	0,2316	-0,1658
H131	0,5284	1,0619	-0,1717
H132	0,6093	0,9308	-0,2010
H151	0,4086	0,5437	-0,1488
H161	0,2335	0,2640	-0,1632
H201	0,1483	-0,1065	-0,1632
H202	0,0535	0,1811	-0,1804
H181	0,2987	0,5193	-0,2503
H211	-0,0606	-0,2245	-0,2014
H212	-0,0562	0,0572	-0,2256
H213	0,0387	-0,2305	-0,2306
H2	0,4362	0,4237	-0,0836
H3	0,4297	0,4310	-0,0299
H4	0,7387	0,3750	0,0172
H6	0,9827	0,1877	-0,0122
H881	0,1809	-0,2154	-0,0792
H891	0,2662	0,2151	-0,1200
H892	0,3059	-0,1396	-0,1196
H871	0,0875	-0,2595	-0,1270
H872	-0,0137	-0,1453	-0,1008
H873	0,0462	0,0938	-0,1255
H89	0,4203	-0,0719	-0,0817
H88	0,0653	0,1382	-0,0608
H991	0,2473	0,6301	-0,0234
H992	0,2108	0,3906	-0,0463

2. Estrutura de cristal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de adicionalmente compreender:

a) um padrão de difração de pó de raios X que compreende va-

lores 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) selecionado a partir do grupo que consiste em $3,8 \pm 0,1$, $7,6 \pm 0,1$, $8,1 \pm 0,1$, $8,7 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $15,7,4 \pm 0,1$, $17,1 \pm 0,1$, $18,9 \pm 0,1$ e $20,1 \pm 0,1$, em temperatura ambiente;

b) um espectro de ^{13}C RMN em estado sólido tendo posições de
5 pico variando de 10 a 15% a $16,2$, $17,6$, $39,3$, $60,9$, $63,3$, $69,8$, $76,9$, $78,7$, $79,4$, $113,8$, $123,6$, $129,3$, $130,5$, $132,0$, $135,7$, $139,1$ e $158,0$ ppm, como determinado em um espectrômetro de 400MHz relativo a TMS em zero;

c) um termograma de calorimetria de varredura diferencial tendo um endoterma na faixa de 50°C a 78°C ;

10 d) curva de análise gravimétrica térmica com 18,7% de perda de peso de temperatura ambiente até 240°C ; ou

e) tendo um RMN de próton tendo posições de pico como a seguir:

15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1,00 (d, 3H, $J = 6,25$ Hz, PG-CH_3), 1,29 (t, 3H, $J = 6,98$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,0-3,30 (m, 4H, H2, H3, H4, H-5), 3,43 (m, 1H, H-6a), 3,53 (m, 1H), 3,69 (bdd, H, $J = 4,4$ Hz, H-6b), 3,9-4,1 (m, 5H, H-1, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2$), 4,38 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, OH), 4,44 (dt, 2H, $J = 2,2$ Hz, $J = 5,7$ Hz), 4,82 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, -OH), 4,94 e 4,95 (2d, 2H, 2-OH), 6,82 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar-H), 7,09 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar-H), 7,22 (dd, 1H, $J = 1,97$
20 Hz, $8,25$ Hz, Ar-H), 7,31 (bd, 1H, $1,9$ Hz, Ar-H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, Ar-H).

FIG. 1

Parâmetros de Difração de Pó de Raios X de (S)-PG Ia

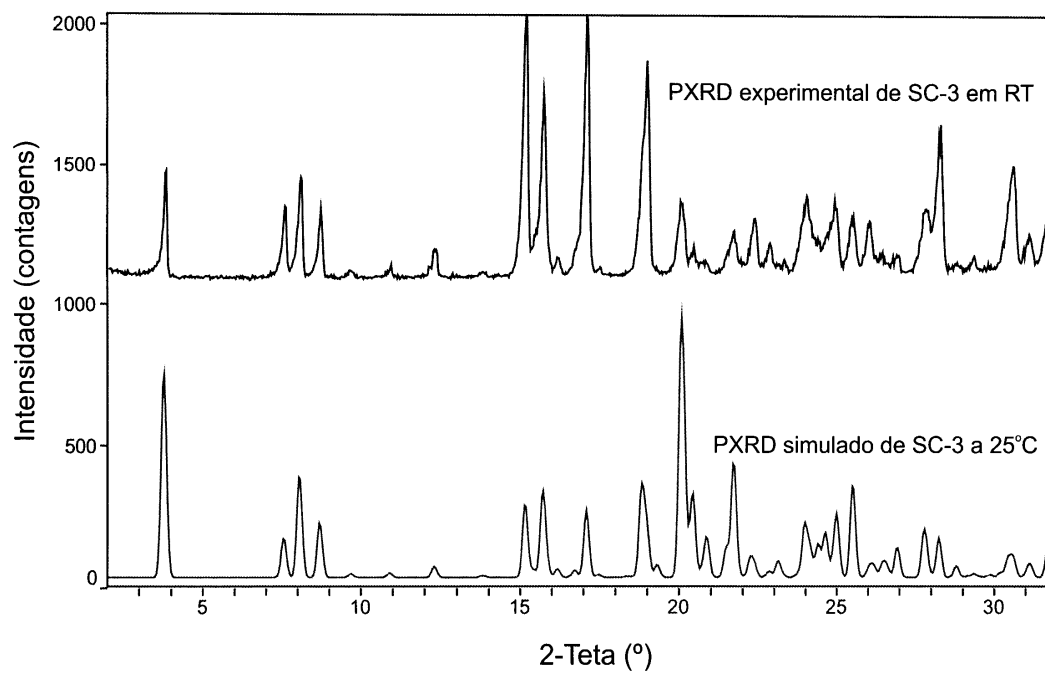


FIG. 2

Parâmetros de Difração de Pó de Raios X de (R)-PG Ib

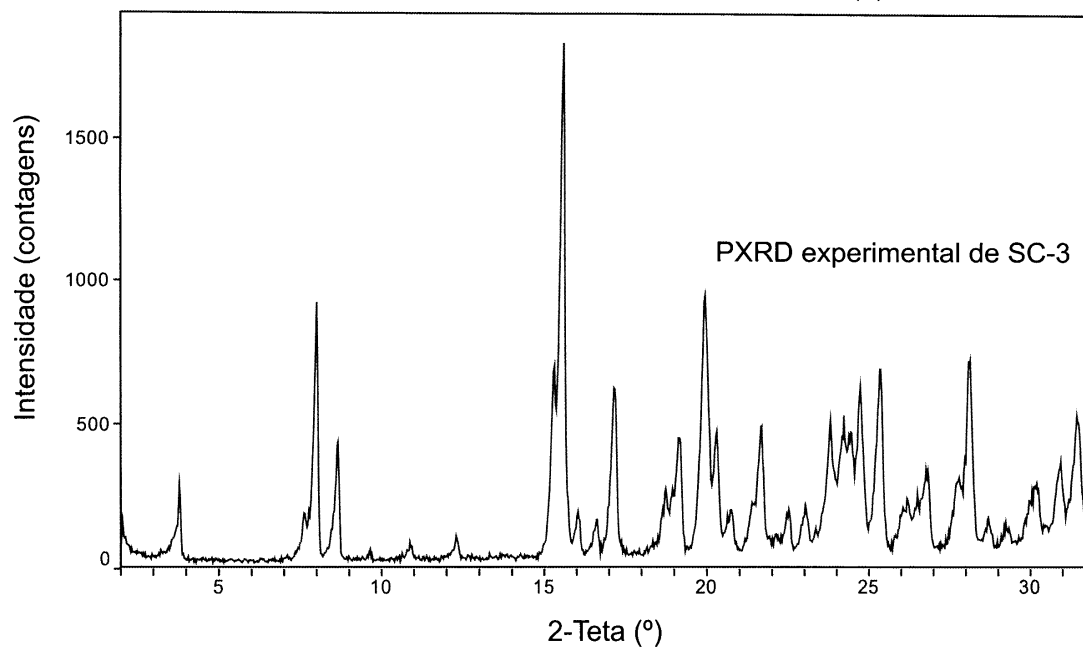


FIG. 3

Espectro de ^{13}C NMR de CPMAS para (S)-PG estrutura de cristal Ia (SC-3 forma)

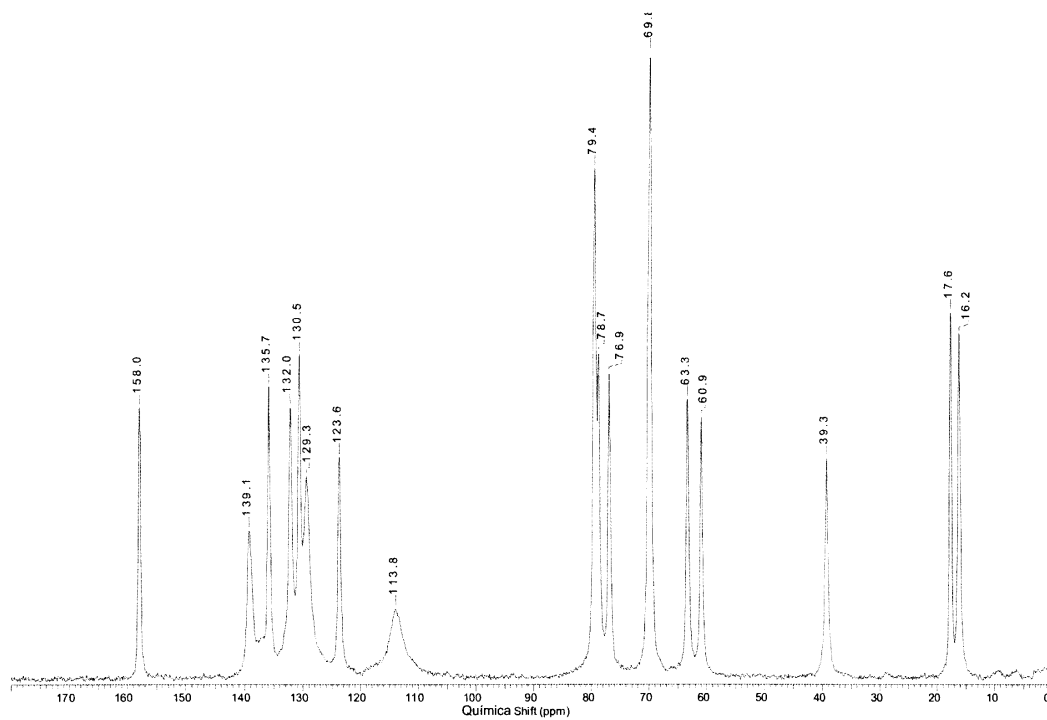


FIG. 4

Espectro de ^{13}C NMR de CPMAS para (R)-PG Ib

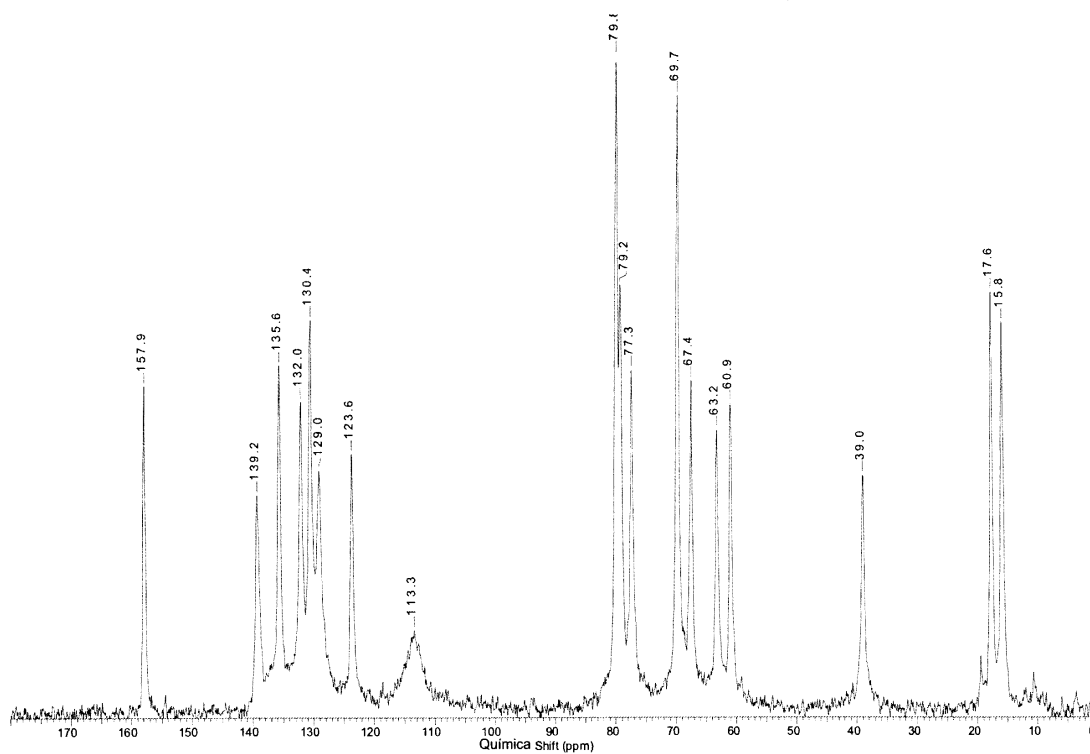


FIG. 5

CURVA DE TGA DE (S)-PG IA (FORMA SC-3)

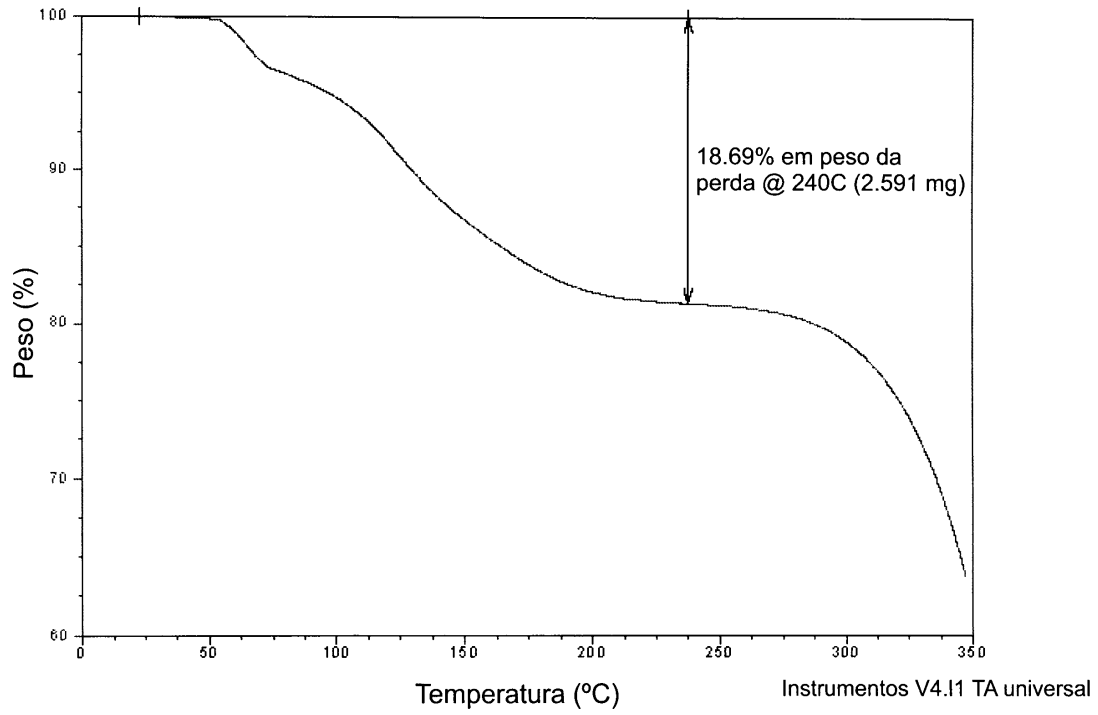


FIG. 6

CURVA DE TGA DE (R)-PG IB

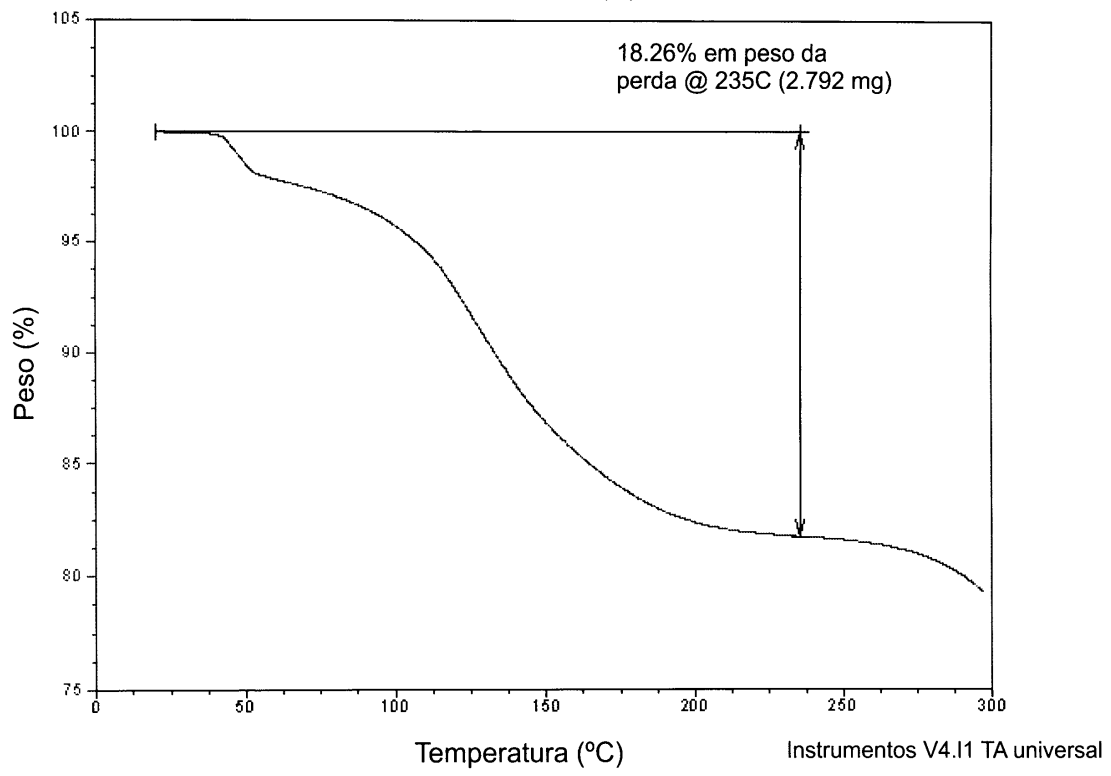


FIG. 7

Termograma de DSC de (S)-PG Ia (forma SC-3)

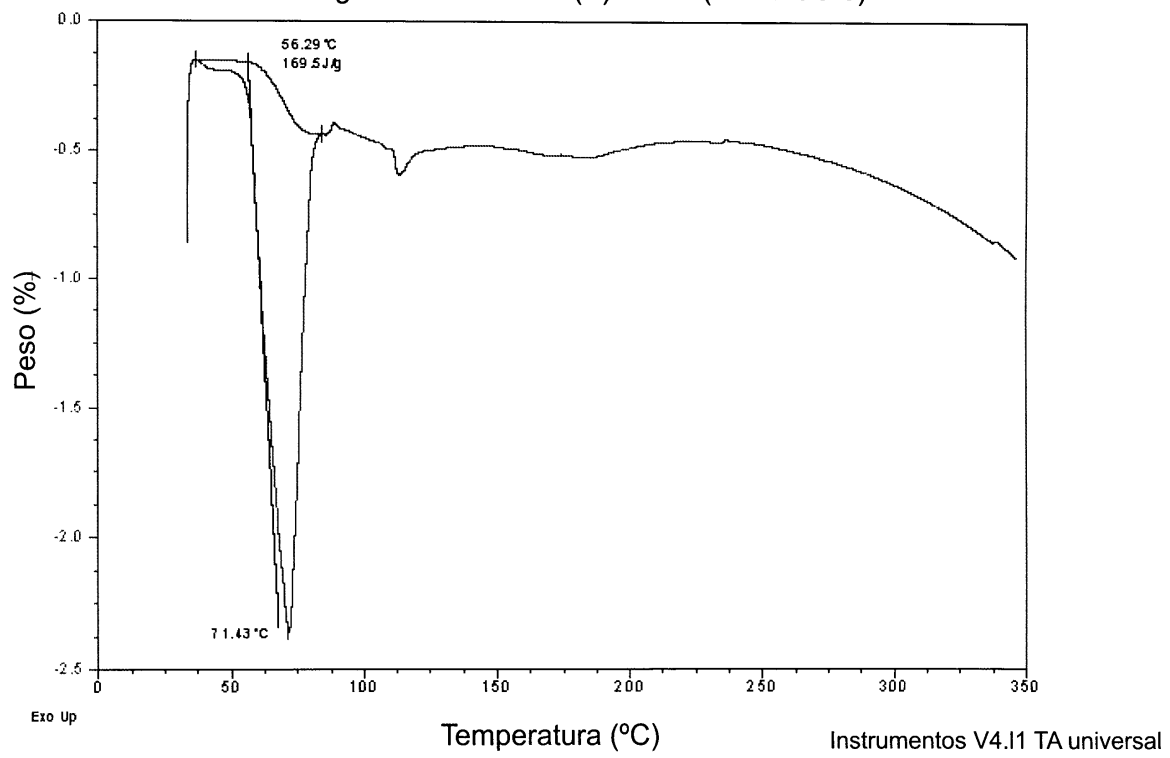


FIG. 8

Termograma de DSC de (R)-PG Ib

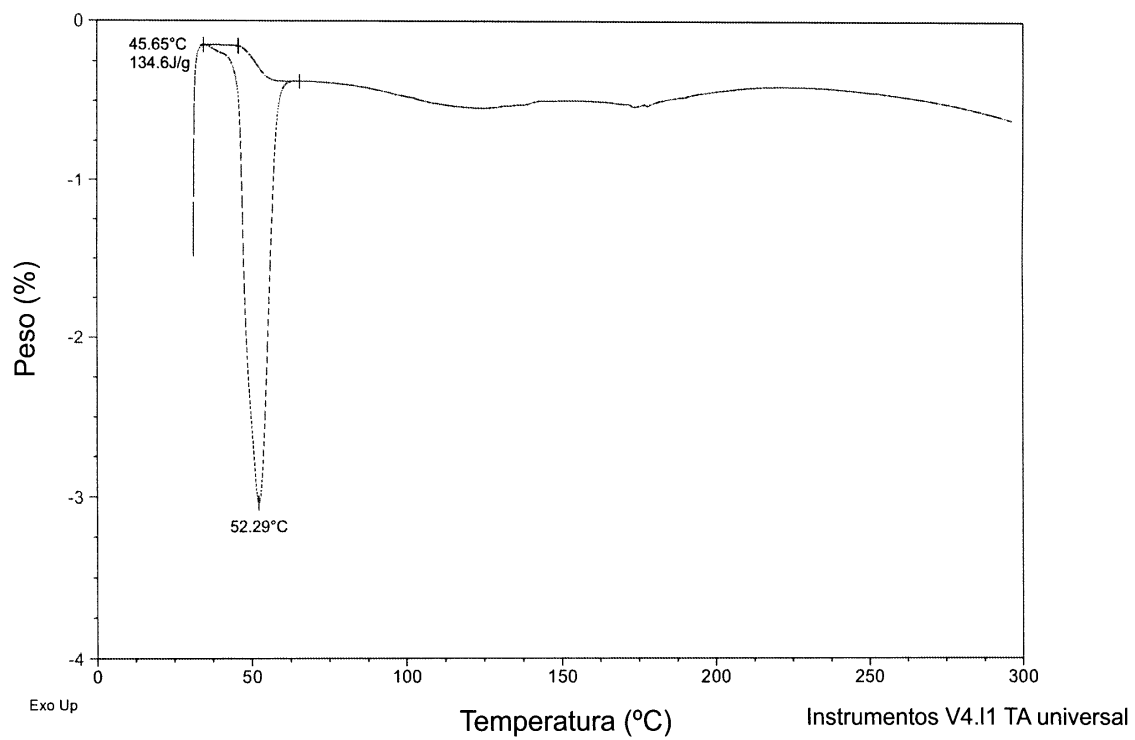


FIG. 9

Padrão de difração de pó de raios X de solvato de 1,4-butina-diol If

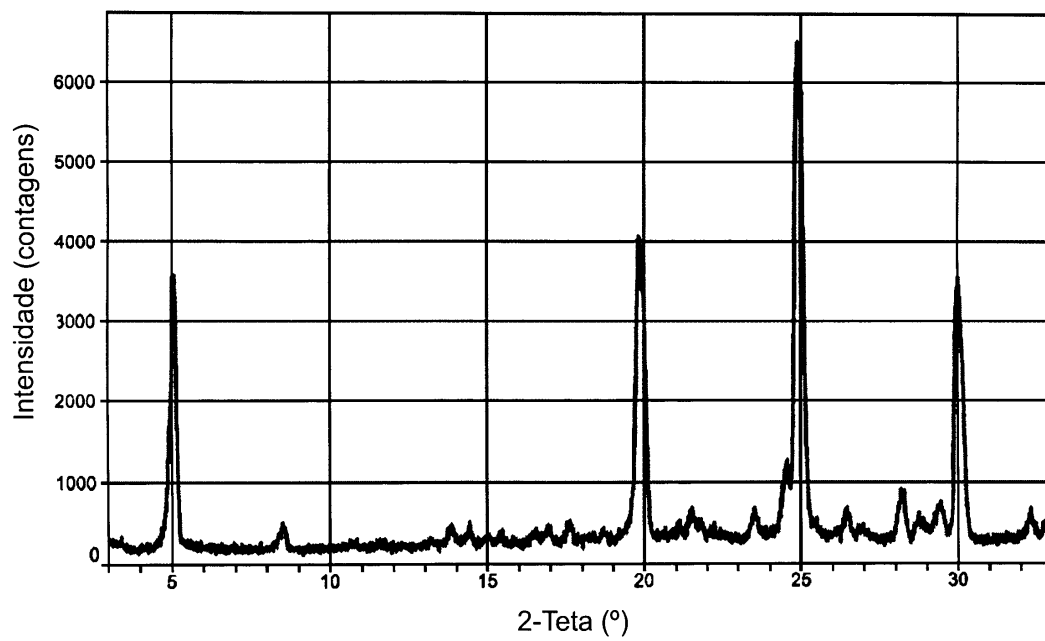
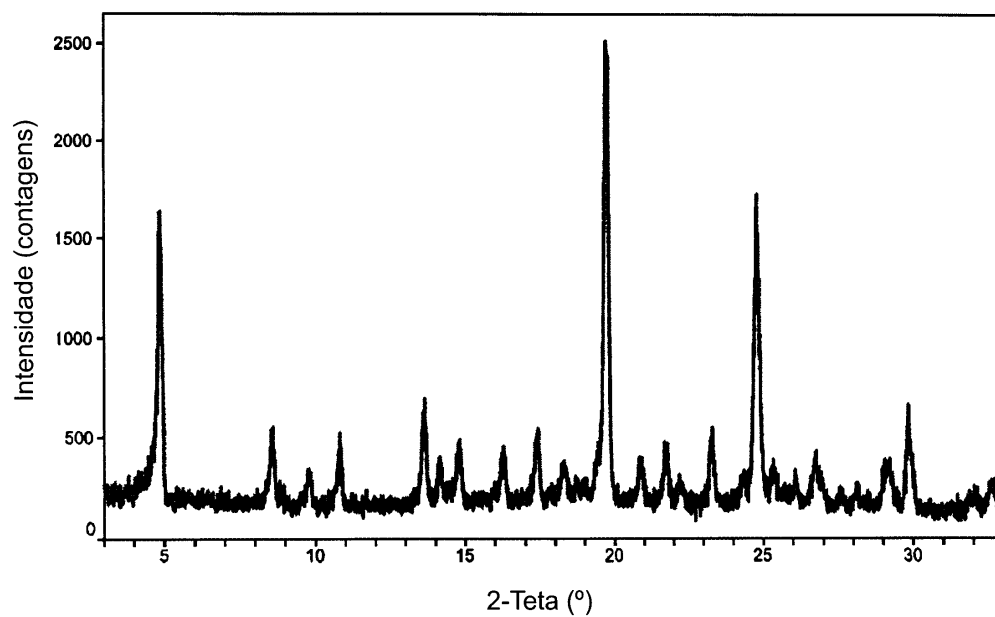


FIG. 10

Padrão de difração de pó de raios X de solvato de dimetanol Ig



Ponto de fusão de cristais de DSC: 77,5°C

O segundo endoterma a 250°C é devido à decomposição do composto

FIG. 11

Termograma de DSC de solvato de 1,4-butina-diol If

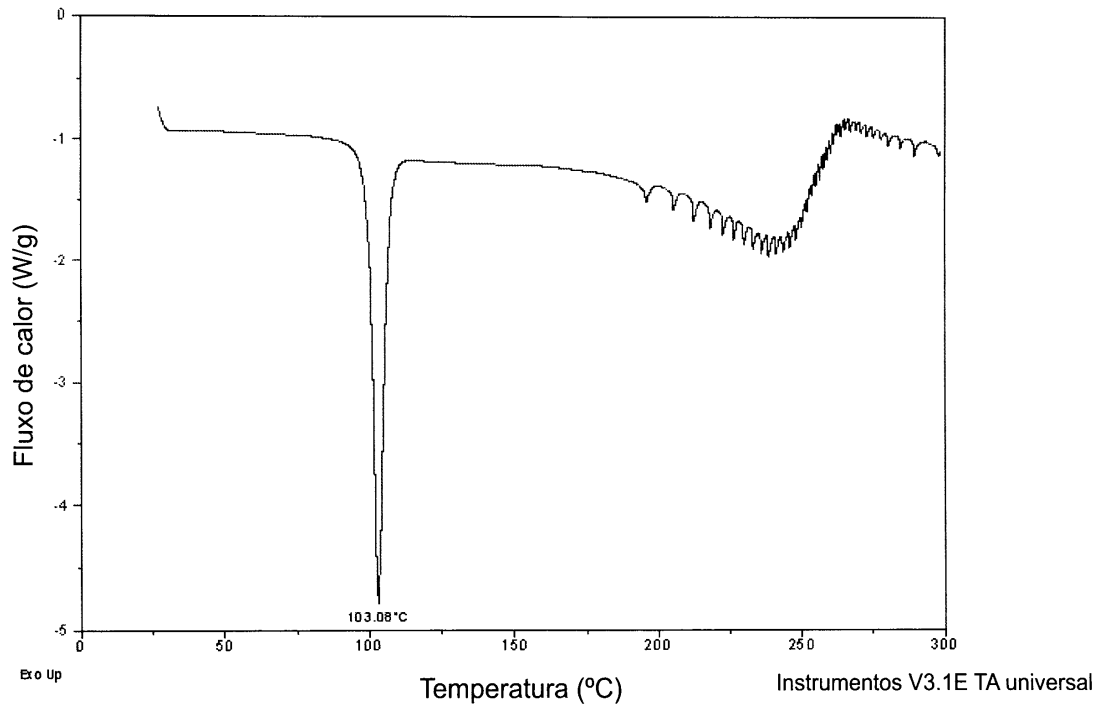


FIG. 12

Termograma de DSC de solvato de dimetanol Ig

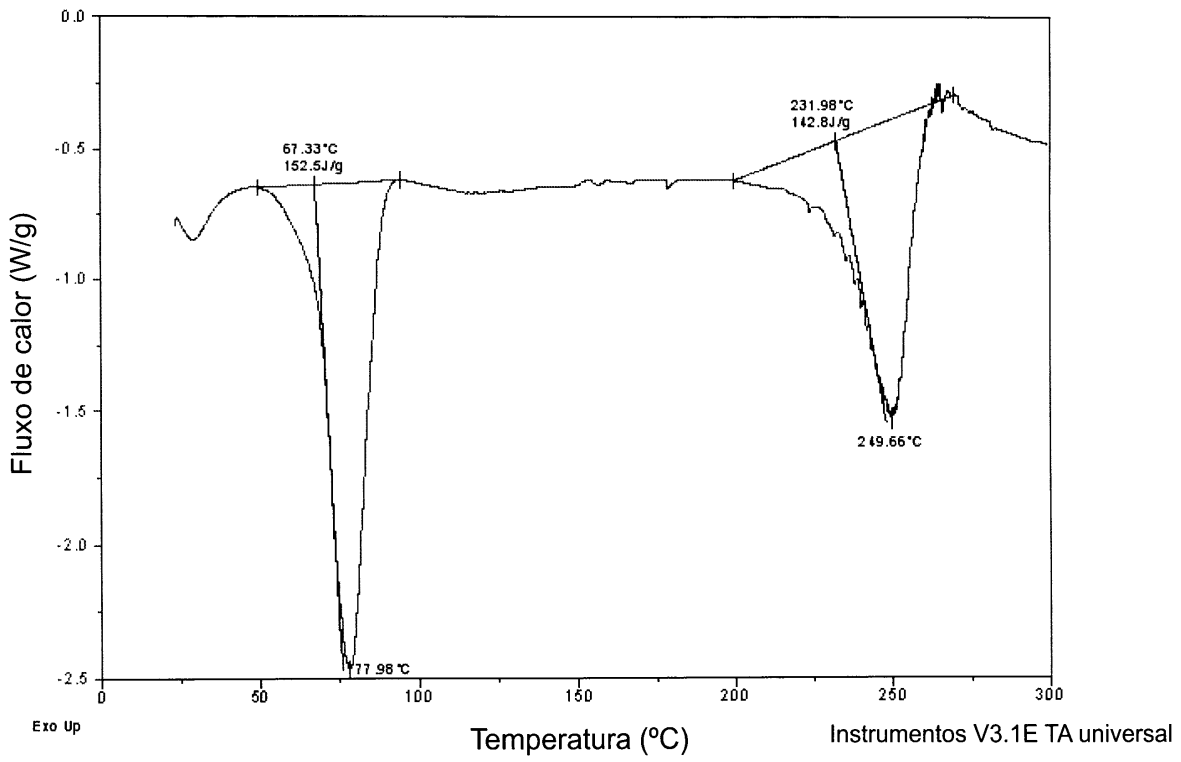


FIG. 13

PXRD de N-1 de complexo 1:2 lh

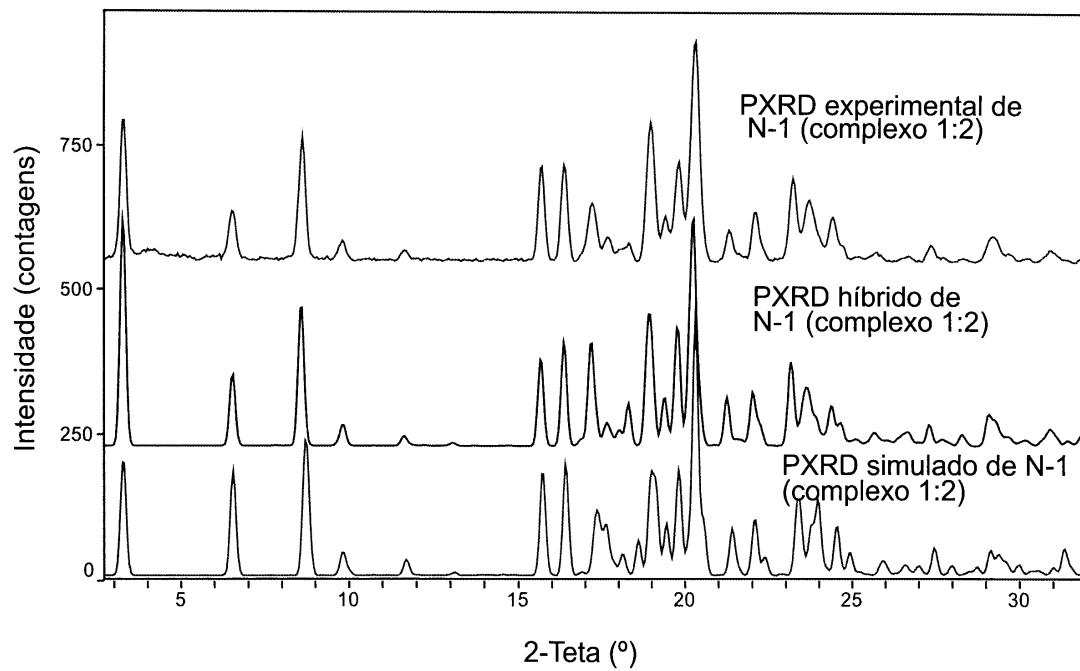


FIG. 14

PXRD de N-1 de complexo 1:1 L-prolina li

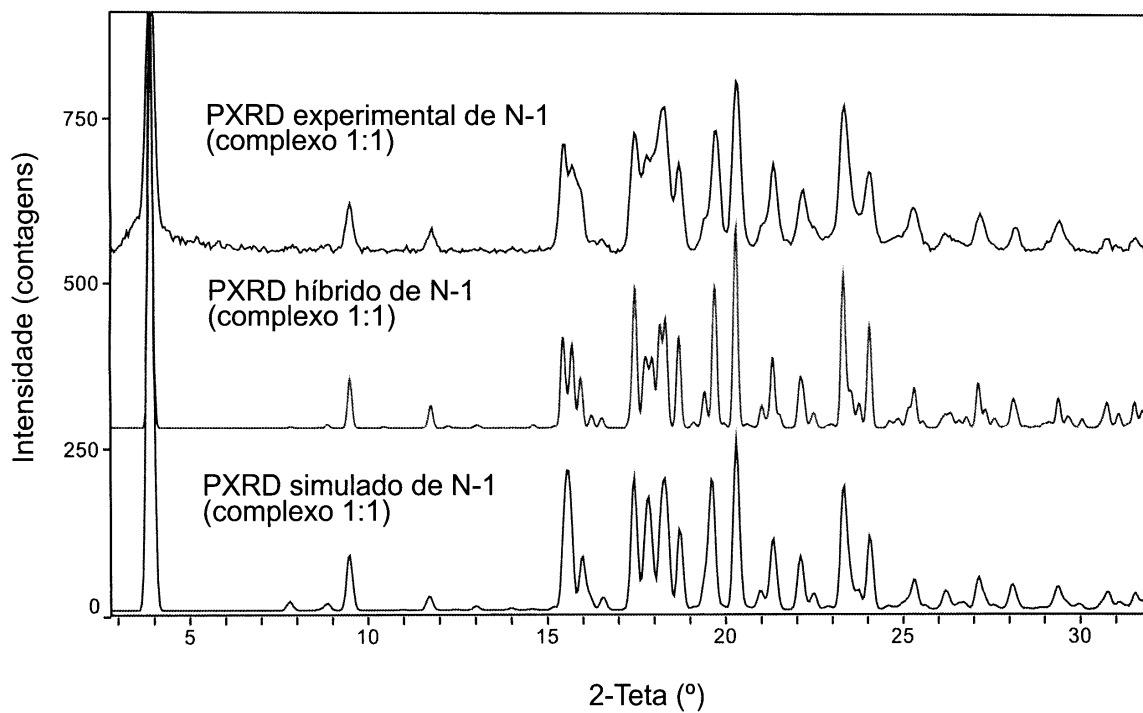


FIG. 15

Padrão de PXRD de H.5-2 lj

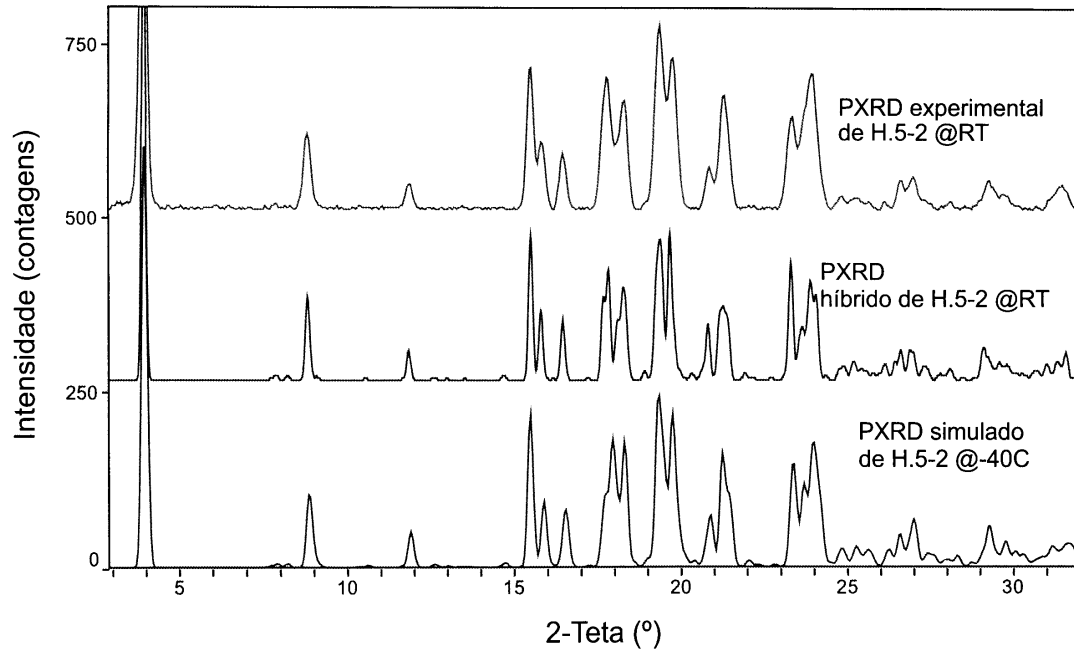


FIG. 16

TGA de N-1 de fármaco:L-prolina 1:2 lh

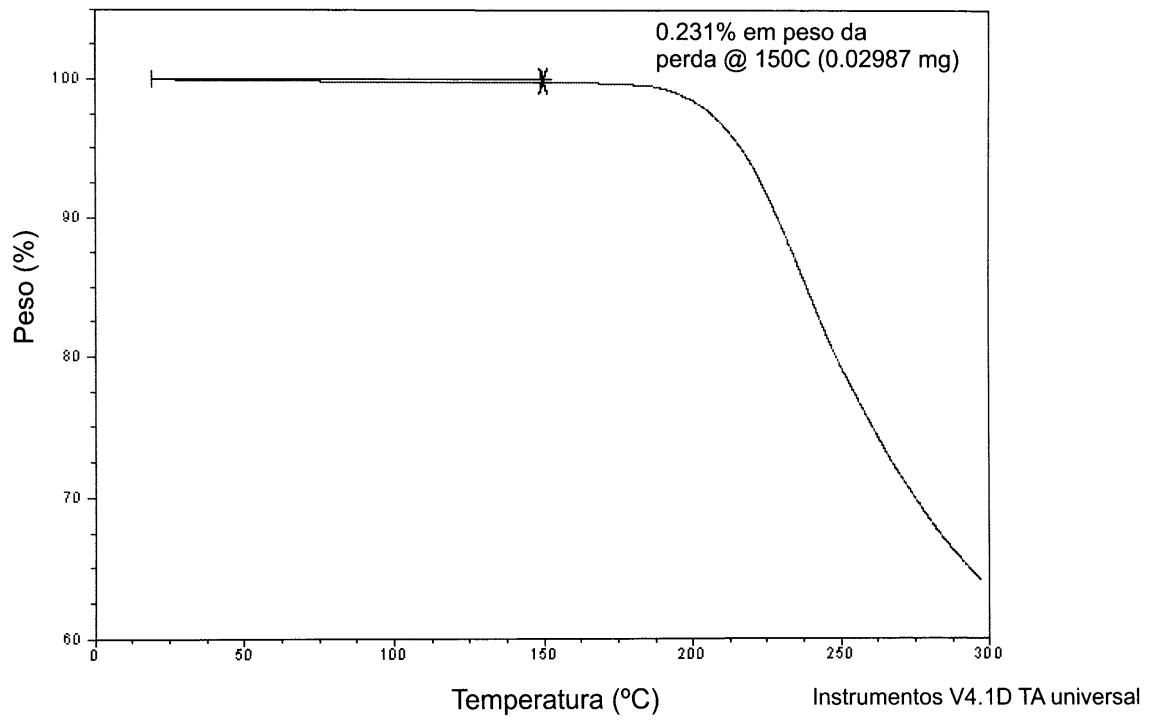


FIG. 17

TGA de N-1 de fármaco:L-prolina 1:1 li

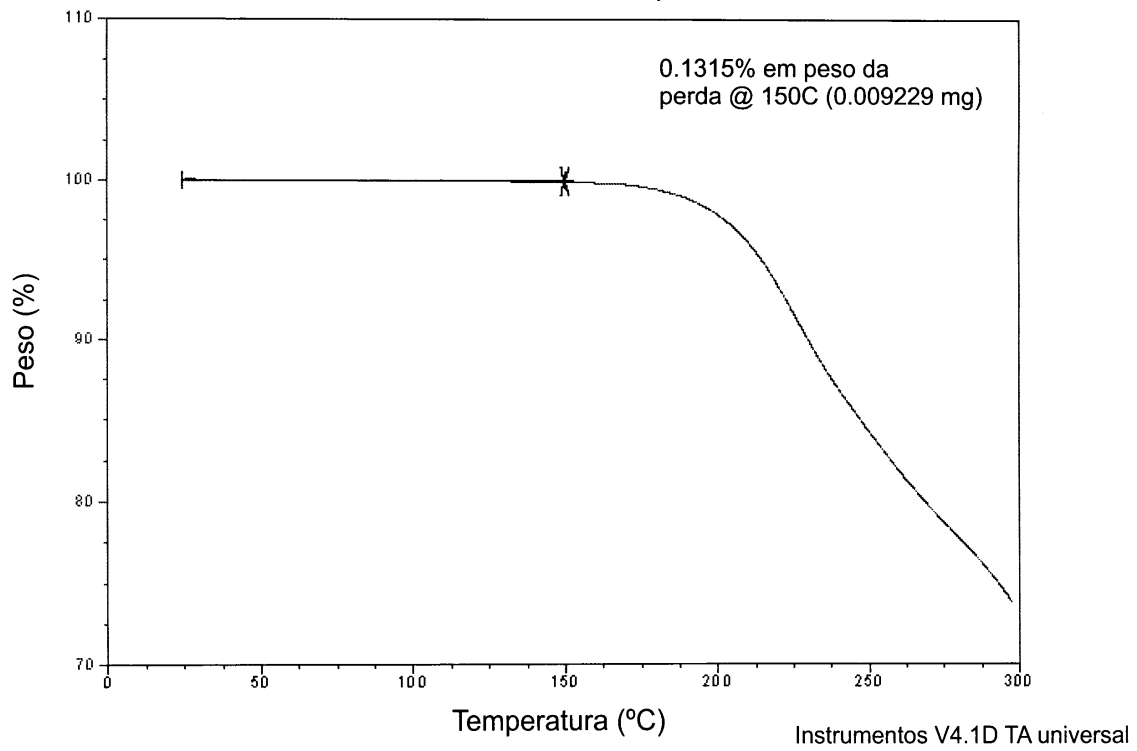


FIG. 18

Curva de TGA de hemidrato de complexo de 1:1 L-prolina H.5-2 lj

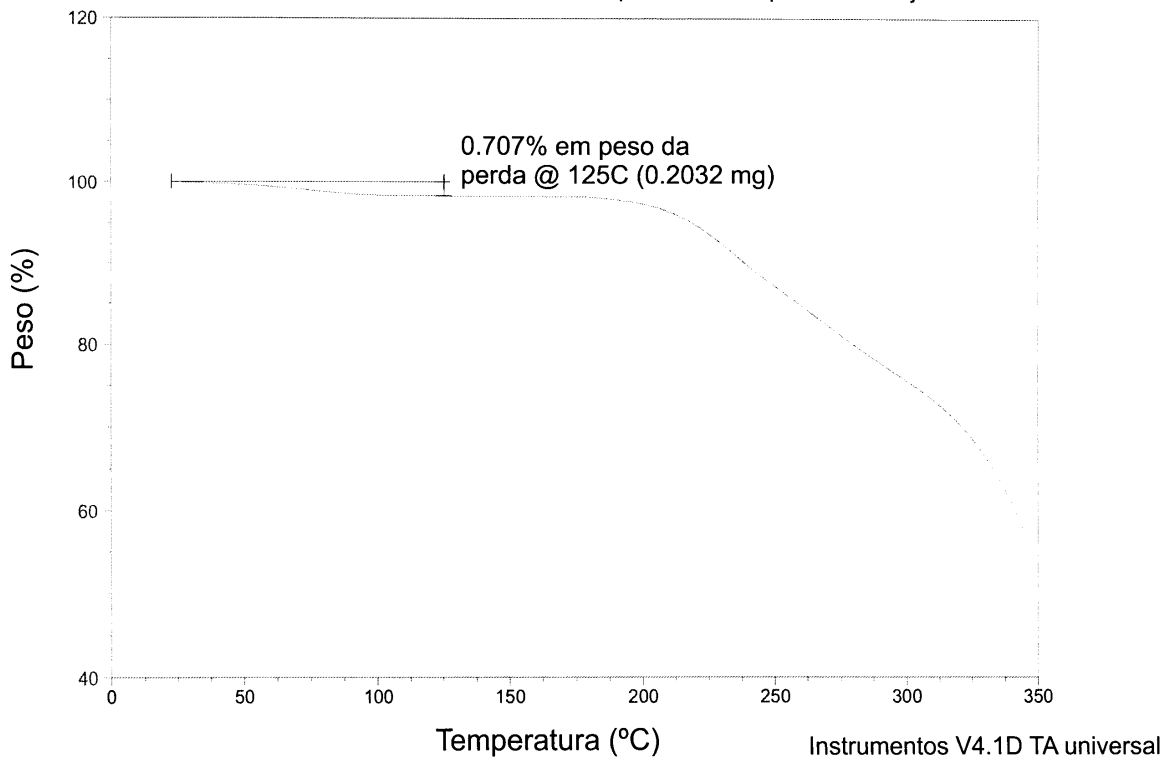
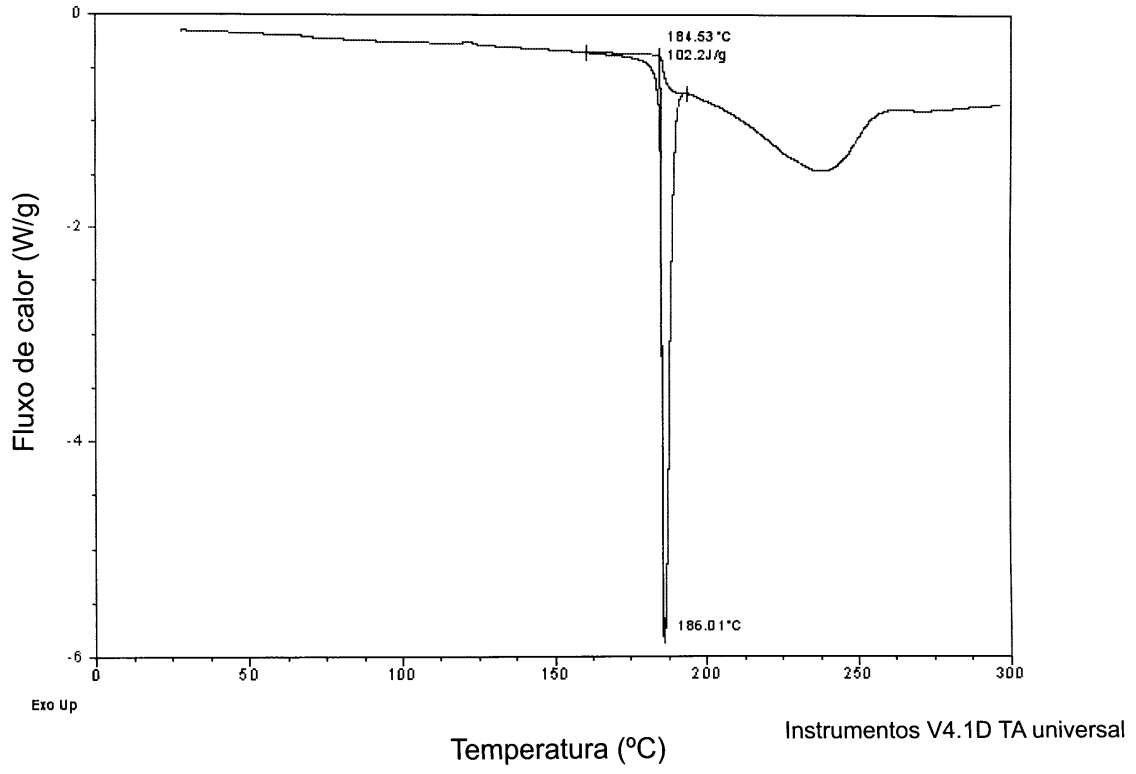


FIG. 19

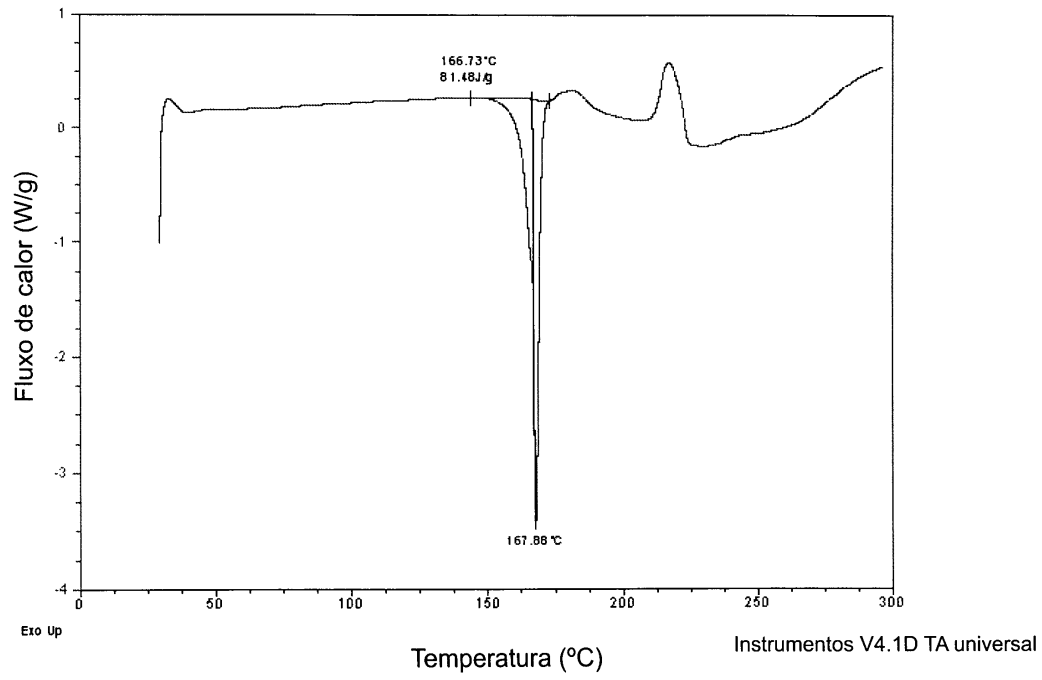
DSC de N-1 de fármaco:L-prolina 1:2 lh



19/22

FIG. 20

DSC de N-1 de fármaco:L-prolina 1:1 li



20/22

FIG. 21

Termograma de DSC de H.5-2 lj

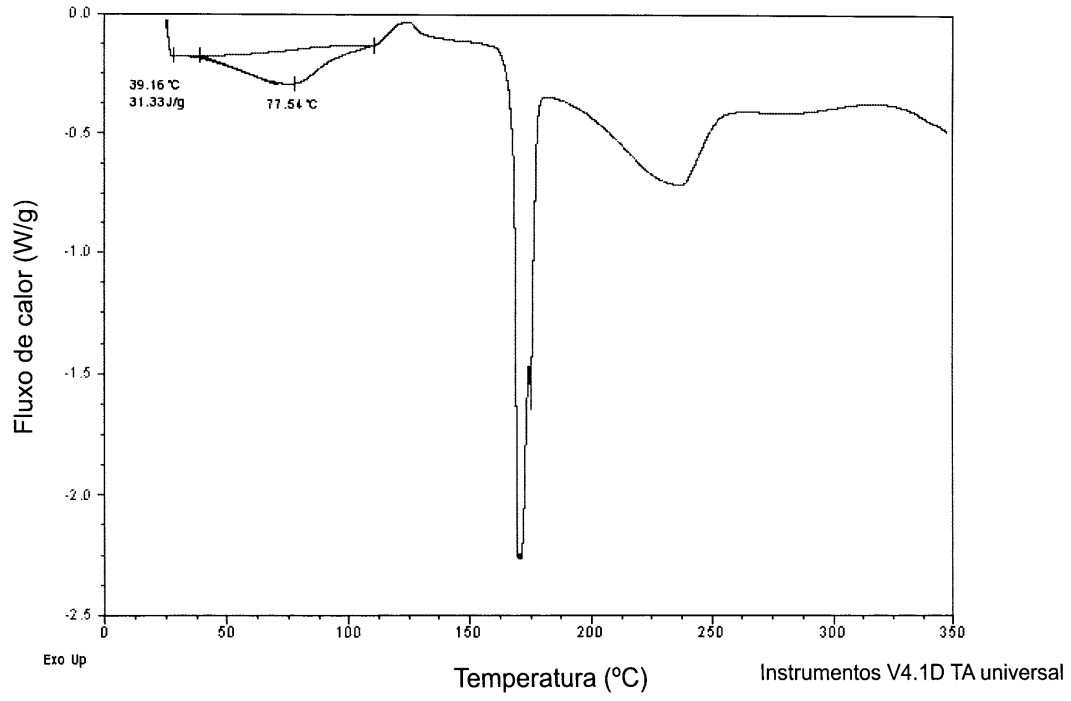


FIG. 22

