



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

(21) PI 0718168-0 A2



(22) Data de Depósito: 19/10/2007
(43) Data da Publicação: 26/11/2013
(RPI 2238)

(51) Int.Cl.:
A01N 43/02
A61K 31/38

(54) Título: FORMAS DE SAL DE COMPOSTOS DE
BENZOTIENILA SUBSTITUÍDA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 20/10/2006 US 60/853,407

(73) Titular(es): Janssen Pharmaceutica N.V.

(72) Inventor(es): Frank John Villani Jr., Luigi Anzalone, Penina
Feibush

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007022370 de
19/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/051489de
02/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMAS DE SAL DE COMPOSTOS DE BENZOTIENILA SUBSTITUÍDA"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório US 60/853.407 depositado em 20 de outubro de 2006, que é aqui incorporado a título de referência na íntegra e para todos os propósitos.

CAMPO DA INVENÇÃO

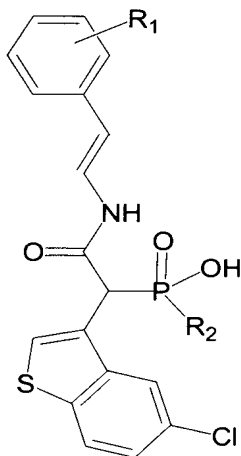
10 A presente invenção refere-se a novas formas de sal de uma série de compostos de benzotienila substituída e processos para sua preparação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 A Publicação de Pedido de Patente US 2005/0176769 (publicado em 11 de agosto de 2005) refere-se a uma classe de compostos, e novas formas de sais destes, que inibem seletivamente a ligação ao receptor de quimase.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de benzotienila substituída de Fórmula (I):



20 e novas formas de sal destes, em que R₁ e R₂ são como definidos aqui.

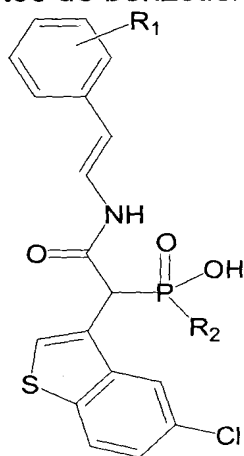
É desejável ter o composto de Fórmula (I) presente como uma forma de sal. As formas de sal são geralmente mais solúveis em água, mais biodisponíveis e de mais fácil manuseio quando da produção de comprimidos ou de outras formas de dosagem.

A presente invenção é também direcionada a formas de sal do composto de Fórmula (I), tais como sal de benzatina, t-butilamina, magnésio, cálcio, colina, cicloexilamina, dietanolamina, etilenodiamina, L-lisina, NH_3 , NH_4OH , N-metil-D-glucamina, piperidina, potássio, procaína, quinina, sódio, trietanolamina, imidazol ou de tris(hidroximetil)metilamina (trometamina).

A presente invenção refere-se ainda a um processo para a preparação das ditas formas de sal do composto de Fórmula (I).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a formas de sal de compostos de benzotienila substituída de fórmula (I):



em que

R_1 é um ou dois substituintes de halogênio; e

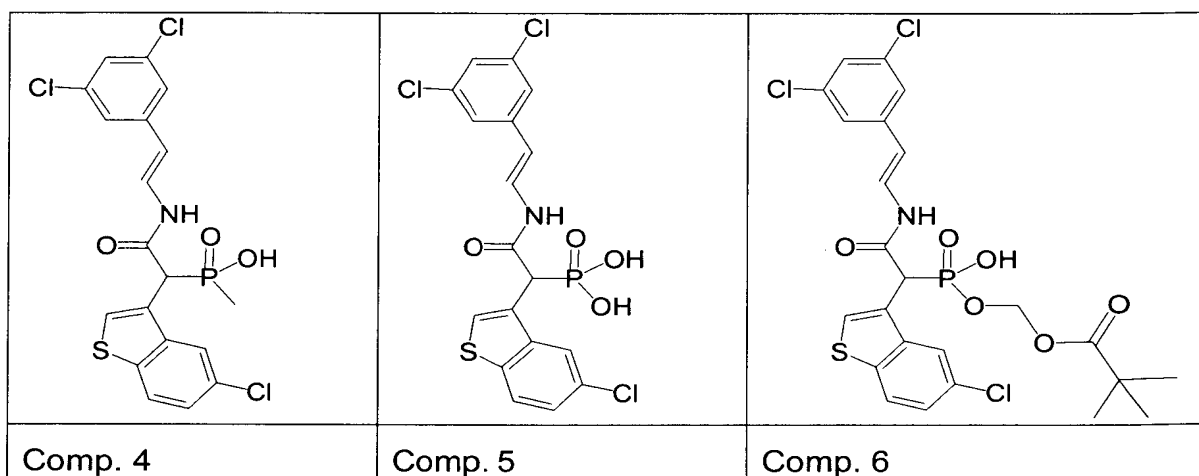
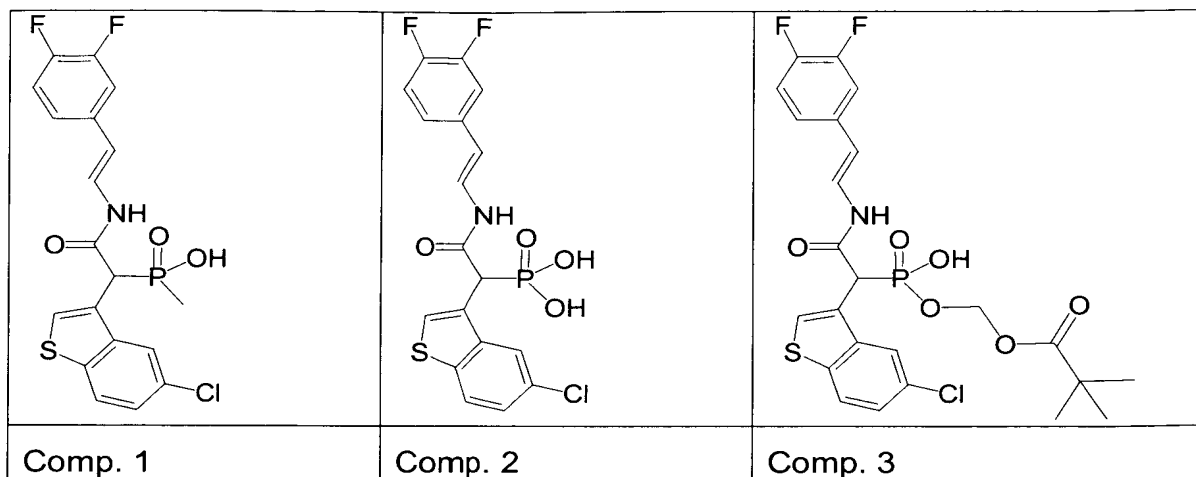
R_2 é C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, pivalilóxi- C_{1-4} alcóxi ou hidróxi.

Um exemplo da presente invenção inclui formas de sal de um composto de fórmula (I) em que

R_1 representa dois substituintes de halogênio, em que o halogênio é selecionado de flúor ou cloro; e

R_2 é C_{1-4} alquila, pivalilóxi- C_{1-4} alcóxi ou hidróxi.

Exemplos da presente invenção incluem um sal de um composto de fórmula (I) selecionado de:



Na Publicação de Pedido de Patente US 2005/0176769: ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico (Composto 1, acima) foi descrito como Composto 17 e a preparação do ácido livre e do sal de trometano foi descrita no Exemplo 6; ácido [(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfônico (Composto 2, acima) foi descrito como Composto 2 e a preparação do ácido livre descrita no Exemplo 11; éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidróxi-fosfinoiloximetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico (Composto 3, acima) foi descrito como Composto 187 e a preparação do ácido livre foi descrita no Exemplo 51; ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico (Composto 4, acima) foi descrito como Composto 170 e o ácido livre foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6; ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-

3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfônico (Composto 5, acima) foi descrito como Composto 207 e o ácido livre pode ser preparado usando-se o procedimento do Exemplo 11; e o éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-{20(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidróxi-fosfinoiloximetílico do ácido
 5 2,2-dimetil-propiónico (Composto 6, acima) foi descrito como o Composto 261 e o ácido livre pode ser preparado usando os procedimentos do Exemplo 51 e do Exemplo 11.

A presente invenção é também direcionada às formas de sal do composto de Fórmula (I), tais como sal de benzatina, t-butilamina, magnésio, cálcio, colina, cicloexilamina, dietanolamina, etilenodiamina, L-lisina, NH₃,
 10 NH₄OH, N-dimetil-D-glucamina, piperidina, potássio, procaína, quinina, sódio, trietanolamina, imidazol ou de tris(hidroximetil)metilamina.

As modalidades da presente invenção incluem sais tais como sal de benzatina, mono-t-butilamina, monomagnésio, monocálcio, monocolina, monocicloexilamina, monodietanolamina, monoetilenodiamina, mono-L-lisina, mono-NH₃, mono-NH₄OH, mono-N-metil-D-glucamina, monopiperidina, monopotássio, monoprocaína, monoquinina, monossódio, monotrietanolamina, monoimidazol ou de mono-tris(hidroximetil)metilamina do composto de Fórmula (I).

20 As modalidades da presente invenção incluem sais tais como sal de monomagnésio, monocálcio, monocolina, mono-N-metil-D-glucamina, monopotássio, monossódio ou mono-tris(hidroximetil)metilamina do composto de Fórmula (I).

As modalidades da presente invenção incluem formas cristalinas dos sais de monobenzatina, mono-t-butilamina, monomagnésio, monocálcio, monocolina, monocicloexilamina, monodietanolamina, monoetilenodiamina, mono-L-lisina, mono-NH₃, mono-NH₄OH, mono-N-metil-D-glucamina, mono-piperidina, monopotássio, monoprocaína, monoquinina, monossódio, monotrietanolamina, monoimidazol ou mono-tris(hidroximetil)metilamina (tremetamina) do composto de Fórmula (I).

Exemplos da presente invenção incluem formas cristalinas dos sais de monomagnésio, monocálcio, monocolina, mono-N-metil-D-

glucamina, monopotássio, monossódio ou de mono-tris(hidroximetil)metilamina do composto de Fórmula (I).

As modalidades da presente incluem o sal de monocolina como uma forma anidra ou de diidrato.

5 As modalidades da presente incluem o sal de monocolina ou de mono-N-metil-D-glucamina como uma forma não solvatada, uma forma solvatada ou uma forma amorfa.

10 As modalidades da presente invenção incluem o sal de monocolina como uma forma não solvatada, uma forma solvatada ou uma forma amorfa.

As modalidades da presente invenção incluem o sal de monocolina de um composto selecionado do grupo que consiste em:

ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico,

ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfônico

éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidróxi-fosfinoiloximetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico,

ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico,

ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfônico, e

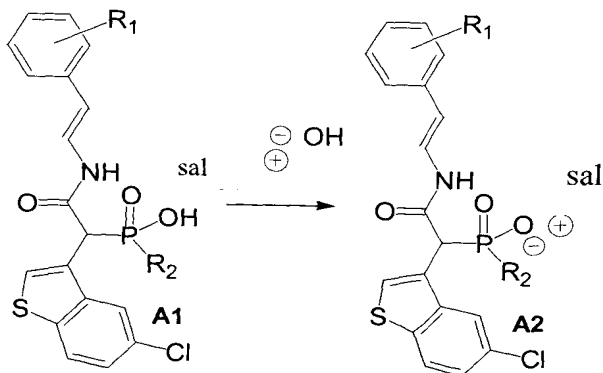
éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidróxi-fosfinoiloximetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico.

15 Uma modalidade da presente invenção é o sal de monocolina do ácido [(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil]-metil-fosfínico.

A presente invenção é ainda direcionada a um processo para a preparação das ditas formas de sal do composto de Fórmula (I).

A preparação das formas de sal do composto de Fórmula (I) está genericamente descrita no Esquema A.

20 Esquema A



Um equivalente de uma forma de um ácido livre solvatada de um composto A1 (em um solvente tais como metanol, etanol e similares) em uma quantidade adicional adequada de um primeiro solvente (tais como metanol, etanol e similares) é preparado em um frasco de fundo redondo equipado com um agitador mecânico, um funil de adição e um condensador de destilação sob atmosfera inerte (usando gás, tal como nitrogênio). A mistura resultante é reagida com um equivalente de um sal solvatado (em um solvente orgânico polar tais como metanol, etanol, acetato de etila, álcool isopropílico, e similares ou misturas destes), então o produto de reação é envelhecido e filtrado. O primeiro solvente é removido por destilação e um segundo solvente (tal como acetato de etila) é adicionado. A mistura é semeada com cristais do sal e então trabalhada para dar uma forma de sal de um Composto A2.

O equivalente do sal usado no Esquema A para reação com o Composto A1 está na faixa de cerca de 0,96 a cerca de 1,16 equivalente molar, uma faixa de cerca de 0,99 a cerca de 1,13 equivalente molar, uma faixa de cerca de 1,02 a cerca de 1,1 equivalente molar, ou uma faixa de cerca de 1,04 a cerca de 1,08 equivalente molar.

A reação de um equivalente de um sal solvatado com a solução de uma mistura de ácidos livres descritos no Esquema A pode ser efetuada usando-se um sal que está na forma ou de um sólido ou de um gás e inclui, sem limitação, sais em uma forma que é conhecida daqueles versados na técnica para uso conforme descrito aqui.

Os solventes descritos para uso no Esquema A são apenas para fins ilustrativos e incluem, sem limitação, aqueles que são conhecidos de

técnicos versados para uso conforme descrito aqui, mas são preferivelmente anidros.

Os meios de se trabalhar para obter a forma de sal de um Composto A2 referido no Esquema A incluem, sem limitação, precipitar o sal por
 5 sementeira da mistura de sal em um solvente com cristais da forma de sal, precipitar o sal por resfriamento, o uso de um antissolvente ou cristalização por difusão de vapor com um antissolvente, formar o sal por evaporação rápida do solvente da mistura de sal, preparar e finalizar um fundido da forma de sal (por exemplo, vertendo-se o fundido sobre uma chapa gelada), aque-
 10 cer uma forma de sal para uma temperatura adequada e permitir que a amostra esfrie à temperatura ambiente, evaporar lentamente o solvente da mistura de sal (por exemplo, por permitir que o solvente evapore sob a temperatura ambiente).

Quando se recupera o sal por cristalização com um antissolvente,
 15 te, pares de solvente-antissolvente incluem metanol:acetona, água:acetona, etanol:acetato de etila e metanol:acetato de etila.

Quando se recupera o sal por cristalização por difusão de vapor com um antissolvente, pares de solvente:antissolvente adequados incluem diclorometano:acetona, diclorometano:éster dietílico, diclorometano:hexa-
 20 nos, diclorometano:tetraidrofurano e N,N-dimetilformamida:tolueno.

Definições

O termo "mono" sal do composto de Fórmula (I) significa uma forma de sal do composto de Fórmula (I), em que a razão molar do composto de Fórmula (I) para o íon sal é de 1:1.

25 A abreviação "KF" significa percentagem em peso de água em um produto, conforme determinado pelo teste de Karl-Fischer.

O termo "antissolvente" significa um solvente que não dissolve uma substância específica e é adicionado a uma solução da substância, diretamente ou por difusão de vapor, para fazer com que a dita substância
 30 precipite.

O termo "C₁₋₄alquila, se usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte refere-se a cadeias de carbono lineares e ramificadas ten-

do de 1 a 4 átomos de carbono ou qualquer número dentro desta faixa. Exemplos incluem metila, etila, 1-propila, 2-propila, t-butila, 1-butila, 2-butila, ter-butila e similares.

O termo "C₁₋₄alcóxi" refere-se a um substituinte da fórmula: o grupo substituinte -O-alquila. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi e similares.

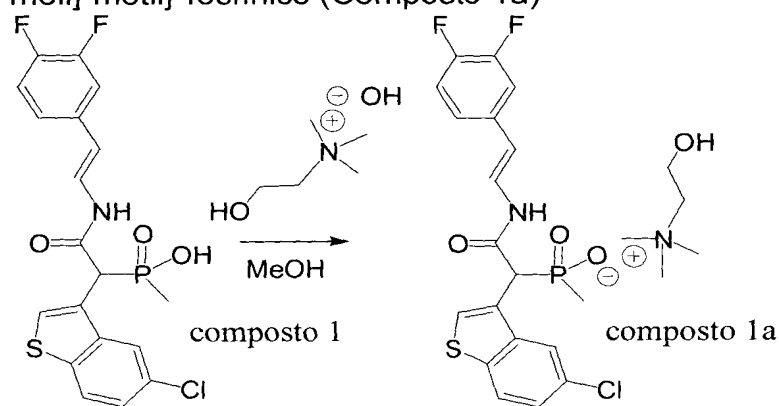
O termo "pivaloilóxi-C₁₋₄alcóxi" refere-se a um substituinte da fórmula: -O-C₁₋₄alquil-O-C(CH₃)₃.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

Os seguintes exemplos descrevem a invenção em mais detalhes e têm como objetivo ilustrar a invenção, mas não limitá-la.

EXEMPLO 1

colina do ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluor-fenil)-vinilcarbamoyl]-metil}-fosfínico (Composto 1a)



A uma frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 5,0 L equipado com agitador mecânico, um funil de adição, e um condensador de destilação, foi adicionado o Composto 1 (393 g, 0,83 mol, 1 eq.) do ácido livre (metanol solvatado) e 3,4 L de metanol sob N₂. A lama resultante foi tratada com (237 g, 0,88 mol, 1,06 eq.) de 45% em peso de hidróxido de colina em metanol adicionado de uma vez (exoterma leve, de 16°C a 20°C). Uma solução homogênea foi obtida imediatamente depois da adição. A solução foi obtida à temperatura ambiente por cerca de 1 h e então clarificada por filtração através de um vidro sinterizado (meio).

Uma quantidade de 2,0 L de metanol foi removida por destilação

(cerca de 63°C) e substituída com 2,0 L de acetato de etila, adicionada lentamente por um período de 15 minutos, a cerca de 30 minutos para manter a temperatura. A solução transparente foi semeada com cristais de sal de colina, e então resfriada lentamente para a temperatura ambiente sob agitação moderada. A precipitação começou durante esse período. A lama resultante foi envelhecida à temperatura ambiente, durante a noite, e então filtrada. O sólido foi lavado com 80 mL de EtoAc gelado e secado em um forno a vácuo a 60°C (O/N) para render o Composto 1a (18,2 g, 79,1%) de sólido branco. KF: 0,18%; início do ponto de fusão utilizando DSC/máximo do pico: 249,1°C/252,0°C.

Usando o procedimento do Exemplo 1, e vários outros materiais de partida, reagentes e solventes e condições conhecidas daqueles versados na técnica, as seguintes formas de sal podem ser preparadas:

Comp.	Name
2	colina do ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfônico
3	éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidróxi-fosfinoiloximetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico
4	colina do ácido{(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico
5	colina do ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfônico
6	éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidróxi-fosfinoiloximetílico de colina do ácido 2,2-dimetil-propiónico

As formas de sal do Composto 1 podem ser caracterizadas por um padrão de difração de raios X (pXRD).

O padrão pXRD para o Composto 1 é listado na Tabela 1 e foi retrocarregado em um Porta Raios X e analisado conforme recebido, usando o detector X-Celerator. A amostra foi varrida de 3 a 35 °2θ em um tamanho de etapa de 0,0165 °2θ e um tempo por etapa de 10,16 segundos. Uma ve-

locidade de varredura eficaz é de $0,2067^\circ/\text{s}$. Voltagem do instrumento e configurações de corrente de 45kV e 40 mA foram empregadas.

O sal de colina cristalino do Composto 1 foi caracterizado por pXRD, em que a posição é mostrada como $^\circ 2\theta$, espaçador d é mostrado como Å e intensidade relativa em porcentagem é mostrada como %, compreendendo os picos:

Tabela 1

$^\circ 2\theta$	Å	%
8,328	10,6177	71,32
10,069	8,7850	13,18
12,064	7,3367	12,10
14,202	6,2364	77,83
16,382	5,4110	34,77
18,599	4,7708	10,95
19,206	4,6213	100,00
19,845	4,4740	53,54
19,955	4,4496	57,38
20,181	4,4002	60,89
20,584	4,3151	40,36
21,101	4,2104	11,74
21,300	4,1715	13,23
22,089	4,0243	83,79
22,833	3,8949	50,10
24,049	3,7006	26,09
25,257	3,5262	14,17
25,894	3,4409	11,04
26,713	3,3373	30,15
28,522	3,1296	36,20
29,733	3,0048	18,27
30,521	2,9266	19,90
31,579	2,8333	14,15

EXEMPLO 2

Usando o procedimento do Exemplo 1, um segundo Composto 1b de forma de sal de colina foi recristalizado da EtOH/MTBE. Solvente em traços: 2,50% de EtOH, 1,7% de MTBE; início de ponto de fusão utilizando DSC/máximo do pico: 244,5°C/248,3°C.

Uma comparação do pXRD do Composto 1a e do pXRD do Composto 1b mostrou uma resolução intensificada de características no Composto 1a com relação ao Composto 1b sob as mesmas condições de pXRD. Isso suporta a constataç que o perfil de solvente em traços foi menor para o Composto 1a que para o Composto 1b.

EXEMPLO 3

Usando o procedimento do Exemplo 1 e outros métodos convencionais conhecidos daqueles versados na técnica, formas de sais adicionais representativos da presente invenção foram preparadas e caracterizadas como mostradas na Tabela 2. Ponto de fusão utilizando Calorimetria de Varredura Diferencial (p.f.) é mostrado no início e no máximo do pico como início/max do pico.

Tabela 2

Forma		KF	Solvente em traços		p,f, (°C)	Forma	
A	ácido livre	0,34%	6,33%	Me-OH	102,3/117,8	cristalina	meta-nolato
B1	Sal de tro-metano	0,17%	0,24%	E-tOH, 0,82% MTBE		cristalina	
B2	sal de trome-tano				185/188	cristalina	
C1	sal de N-metil glucamina	2,19%	2,50%	E-tOH, 2,0% MTBE		parcialmente cristalina	
C2	Forma D recristalizada				115/120	parcialmente cristalina	

Forma	KF	Solvente em traços	p,f, (°C)	Forma
D	sal de cálcio	5,25%	nenhum	parcialmente cristalina
E	sal de sódio			amorfa
F1	sal de po- tássio			cristalina
F2	sal de po- tássio			amorfa
F3	sal de po- tássio			parcialmente cristalina
H	sal de mag- nésio			amorfa

EXEMPLO 4

O teste de Sorção Dinâmica de Vapor (DVS) foi realizado em várias formas de sal, e os resultados de sorção e dessorção sob várias condições de umidade relativa (UR) são mostrados na Tabela 3. Os resultados indicaram que o sal de colina foi o menos higroscópico das formas cristali-
nas.

Tabela 3

Forma	Sorção	Dessorção
A	0-30 0,34% 30-90 2,60% 0-90 2,94%	%UR: 90-30 %UR: 1,48% %UR: 30-0 %UR: 7,14%
Composto 1b	0-90 1,308%	%UR: 90-0 %UR: 1,101%
B2	0-90 2,085%	%UR: 90-0 %UR: 2,231%

Forma	Sorção	Dessorção
C2	0-80	%UR: 90-10 %UR: 3,91%
	3,68%	
	80-90	%UR: 10-0 %UR: 2,75%
	1,84%	
	0-90	%UR: 90-0 %UR: 6,66%
	5,52%	
D	0-90	%UR: 90-0 %UR: 6,18%
	4,62%	
F1,F2,F3	0-60	%UR: 90-0 %UR: 16,81%
	0,00%	
	60-70	%UR:
	0,30%	
	70-80	%UR:
	2,46%	
	80-90	%UR:
	8,59%	
	0-90	%UR:
	11,35%	

EXEMPLO 5

5 Teste de solubilidade foi realizado em várias formas de sal e os resultados para composto livre (mg) nos meios (mL) (representado como mg/mL) em solubilidade de equilíbrio são mostrados na Tabela 4. SIF refere-se ao fluido intestinal estimulado.

A solubilidade de equilíbrio não pode ser determinada para N-metil-D-glucamina, Forma C2, que permaneceu em solução a 232 mg/mL.

Tabela 4

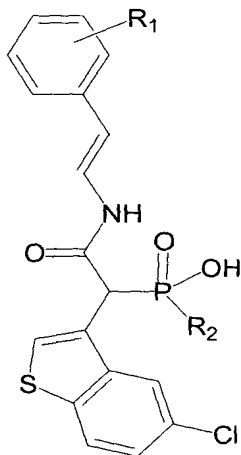
Forma	Meio	pH	mg/mL
A	HCl 0,1N	1,50	5,7
	SIF	4,78	18,7
	NaOH	4,47	46,5
	0,1N		

Forma	Meio	pH	mg/mL
Composto 1b	HCl 0,1N	1,40	6,0
	SIF	7,85	21,5
	NaOH	11,78	45,2
	0,1N		
B1	HCl 0,1N	1,51	1,7
	SIF	7,65	14,6
	NaOH 0,1N	8,88	42,2

Embora o relatório descritivo acima ensine os princípios da presente invenção, com exemplos proporcionados para fins de ilustração, será entendido que a prática da invenção engloba todas as variações usuais, adaptações e/ou modificações como enquadradas no escopo das reivindicações seguintes e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de sal de um composto de Fórmula (I):



em que

5 R_1 é um ou dois substituintes de halogênio; e

R_2 é C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, pivalilóxi- C_{1-4} alcóxi ou hidróxi.

2. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 1, em que

R_1 representa dois substituintes de halogênio, em que o halogênio é selecionado de flúor ou cloro; e

10 R_2 é C_{1-4} alquila, pivalilóxi- C_{1-4} alcóxi ou hidróxi.

3. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 1, em que o

composto conforme definido na reivindicação 1 é selecionado de:

ácido $\{(5\text{-cloro-benzo}[b]\text{tiofen-3-il})\text{-}[2\text{-(3,4-diflúor-fenil)-vinilcarbamoil}]\text{-metil}\}\text{-metil-fosfínico}$,

ácido $\{(5\text{-cloro-benzo}[b]\text{tiofen-3-il})\text{-}[2\text{-(3,4-diflúor-fenil)-vinilcarbamoil}]\text{-metil}\}\text{-fosfônico}$

éster $\{(5\text{-cloro-benzo}[b]\text{tiofen-3-il})\text{-}[2\text{-(3,4-diflúor-fenil)-vinilcarbamoil}]\text{-metil}\}\text{-hidróxi-fosfinoiloximetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico}$,

ácido $\{(5\text{-cloro-benzo}[b]\text{tiofen-3-il})\text{-}[2\text{-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil}]\text{-metil}\}\text{-metil-fosfínico}$,

ácido $\{(5\text{-cloro-benzo}[b]\text{tiofen-3-il})\text{-}[2\text{-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil}]\text{-metil}\}\text{-fosfônico}$, e

éster $\{(5\text{-cloro-benzo}[b]\text{tiofen-3-il})\text{-}[2\text{-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil}]\text{-metil}\}\text{-hidróxi-fosfinoiloximetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico}$.

4. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 1, em que a forma de sal é selecionada de um sal de benzetina, t-butilamina, magnésio, cálcio, colina, cicloexilamina, dietanolamina, etilenodiamina, L-lisina, NH_3 , NH_4OH , N-metil-D-glucamina, piperidina, potássio, procaína, quinina, sódio, trietanolamina, imidazol ou de tri(hidroximetil)metilamina.

5. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 4, em que a forma de sal é selecionada de sal de magnésio, cálcio, colina, N-metil-D-glucamina, potássio, sódio ou de tris(hidroximetil)metilamina.

6. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 4, em que a forma de sal é selecionada de um sal de colina, N-metil-D-glucamina ou de tris(hidroximetil)metilamina.

7. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 4, em que a forma de sal é selecionada de um sal de colina ou de tris(hidroximetil)metilamina.

8. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 4, em que a forma de sal é um sal de colina.

9. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 4, em que a forma de sal é um mono-sal.

10. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 4, em que o sal é uma forma cristalina.

11. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 1, em que a forma de sal está presente em uma forma anidra ou de diidrato.

12. Forma de sal, de acordo com a reivindicação 1, em que a forma de sal está presente em uma forma não solvatada, uma forma solvatada ou uma forma amorfa.

13. Sal de mono-colina de um composto selecionado do grupo que consiste em:

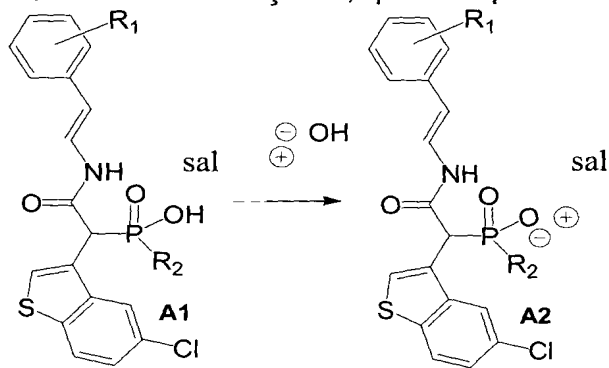
ácido $\{(5\text{-cloro-benzo}[b]\text{tiofen-3-il})\text{-}[2\text{-(3,4-difluor-fenil)-vinilcarbamoil}]\text{-metil}\}\text{-metil-fosfínico,}$

ácido $\{(5\text{-cloro-benzo}[b]\text{tiofen-3-il})\text{-}[2\text{-(3,4-difluor-fenil)-vinilcarbamoil}]\text{-metil}\}\text{-fosfônico,}$

éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidróxi-fosfinoiloximetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico,
 ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico,
 ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfônico, e
 éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidroxi-fosfinoiloximetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico.

14. Sal, de acordo com a reivindicação 13, em que o composto é o ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico.

15. Processo para a preparação da forma de sal conforme definida na reivindicação 1, que compreende a etapa de:



- a. reagir uma solução de um equivalente de uma forma de ácido livre de um Composto A1 com uma solução de um equivalente de um sal para proporcionar uma mistura reacional;
- 10 b. destilar o solvente da mistura reacional para proporcionar um resíduo;
- c. solvatar o resíduo obtido na etapa b. por adição de um solvente para proporcionar uma solução; e
- d. precipitar uma forma de sal de um Composto A2 da solução.
- 15 16. Processo, de acordo com a reivindicação 15, em que a forma de ácido livre de um Composto A1 está em um solvente selecionado de metanol, etanol ou misturas destes.
17. Processo, de acordo com a reivindicação 15, em que o sal é

um solvente orgânico polar selecionado de metanol, etanol, acetato de etila, álcool isopropílico ou misturas destes.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 15, em que o segundo solvente é acetato de etila.

5 19. Processo, de acordo com a reivindicação 15, em que o equivalente do sal usado na etapa a. está em uma faixa de cerca de 0,96 a cerca de 1,16 equivalente molar, uma faixa de cerca de 0,99 a cerca de 1,13 equivalente molar, uma faixa de cerca de 1,02 a cerca de 1,1 equivalente molar, ou uma faixa de cerca de 1,04 a cerca de 1,08 equivalente molar.

10 20. Processo, de acordo com a reivindicação 15, em que o sal usado na etapa a. está na forma ou de um sólido ou de um gás.

21. Processo, de acordo com a reivindicação 15, em que os solventes são anidros.

15 22. Processo, de acordo com a reivindicação 15, em que o meio para precipitar a forma de sal é selecionado de semear a mistura de sal em um solvente com cristais da forma de sal, precipitar o sal por resfriamento, uso de um antissolvente ou por cristalização por difusão de vapor com um antissolvente, formar o sal por rápida evaporação do solvente da mistura de sal ou evaporar lentamente o solvente da mistura de sal.

20 23. Processo, de acordo com a reivindicação 22, em que os pares de solvente:antissolvente são selecionados de metanol:acetona, água:acetona, etanol:acetato de etila e metanol:acetato de etila.

25 24. Processo, de acordo com a reivindicação 22, em que os pares de solvente:antissolvente adequados para recuperar o sal por cristalização por difusão de vapor com um antissolvente são selecionados de diclorometano:acetona, diclorometano:éter dietílico, diclorometano:hexanos, diclorometano:tetraidrofurano e N,N-dimetilformamida:tolueno.

25 25. Processo, de acordo com a reivindicação 15, em que as formas de sal precipitado são selecionadas de:

colina do ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfônico

Colina do ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-(3,4-difluór-fenil)-

vinilcarbamoil]metil}-fosfônico

éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidróxi-fosfinoiloximetílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico

colina do ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico

colina do ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-fosfônico, e

éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidróxi-fosfinoiloximetílico de colina do ácido 2,2-dimetil-propiónico

26. Sal de colina cristalino do ácido {(5-cloro-benzol[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluór-fenil)-vinilcarbamoil]metil}-metil-fosfínico, que compreende os seguintes picos de difração de raio X:

°2θ	Å	%
8,328	10,6177	71,32;
10,069	8,7850	13,18;
12,064	7,3367	12,10;
14,202	6,2364	77,83;
16,382	5,4110	34,77;
18,599	4,7708	10,95;
19,206	4,6213	100,00;
19,845	4,4740	53,54;
19,955	4,4496	57,38;
20,181	4,4002	60,89;
20,584	4,3151	40,36;
21,101	4,2104	11,74;
21,300	4,1715	13,23;
22,089	4,0243	83,79;
22,833	3,8949	50,10;
24,049	3,7006	26,09;
25,257	3,5262	14,17;
25,894	3,4409	11,04;
26,713	3,3373	30,15;

$^{\circ}2\theta$	$\text{\AA}$	%
28,522	3,1296	36,20;
29,733	3,0048	18,27;
30,521	2,9266	19,90; e
31,579	2,8333	14,15,

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMAS DE SAL DE COMPOSTOS DE BENZOTIENILA SUBSTITUÍDA"**.

5 A presente invenção refere-se a novas formas de sal de um composto de Fórmula (I) e processos para sua preparação.

