

(11) Número de Publicação: **PT 1838677 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 223/16** (2007.10) **A61K 31/55** (2007.10)  
**A61P 3/04** (2007.10) **A61P 25/30** (2007.10)  
**A61P 25/24** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.12.20**

(30) Prioridade(s): **2004.12.21 US 638221 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.10.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.09.09**  
**222/2009**

(73) Titular(es):

**ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**  
**6166 NANCY RIDGE DRIVE SAN DIEGO, CA**  
**92121-3223** **US**

(72) Inventor(es):

**RAJESH KUMAR AGARWAL** **US**  
**WILLIAM L. BETTS III** **US**  
**JAMES A. HENSHILWOOD** **US**  
**YUAN-HON KIANG** **US**  
**NOAH POST** **US**

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA**  
**RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **FORMAS CRISTALINAS DO CLORIDRATO DE (R)-8-CLORO-1-METIL- 2,3,4,5-TETRA-HIDRO-1H-3-BENZAZEPINA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

**"Formas cristalinas do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina"**

Campo do invento

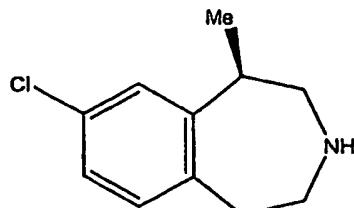
O presente invento refere-se a formas cristalinas do agonista de 5-HT<sub>2C</sub>, o cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina, a composições destas e a métodos para utilizar as mesmas.

Antecedentes do invento

A neurotransmissão da serotonina (5-HT) desempenha um papel importante em numerosos processos fisiológicos quer em perturbações físicas quer psiquiátricas. Como exemplo, a 5-HT tem sido implicada na regulação do comportamento da alimentação. Acredita-se que a 5-HT induz uma sensação de plenitude ou saciedade de modo a que o acto de comer pára mais cedo e são consumidas menos calorias. Como o receptor de 5-HT<sub>2C</sub> é expresso com alta densidade no cérebro (nomeadamente nas estruturas límbicas, vias extrapiramidais, tálamo e hipotálamo i.e. PVN e DMH e, predominantemente, no plexo coróide) e é expresso com baixa densidade ou está ausente nos tecidos periféricos, o desenvolvimento de um agonista do receptor de 5-HT<sub>2C</sub> é desejável, tendo melhorado a eficácia e a segurança em relação a outros agentes anti-obesidade e fármacos relacionados.

O composto, a (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina, cuja estrutura é mostrada abaixo na Fórmula I, pertence a uma classe de agonistas do 5-HT<sub>2C</sub> que são úteis no tratamento de um certo número de doenças e perturbações relacionadas com a 5-HT<sub>2C</sub>, tais como as mencionadas atrás. A preparação e a caracterização deste composto são descritas no documento 2003/086306. A preparação e a caracterização do sal de ácido clorídrico deste composto é também descrito no documento WO 2005/019179. Dado que os compostos do fármaco possuindo, por exemplo, uma melhor estabilidade, solubilidade, duração em armazenamento e farmacologia *in vivo*, são consistentemente procurados, existe uma

necessidade continuada de novos ou puros sais, hidratos, solvatos e formas cristalinas polimórficas das moléculas de fármaco existentes. As formas cristalinas do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina aqui descritas ajudam a satisfazer estas e outras necessidades.



1

(R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina

Breve descrição dos desenhos

A Figura 1 apresenta um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para a Forma cristalina I (TA Instruments TGA Q500 em célula aberta; 25-350°C; 10°C/min).

A Figura 2 apresenta um termograma de calorimetria de exploração diferencial (DSC) para a Forma cristalina I (TA Instruments DSC Q1000; 25-220°C; 10°C/min).

A Figura 3 apresenta um padrão de difracção de raios X em pó (XRPD) para uma amostra contendo a Forma cristalina I (PANalytical X'Pert Plus Powder X-Ray Diffractometer; 5,0°-50,0° 2θ).

A Figura 4 apresenta um varrimento de sorção dinâmica de vapor (DVS) para a Forma cristalina I (analisador de dessorção dinâmica de vapor VTI).

A Figura 5 apresenta um termograma de análise termogravimétrica (TGA) da Forma cristalina II (TA Instruments TGA Q500 em célula aberta; 25-350°C; 10°C/min).

A Figura 6 apresenta um termograma de calorimetria de exploração diferencial (DSC) para a Forma cristalina II (TA Instruments DSC Q1000; 25-220°C; 10 °C/min).

A Figura 7 apresenta um padrão de difracção de raios X em pó (XRPD) para uma amostra contendo a Forma cristalina II (PANanalytical X'Pert Plus Powder X-Ray Diffractometer; 5,0°-50,0° 2θ).

A Figura 8 apresenta um varrimento de sorção dinâmica de vapor (DVS) para a Forma cristalina II (analisador de dessorção de vapor dinâmico VTI).

A Figura 9 apresenta um termograma de análise termogravimétrica (TGA) da Forma cristalina III do invento (TA Instruments TGA Q500 em célula aberta; 25-350°C; 10°C/min).

A Figura 10 apresenta um termograma de calorimetria de exploração diferencial (DSC) para a Forma cristalina III do invento (TA Instruments DSC Q1000; 25-220°C; 10°C/min).

A Figura 11 apresenta um padrão de difracção de raios X em pó (XRPD) para uma amostra contendo a Forma cristalina III do invento (PANanalytical X'Pert Plus Powder X-Ray Diffractometer; 5,0°-50,0° 2θ).

A Figura 12 apresenta um varrimento de sorção dinâmica de vapor (DVS) para a Forma cristalina III do invento.

### Sumário do invento

Nalgumas concretizações o presente invento proporciona o hemi-hidrato do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina.

Nalgumas concretizações o presente invento proporciona o hemi-hidrato do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina possuindo a Forma cristalina III.

É também aqui descrita a Forma L do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina.

É também aqui descrita a Forma II do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina.

Nalgumas concretizações o presente invento proporciona composições compreendendo a forma cristalina III do invento.

Nalgumas concretizações o presente invento proporciona processos para preparar a forma cristalina III do invento assim como as formas cristalinas preparadas pelos processos.

São também aqui descritos métodos para modular o receptor de 5-HT<sub>2C</sub> compreendendo o contacto do referido receptor com a uma forma cristalina existente.

São também descritos métodos para tratar doenças do sistema nervoso central; danos do sistema nervoso central; doenças cardiovasculares; doenças gastrointestinais; diabetes insipidus, ou apneia do sono por administração a um doente que necessite de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um hemi-hidrato ou forma cristalina aqui descrita.

São também descritos métodos para diminuir a ingestão de alimentos de um mamífero compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um hemi-hidrato ou forma cristalina tal como aqui descrita.

São também descritos métodos para controlar o ganho de peso de um mamífero compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um hemi-hidrato ou forma cristalina tal como aqui descrita.

São também descritos métodos para tratar a obesidade compreendendo a administração a um doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um hemi-hidrato ou forma cristalina tal como aqui descrita.

Nalgumas concretizações, o presente invento proporciona um composto ou forma cristalina do invento para utilização em terapia.

Nalgumas concretizações, o presente invento proporciona a utilização de um composto ou de uma forma cristalina do

invento para utilização na preparação de um medicamento para utilização em terapia.

### Descrição detalhada

#### *Formas cristalinas*

São aqui descritas, *inter alia*, três formas cristalinas do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina individualmente designadas como Forma I, Forma II e Forma III. As Formas I e II são formas anidras, higroscópicas, ambas se convertem rapidamente na Forma III, um hemi-hidrato, após exposição à humidade.

As várias formas cristalinas de cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina podem ser identificadas através das suas assinaturas de estado sólido únicas no que se refere, por exemplo, a calorimetria de exploração diferencial (DSC), difracção de raios X em pó (XRPD) e outros métodos de estado sólido. Mais caracterização no que respeita ao teor de água ou de solvente das formas cristalinas pode ser efectuada através de qualquer um dos métodos de rotina, tais como a análise termogravimétrica (TGA), sorção dinâmica de vapor (DVS), DSC e outras técnicas. Para DSC é sabido que as temperaturas observadas dependerão da velocidade da mudança de temperatura assim como da técnica de preparação da amostra e do equipamento particular empregue. Deste modo, os valores aqui relacionados com o termograma de DSC podem variar para mais ou para menos em cerca de 4°C. Para a XRPD, as intensidades relativas dos picos podem variar dependendo da técnica de preparação da amostra, do procedimento de montagem da amostra e do equipamento particular empregue. Para além disso, as variações do equipamento e outros factores podem afectar frequentemente os valores 2-teta. Por isso, as atribuições dos picos dos padrões de difracção podem variar em mais ou menos 0,2°. As propriedades físicas que distinguem cada uma das três formas cristalinas estão resumidas na Tabela I abaixo.

Tabela 1

	<b>Forma I</b>	<b>Forma II</b>	<b>Forma III</b>
<b>TGA</b>	Figura 1; Perda de peso negligenciável abaixo de 150°C	Figura 5; Perda de peso negligenciável abaixo de 150°C	Figura 9; Perda de água 3,7%
<b>DSC</b>	Figura 2; 201°C (fusão)	Figura 6; 201°C (fusão)	Figura 10; 95°C (desidratação) 200°C (fusão)
<b>XRPD</b>	Figura 3;	Figura 7; 11,4° único	Figura 11; 13,7°, 14,9°, 15,4°, 15,8°, 16,7°, 18,9°, único
<b>DVS</b>	Figura 4; Higroscópico; Transição de adsorção a cerca de 60% de RH; Adsorve cerca de 3,8% em peso; Deliquestente acima de 90% HR; A forma cristalina muda para a Forma III após ciclo	Figura 8; Higroscópico; Transição de adsorção a cerca de 40% de RH; Adsorve cerca de 3,8% em peso; Deliquestente acima de 90% HR; A forma cristalina muda para a Forma III após ciclo	Figura 12; Não higroscópico; Transição de adsorção de menos do que 0,5% a 90% de RH; Deliquestente acima de 95% HR; Não há alteração da forma cristalina após ciclo
<b>Forma</b>	Granular	Varetas	Agulhas/varetas (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /hexanos) Placas finas (tolueno/MeOH) Bloco (ciclo- hexano/IPA)

A ausência da perda de peso abaixo de 150°C nos dados de TGA sugere que ambas as Formas I e II são formas cristalinas anidras, não solvatadas. Este resultado está em contraste com a Forma III que apresenta uma característica de desidratação calculada como 3,7% de perda de peso que é consistente com a perda de peso teórica de 3,7% para um hemi-hidrato. Análise por DSC confirma ainda os resultados de TGA em que apenas a Forma III apresenta um evento de desidratação de cerca de 95°C. Os traços de DSC individuais revelam ainda uma fusão/decomposição endotérmica a cerca de 200-201°C para cada uma das três formas.

Os dados de DVS para cada uma das três formas cristalinas revela a natureza higroscópica de ambas as Formas I e II,

que rapidamente adsorvem humidade a uma HR superior a cerca de 40-60% de HR. Adicionalmente, ambas as Formas I e II foram calculadas como adsorvendo cerca de 3,8% em peso de humidade entre cerca de 40 e cerca de 80% de HR, o que é consistente com a conversão no hemi-hidrato (Forma III). A XRPD realizada com ambas as Formas I e II após o ciclo de DVS confirmou esta conversão. Em contraste, os dados de DVS relacionados com a Forma III mostram que é substancialmente não higroscópica, adsorvendo menos de 0,5% em peso de água a 90% de HR e o padrão de XRPD não mostrou alterações na forma cristalina após o ciclo DVS.

Os dados de difracção de raios X em pó para cada uma das três formas revelam padrões semelhantes. De facto, os padrões de difracção das Formas I e II partilham essencialmente os mesmos picos, excepto que a Forma II tem, pelo menos, um único pico a cerca de  $11,4^\circ$  ( $2\theta$ ) que não está substancialmente presente em padrões de difracção da Forma I. Por causa de ambas as Formas I e II serem higroscópicas, os padrões de difracção obtidos para estas formas são frequentemente combinados com picos da forma hemi-hidratada, a Forma III. O padrão de difracção da Forma III difere significativamente dos padrões de difracção de ambas as Formas I e II, possuindo vários picos únicos. Exemplos de picos únicos da Forma III são apresentados na Tabela 1 acima. Os picos de difracção de raios X em pó para cada uma das três formas são comparados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Forma I Graus (2θ)	Forma II Graus (2θ)	Forma III Graus (2θ)
6,5	6,5	10,2
9,6	9,6	12,7
10,2	10,2	13,7
12,9	11,4	14,9
17,1	12,9	15,4
17,5	17,1	15,8
17,8	17,5	16,7
18,5	17,8	18,5
19,5	18,5	18,9
19,8	19,5	19,2
20,1	19,8	20,1
20,5	20,1	20,5
21,3	20,5	21,4
21,6	21,3	22,8
22,3	21,6	23,2
23,7	22,3	23,5
24,6	23,7	24,0
25,3	24,6	24,2
25,9	25,3	24,7
27,6	25,9	25,3
27,9	27,6	25,7
28,3	27,9	26,0
28,7	28,3	26,5
29,5	28,7	26,9
29,8	29,5	27,6
30,3	29,8	28,2
30,9	30,3	29,0
31,3	30,9	30,0
32,6	31,3	30,3
32,9	32,6	30,8
	32,9	31,1
		32,0
		32,3
		32,7
		33,3
		33,8
		35,8

*Hemi-hidrato*

Num primeiro aspecto do invento, o presente invento proporciona um composto que é o hemi-hidrato do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina.

Nalgumas concretizações, o hemi-hidrato tem um padrão de difracção de raios X em pó característico da Forma III compreendendo picos, em termos de  $2\theta$ , a cerca de  $13,7^\circ$  e cerca de  $14,9^\circ$ . Noutras concretizações, o hemi-hidrato possui um padrão de difracção de raios X compreendendo picos, em termos de  $2\theta$ , a cerca de  $13,7^\circ$ , cerca de  $14,9^\circ$ , cerca de  $15,4^\circ$ , cerca de  $15,8^\circ$  e cerca de  $16,7^\circ$ . Ainda noutras concretizações, o hemi-hidrato possui um padrão de difracção de raios X compreendendo picos, em termos de  $2\theta$ , a cerca de  $13,7^\circ$ , cerca de  $14,9^\circ$ , cerca de  $15,4^\circ$ , cerca de  $15,8^\circ$ , cerca de  $16,7^\circ$ , cerca de  $20,1^\circ$  ou cerca de  $21,4^\circ$ . Ainda noutras concretizações, o hemi-hidrato possui um padrão de difracção de raios X substancialmente como mostrado na Figura 11, em que por "substancialmente" se pretende significar que os picos relatados podem variar cerca de  $\pm 0,2^\circ$ .

Nalgumas concretizações, o hemi-hidrato tem um gráfico de calorimetria de exploração diferencial compreendendo uma endotermia de desidratação larga a cerca de 90 a cerca de  $110^\circ\text{C}$  (e.g. cerca de  $95^\circ\text{C}$ ). Adicionalmente, o gráfico de calorimetria de exploração diferencial compreende uma outra endotermia a cerca de  $200^\circ\text{C}$ . Ainda noutras concretizações, o hemi-hidrato tem um gráfico de calorimetria de exploração diferencial, tal como mostrado na Figura 10, em que por "substancialmente" se pretende significar que a característica de DSC relatada pode variar em cerca de  $\pm 4^\circ$ .

Nalgumas concretizações, o hemi-hidrato tem uma forma cristalina que é em varetas, placas finas, blocos ou uma mistura destes.

Nalgumas concretizações o hemi-hidrato tem um perfil de sorção dinâmica de vapor substancialmente como mostrado na Figura 12, em que por "substancialmente" se pretende

significar que as características de DVS relatadas podem variar em cerca de  $\pm 5\%$  de HR.

Nalgumas concretizações o hemi-hidrato possui um perfil de análise termogravimétrica mostrando uma perda de cerca de 3,7% em peso correspondendo à perda de água. Noutras concretizações, o hemi-hidrato possui um perfil de análise termogravimétrica substancialmente como mostrado na Figura 9, em que por "substancialmente" se pretende significar que as características de TGA relatadas podem variar em cerca de  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ .

O hemi-hidrato pode ser preparado através de qualquer um dos procedimentos adequados conhecidos na arte para preparar hidratos de compostos. Nalgumas concretizações, o hemi-hidrato pode ser preparado, pelo menos parcialmente, dissolvendo cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina num solvente de cristalização contendo água e induzindo precipitação do hemi-hidrato a partir do solvente de cristalização.

O solvente de cristalização pode ser qualquer solvente ou mistura de solventes que dissolva, pelo menos parcialmente, o cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina e que contenha água. Nalgumas concretizações o solvente de cristalização contém um álcool, água e um hidrocarboneto. Álcoois adequados incluem, por exemplo, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenoglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, álcool i-butílico, álcool t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenoglicol, 1-, 2- ou 3-pentanol, álcool neo-pentílico, álcool t-pentílico, éter monometílico de dietilenoglicol, éter monometílico de dietilenoglicol, ciclo-hexanol, álcool benzílico, fenol, ou glicerol. Nalgumas concretizações o álcool é isopropanol (2-propanol). Hidrocarbonetos adequados incluem, por exemplo, benzeno, ciclo-hexano, pentano, hexano, tolueno, ciclo-heptano, metilciclo-hexano, heptano, etilbenzeno, m-, o-, ou p-xileno, octano, indano, nonano, ou naftaleno. Nalgumas concretizações o hidrocarboneto é ciclo-hexano.

Nalgumas concretizações a razão em peso do álcool em relação à água no solvente de cristalização é de cerca de 35:1 até cerca de 25:1, cerca de 32:1 até cerca de 27:1 ou cerca de 30:1 até cerca de 28:1. Nalgumas concretizações a razão em peso do álcool em relação à água é de cerca de 29:1. Nalgumas concretizações a razão em peso de álcool mais água em relação ao hidrocarboneto no solvente de cristalização é de cerca de 5:1 até cerca de 2:1, cerca de 3:1 até cerca de 2:1 ou cerca de 2,5:1. Nalgumas concretizações a razão em peso do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina em relação ao solvente de cristalização (e.g. álcool mais água mais hidrocarboneto) é de cerca de 1:2 até cerca de 1:15, cerca de 1:6 até cerca de 1:10 ou cerca de 1:8.

Nalgumas concretizações, a mistura contendo o solvente de cristalização e o cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina é mantida e/ou aquecida até uma temperatura de cerca de 40 a cerca de 80, cerca de 50 a cerca de 70 ou cerca de 60°C, antes induzir a precipitação.

Nalgumas concretizações o cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina é substancialmente dissolvido no solvente de cristalização antes de induzir a precipitação. Dissolução substancial pode ser conseguida por aquecimento da mistura até uma temperatura adequada, tal como entre 40 e 80°C (e.g. cerca de 60°C).

A precipitação do produto hemi-hidrato pode ser induzida por arrefecimento da mistura contendo o solvente de cristalização e o cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina. Nalgumas concretizações a mistura é arrefecida até uma temperatura de cerca de -15 até cerca de 15°C. Nalgumas concretizações a mistura é arrefecida até uma temperatura de cerca de -5 até cerca de 10°C. Noutras concretizações a mistura é arrefecida até uma temperatura de cerca de 0 até cerca de 5°C.

Nalgumas concretizações o presente invento proporciona um composto que é o hemi-hidrato do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina que ganha menos do que cerca de 0,5% ou menos do que cerca de 0,2% em peso

após sofrer um ciclo de sorção dinâmica de vapor. O ganho em peso (se existente) pode ser medido como a diferença entre o peso da amostra no início do ciclo e no final do ciclo. Estes dois pontos ocorrem tipicamente em, ou próximo, do mesmo valor de humidade relativa (HR). Por exemplo, um ciclo pode ser iniciado a cerca de 0% de HR até cerca de 20% de HR, executado a cerca de 85% até cerca de 100% de HR, e então retornado ao ponto de HR inicial. Nalgumas concretizações, o ganho de peso é medido no ponto inicial/final a cerca de 5% de HR, 10% de HR ou 15% de HR. Nalgumas concretizações o ciclo desenvolve-se até uma HR máxima de cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 100%. Nalgumas concretizações a amostra apresenta um ganho de peso de mais do que cerca de 1%, mais do que cerca de 2% ou mais do que cerca de 5% durante o ciclo a cerca de 80% ou HR superior. Nalgumas concretizações o presente invento proporciona um composto que é o hemi-hidrato do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina possuindo um perfil de sorção dinâmica de vapor substancialmente como mostrado na Figura 12.

#### *Forma I*

É também aqui descrita uma forma cristalina do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina (Forma I) possuindo um padrão de difracção de raios X em pó compreendendo picos, em termos de  $2\theta$ , de cerca de  $6,5^\circ$ , cerca de  $9,6^\circ$  e cerca de  $10,2^\circ$ . Nalgumas concretizações a forma cristalina tem um padrão de difracção de raios X em pó compreendendo picos, em termos de  $2\theta$ , de cerca de  $6,5^\circ$ , cerca de  $9,6^\circ$ , cerca de  $10,2^\circ$ , cerca de  $12,9^\circ$ , cerca de  $17,1^\circ$ , cerca de  $17,5^\circ$  e cerca de  $17,8^\circ$ . Noutras concretizações a forma cristalina tem um padrão de difracção de raios X em pó compreendendo picos, em termos de  $2\theta$ , de cerca de  $6,5^\circ$ , cerca de  $9,6^\circ$ , cerca de  $10,2^\circ$ , cerca de  $12,9^\circ$ , cerca de  $17,1^\circ$ , cerca de  $17,5^\circ$ , cerca de  $17,8^\circ$ , cerca de  $18,5^\circ$ , cerca de  $19,5^\circ$  e cerca de  $19,8^\circ$ . Ainda outras concretizações a forma cristalina tem um padrão de difracção de raios X não compreendendo picos (i.e. em que a intensidade é inferior a cerca de 5% do pico mais intenso) a cerca de  $10,5^\circ$  até cerca de  $11,5^\circ$ . Ainda outras concretizações a forma cristalina tem um padrão de difracção de raios X não

compreendendo picos a cerca de 11,4°. Ainda noutras concretizações a forma cristalina tem um padrão de difracção de raios X substancialmente como mostrado na Figura 3, em que por "substancialmente" se pretende significar que os picos relatados podem variar de cerca de ±0,2°.

Nalgumas concretizações a forma cristalina tem um gráfico de calorimetria de exploração diferencial compreendendo uma endotermia a cerca de 201°C. Noutras concretizações a forma cristalina tem um gráfico de calorimetria de exploração diferencial substancialmente como mostrado na Figura 2, em que por "substancialmente" se pretende significar que as características de DSC relatadas podem variar de cerca de ±4°.

Nalgumas concretizações a forma cristalina tem uma forma de cristal que é granular.

Nalgumas concretizações a forma cristalina tem um perfil de sorção dinâmica de vapor tal como mostrado na Figura 4, em que por "substancialmente" se pretende significar que as características de DVS relatadas podem variar de cerca de ±5% de HR.

Nalgumas concretizações a forma cristalina tem um perfil de análise termogravimétrica substancialmente tal como mostrado na Figura 1, em que por "substancialmente" se pretende significar que as características de TGA relatadas podem variar de cerca de ±5°C.

A Forma I pode ser preparada através de qualquer um dos procedimentos adequados conhecidos na arte para preparar polimorfos cristalinos. Nalgumas concretizações a Forma I pode ser preparada aquecendo o cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina cristalino, em que o cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina cristalino contém uma ou mais formas cristalinas para além da Forma I. Por exemplo, a Forma I pode ser preparada aquecendo amostras contendo Formas II ou III (hemi-hidrato) ou misturas destes. Nalgumas concretizações, as Formas II ou III ou misturas destas, podem ser aquecidas até uma temperatura de, pelo menos, cerca de 60°C, durante um tempo e sob condições adequadas

para formar a Forma I. Nalgumas concretizações, as Formas II ou III ou misturas destas, podem ser aquecidas até uma temperatura de, pelo menos, cerca de 60°C durante, pelo menos, cerca de 2 horas.

### *Forma II*

É também aqui descrita uma forma cristalina do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina (Forma II) possuindo um padrão de difracção de raios X em pó compreendendo, pelo menos, um pico, em termos de 2θ, de cerca de 11,4°. Nalgumas concretizações a forma cristalina tem um padrão de difracção de raios X em pó compreendendo picos, em termos de 2θ, de cerca de 6,5°, cerca de 9,6°, cerca de 10,2°, e cerca de 11,4°. Nalgumas concretizações a forma cristalina tem um padrão de difracção de raios X em pó compreendendo picos, em termos de 2θ, de cerca de 6,5°, cerca de 9,6°, cerca de 10,2°, cerca de 11,4°, cerca de 12,9°, cerca de 17,1° e cerca de 17,7°. Nalgumas concretizações a forma cristalina tem um padrão de difracção de raios X em pó compreendendo picos, em termos de 2θ, de cerca de 6,5°, cerca de 9,6°, cerca de 10,2°, cerca de 12,9°, cerca de 17,1°, cerca de 17,5°, cerca de 17,8°, cerca de 18,5°, cerca de 19,5° e cerca de 19,8°. Nalgumas concretizações a forma cristalina tem um padrão de difracção de raios X substancialmente como mostrado na Figura 7, em que por "substancialmente" se pretende significar que os picos relatados podem variar de cerca de  $\pm 0,2^\circ$ .

Nalgumas concretizações a Forma II tem um gráfico de calorimetria de exploração diferencial compreendendo uma endotermia a cerca de 201°C. Noutras concretizações a Forma II tem um gráfico de calorimetria de exploração diferencial substancialmente como mostrado na Figura 6, em que por "substancialmente" se pretende significar que as características de DSC relatadas podem variar de cerca de  $\pm 4^\circ$ .

Nalgumas concretizações a Forma II tem uma forma de cristal que é em varetas.

Nalgumas concretizações a Forma II tem um perfil de sorção dinâmica de vapor tal como mostrado na Figura 8, em

que por "substancialmente" se pretende significar que as características de DVS relatadas podem variar de cerca de  $\pm 5\%$  de HR.

Nalgumas concretizações a Forma II tem um perfil de análise termogravimétrica substancialmente tal como mostrado na Figura 5, em que por "substancialmente" se pretende significar que as características de TGA relatadas podem variar de cerca de  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ .

A Forma II pode ser preparada através de qualquer um dos procedimentos adequados conhecidos na arte para preparar polimorfos cristalinos. Por exemplo, a Forma II pode ser preparada dissolvendo cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina cristalino num solvente de cristalização anidro e induzindo a precipitação, tal como por arrefecimento ou adição de um anti-solvente. Nalgumas concretizações, a Forma II pode ser preparada combinando o cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina (base livre) num solvente hidrocarboneto para formar uma mistura; opcionalmente remoção de água da mistura para formar uma mistura desidratada; e adição de HCl e álcool à mistura desidratada. Álcoois adequados e solventes de hidrocarboneto estão aqui listados atrás. Nalgumas concretizações, o solvente de hidrocarboneto é ciclo-hexano. Noutras concretizações o álcool é o isopropanol. Nalgumas concretizações a adição do álcool é realizada durante um período de tempo de cerca de 15 minutos até cerca de 2 horas. Nalgumas concretizações, a razão em peso da (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina em relação ao ciclo-hexano é de cerca de 1:20 a cerca de 1:10, cerca de 1:17 a cerca de 1:12 ou cerca de 1:10 a cerca de 1:5 ou cerca de 1:7 a cerca de 1:8. Noutras concretizações a razão em peso da (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina em relação ao álcool é de cerca de 1:1 a cerca de 1:10 cerca de 1:2 a cerca de 1:5 ou cerca de 1:3.

A remoção de água da mistura de solventes pode ser realizada através de quaisquer métodos de rotina da arte tais como por incubação com peneiros moleculares ou através de destilação azeotrópica. O teor de água final da mistura após remoção da água pode ser inferior a cerca de 0,1,

preferencialmente inferior a cerca de 0,05 ou mais preferencialmente inferior a cerca de 0,03% em peso. Se o teor de água da mistura de solventes for suficientemente baixo (e.g. inferior a cerca de 0,1% em peso), o passo de remoção de água pode ser omitido.

Durante a formação do sal, o HCl (e.g. HCl gasoso) pode ser adicionado em excesso molar em relação à (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina.

### *Composições*

São aqui também descritas composições contendo uma ou mais das três formas cristalinas do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina. Nalgumas concretizações as composições incluem, pelo menos, cerca de 50, cerca de 60, cerca de 70, cerca de 80, cerca de 90, cerca de 95, cerca de 96, cerca de 97, cerca de 98 ou cerca de 99% em peso do hemi-hidrato (e.g., Forma III). Nalgumas concretizações as composições incluem, pelo menos, cerca de 50, cerca de 60, cerca de 70, cerca de 80, cerca de 90, cerca de 95, cerca de 96, cerca de 97, cerca de 98 ou cerca de 99% em peso da Forma I. Nalgumas concretizações as composições incluem, pelo menos, cerca de 50, cerca de 60, cerca de 70, cerca de 80, cerca de 90, cerca de 95, cerca de 96, cerca de 97, cerca de 98 ou cerca de 99% em peso da Forma II. Nalgumas concretizações as composições contêm uma mistura de duas ou mais Formas I, II e III. Nalgumas concretizações as composições incluem a Forma I, Forma II ou o hemi-hidrato e um portador farmaceuticamente aceitável.

### *Métodos*

As formas cristalinas possuem actividade como agonistas do receptor de 5-HT<sub>2C</sub>. De acordo com isto, as formas cristalinas podem ser utilizadas em métodos de agonização (e.g., estimulação, aumento da actividade de, etc.) do receptor de 5-HT<sub>2C</sub> através do contacto do receptor com uma ou mais das formas cristalinas, ou composições destas, aqui descritas. Noutras concretizações, a forma cristalina pode ser utilizada para agonizar os receptores de 5-HT<sub>2C</sub> num indivíduo que necessite de tal agonização por administração

de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina.

São também aqui descritos métodos para tratar doenças associadas ao receptor de 5-HT<sub>2C</sub> num indivíduo (e.g. doente) por administração ao indivíduo que necessite de tal tratamento de uma quantidade ou dose terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina do presente invento ou de uma composição farmacêutica desta. Exemplos de doenças podem incluir qualquer doença ou condição que esteja directamente ou indirectamente ligada à expressão ou à actividade do receptor de 5-HT<sub>2C</sub>, incluindo sub-expressão ou anormal baixa actividade do receptor de 5-HT<sub>2C</sub>.

Exemplos de doenças incluem perturbações do sistema nervoso central; danos do sistema nervoso central; doenças gastrointestinais; diabetes insipidus e apneia do sono. Exemplos de doenças do sistema nervoso central incluem depressão, depressão atípica, doenças bipolares, problemas de ansiedade, perturbações obsessivas-compulsivas, fobias sociais ou estados púnicos, problemas de sono, disfunção sexual, psicoses, esquizofrenia, enxaqueca e condições associadas a dor cefálica ou outra dor, elevada pressão intracranial, epilepsia, perturbações de personalidade, problemas comportamentais relacionadas com a idade, problemas comportamentais associados à demência, problemas mentais orgânicos, perturbações mentais na infância, agressividade, problemas de memória relacionados com a idade, síndroma de fadiga crónica, dependência de fármacos e de álcool, obesidade, bulimia, anorexia nervosa e tensão pré-menstrual.

São também aqui descritos métodos para diminuir a ingestão de alimentos por um mamífero por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina do invento.

São também aqui descritos métodos para induzir a saciedade num mamífero por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina do invento.

São também aqui descritos métodos para controlar o ganho de peso num mamífero por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina do invento.

São também aqui descritos métodos para tratar a obesidade por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina do invento.

Nalgumas concretizações os métodos anteriores compreendem ainda o passo de identificar um doente, em que o doente esteja a necessitar de tratamento para a doença em particular a ser tratada, em que o passo de identificação é realizado antes da administração ao doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz da forma cristalina do invento.

Tal como aqui utilizado, o termo "tratamento" refere-se a, por exemplo, prevenção, inibição, assim como melhoria de uma doença, condição ou doença num indivíduo.

Tal como aqui utilizado, o termo "indivíduo" ou "doente" utilizado interpermutavelmente, refere-se a qualquer animal, incluindo mamíferos, preferencialmente ratos, ratazanas, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, bovinos, ovinos, cavalos ou primatas e, muito preferencialmente, humanos.

Tal como aqui utilizada, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade de composto ou agente farmacêutico activo que origina a resposta biológica ou medicinal num tecido, sistema, animal, indivíduo ou ser humano que está a ser procurada por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui um ou mais dos seguintes:

- (1) prevenção da doença; por exemplo, prevenção de uma doença, condição ou perturbação num indivíduo que possa estar predisposto à doença, condição ou perturbação mas que ainda não experimenta ou apresenta a patologia ou sintomatologia da doença;
- (2) inibição da doença; por exemplo, inibição de uma doença, condição ou perturbação num indivíduo que esteja a experimentar ou a apresentar a patologia ou

sintomatologia da doença, condição ou perturbação (i.e. paragem de mais desenvolvimento da patologia e/ou sintomatologia) tal como uma estabilização da carga viral no caso de uma infecção viral; e

(3) melhoria da doença; por exemplo, melhoria de uma doença, condição ou perturbação num indivíduo que esteja a experimentar ou a apresentar a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou perturbação (i.e. inverter a patologia e/ou sintomatologia) tal como uma diminuição da carga viral no caso de uma infecção viral.

#### *Formulações farmacêuticas e Formas de Dosagem*

Quando empregues como produtos farmacêuticos, as formas cristalinas podem ser administradas na forma de composições farmacêuticas. Estas composições podem ser administradas através de uma variedade de vias incluindo a via oral, rectal, transdérmica, tópica, subcutânea, intravenosa, intramuscular e intranasal e podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na arte farmacêutica.

São também aqui descritas composições farmacêuticas que contém, como ingrediente activo, uma ou mais das formas cristalinas do invento em combinação com um ou mais portadores farmaceuticamente aceitáveis. Ao produzir as composições, o ingrediente activo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído num excipiente ou encerrado num portador na forma de, por exemplo, uma cápsula, saqueta, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como diluente, este pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido, que actua como veículo, portador ou meio para o ingrediente activo. Deste modo, as composições podem estar sob a forma de comprimidos, pílulas, pós, lozangos, saquetas, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como meio sólido ou líquido), ungamentos contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto activo, cápsulas de gelatina moles ou duras, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós embalados estéreis.

Na preparação de uma formulação, a forma cristalina pode ser moída para proporcionar da dimensão de partícula

adequada antes de se combinar com outros ingredientes. Se a forma cristalina for substancialmente insolúvel, esta pode ser moída até uma dimensão de partícula inferior a 200 mesh. Se a forma cristalina for substancialmente solúvel em água, a dimensão das partículas pode ser ajustada por moagem para proporcionar uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, e.g. cerca de 40 mesh.

Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma arábica, fosfato de cálcio, alginatos, goma de tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinil-pirrolidona, celulose, água, xarope, e metilcelulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes de lubrificação, tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes de molhabilidade; agentes de emulsificação e de suspensão; agentes de preservação, tais como metil e propil-hidroxibenzoatos; agentes adoçantes e agentes aromatizantes. As composições podem ser formuladas de modo a proporcionar uma libertação rápida, sustentada ou atrasada do ingrediente activo após administração ao doente empregando procedimentos conhecidos na arte.

As composições podem ser formuladas numa forma de dosagem unitária, contendo cada dose de cerca de 5 até cerca de 100 mg, mais usualmente cerca de 10 até cerca de 30 mg do ingrediente activo. O termo "formas de dosagem unitárias" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas para doses unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de um material activo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação a um excipiente farmacêutico adequado.

A forma cristalina pode ser eficaz ao longo de uma larga gama de dosagem e é geralmente administrada numa quantidade terapeuticamente eficaz. Deve entender-se, contudo, que a quantidade de forma cristalina realmente administrada será usualmente determinada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via de administração escolhida, a forma cristalina administrada, a idade, o peso e a resposta do

doente individual, a gravidade dos sintomas dos doentes e outros do género.

Para preparar composições sólidas, tais como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição pré-formulada sólida contendo uma mistura homogénea de uma forma cristalina do presente invento. Quando se referem estas composições pré-formuladas como sendo homogéneas, o ingrediente activo está tipicamente disperso homogeneamente ao longo da composição de forma a que a composição possa ser rapidamente subdividida em formas de dosagem unitárias igualmente eficazes, tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo descrito atrás, contendo de, por exemplo, 0,1 até cerca de 500 mg do ingrediente activo do presente invento.

Os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos ou de outro modo compostos para proporcionar uma forma de dosagem conferindo a vantagem de uma acção prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interior e um de dosagem exterior, sendo este último sob a forma de um invólucro sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e que permite que o componente interior passe intacto no duodeno ou que seja atrasada a sua libertação. Uma variedade de materiais pode ser utilizada para as tais camadas entéricas ou revestimentos, tais como os materiais que incluem um certo número de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas em que as formas cristalinas e as composições podem ser incorporadas para administrar oralmente ou através de injecção incluem soluções aquosas, xaropes com sabores adequados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões a que é dado sabor com óleos comestíveis, tais como o óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco, ou óleo de amendoim, assim como elixires e veículos farmacêuticos semelhantes.

Composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas destes e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados, tal como descrito atrás. Nalgumas concretizações as composições são administradas através da via respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistémico. As composições em latas podem ser nebulizadas por utilização de gases inertes. As soluções nebulizadas podem ser inspiradas directamente a partir do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser incorporado numa espécie de máscara ou numa máquina de respiração de pressão positiva intermitente. A solução, suspensão ou composições em pó podem ser administradas oralmente ou nasalmente a partir de dispositivos que administram a formulação de uma maneira adequada.

A quantidade de forma cristalina ou de composição administrada a um doente variará dependendo do que está a ser administrado, do fim da administração, tais como profilaxia ou terapia, do estado do doente, do modo de administração, e outros do género. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um doente que já sofra de uma doença numa quantidade suficiente para curar, ou pare pelo menos parcialmente os sintomas da doença e as suas complicações. Doses eficazes dependerão da doença a ser tratada assim como da avaliação do médico assistente, dependendo de factores tais como a gravidade da doença, a idade, o peso e a condição geral do doente e outros do género.

As composições administradas a um doente podem estar sob a forma das composições farmacêuticas descritas atrás. Estas composições podem ser esterilizadas através de técnicas de esterilização convencionais ou podem ser sujeitas a filtração estéril. As soluções aquosas podem ser embaladas para utilização como tal ou liofilizadas, sendo a preparação liofilizada combinada com um portador aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações do composto estará tipicamente entre 3 e 11, mais preferencialmente de 5 a 9, muito preferencialmente de 7 a 8. Deve entender-se que a

utilização de certos dos excipientes precedentes, cargas ou estabilizantes resultará na formação de sais farmacêuticos.

A dosagem terapêutica das formas cristalinas pode variar de acordo com, por exemplo, a utilização particular que é feita do tratamento, o modo de administração da forma cristalina, da saúde e da condição do doente, e da opinião do médico assistente. A proporção ou a concentração de uma forma cristalina numa composição farmacêutica pode variar dependendo de um certo número de factores incluindo a dosagem, características químicas (e.g. hidrofobicidade) e a via de administração. Por exemplo, as formas cristalinas podem ser proporcionadas numa solução tampão fisiológica aquosa contendo cerca de 0,1 até cerca de 10% p/v do composto para administração parentérica. Algumas gamas de dosagem típicas são de cerca de 1 µg/kg até cerca de 1 g/kg de peso corporal por dia. Nalgumas concretizações a gama de dosagem é de cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia. A dosagem depende possivelmente de tais variáveis como o tipo e a extensão da progressão da doença ou perturbação, do estado global de saúde do doente particular, da eficácia biológica relativa da forma cristalina seleccionada, da formulação do excipiente e da sua via de administração. Doses eficazes podem ser extrapoladas das curvas de resposta à dose derivadas de sistemas de teste *in vitro* ou de modelos animais.

As formas cristalinas podem ser também formuladas em combinação com um ou mais ingredientes activos adicionais que podem incluir qualquer agente farmacêutico tal como agentes anti-virais, anticorpos, imunossupressores, agentes anti-inflamatórios e outros do género.

De modo a que o invento aqui descrito possa ser mais eficientemente compreendido, são proporcionados exemplos abaixo.

EXEMPLOSExemplo de Referência 1

Preparação do sal de ácido clorídrico da (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina

Num balão de fundo redondo limpo, seco de 25 ml foi adicionada amina livre de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina (220 mg), 3 ml de cloreto de metileno e 1,74 ml de HCl 1M em éter. A mistura foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida para originar um sólido branco, o sal de HCl. O sal foi redissolvido em cloreto de metileno (3 ml) e 1,74 ml adicionais de HCl 1M foram adicionados e a solução foi novamente agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida para originar o sal de HCl desejado da (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina (190 mg de peso bruto, 95% de rendimento). Os dados de RMN foram consistentes com o produto desejado.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 10,2 (br s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 7,14 (dd, 1H,  $J = 2,8$  Hz), 7,11 (d, 1H,  $J = 2$  Hz), 7,03 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 3,6 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 3H), 1,5 (d, 3H,  $J = 7$  Hz).

Exemplo 2

Preparação do hemi-hidrato do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina (Forma III)

A 20 a 25°C, 160 g, 689 mM do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina é tratado sob atmosfera de azoto com 359,36 g de isopropanol. A mistura resultante é aquecida a 60°C proporciona uma solução límpida. Após a temperatura desejada ser atingida, 12,43 g de água é adicionada seguida por 960 g de ciclo-hexano que é adicionado a 60 a 40°C. Após a solução ser arrefecida ao longo de 2 horas com baixa agitação (a 160 rpm) a 20 a 25°C. Após se ter observado a cristalização do produto a suspensão resultante é arrefecida a 0 a 5°C e agitada depois durante 3 h adicionais a 0 a 5°C. A suspensão é filtrada e o bolo de filtração é lavado com 160 g de ciclo-hexano através de um reactor e mais 160 g de ciclo-hexano. A partir deste processo foi obtido 176,81 g de um produto húmido sem cor

que foi seco a 35 a 45°C, preferencialmente 40°C, a 50 mbar, 153,03 g (95,3% em peso) do hemi-hidrato do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina foi obtido sob a forma de um sólido cristalino sem cor.

#### Exemplo de Referência 3

Preparação da Forma cristalina II do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina

Aproximadamente 6,6 g da base livre de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina foi dissolvida em ciclo-hexano até um volume de cerca de 130 ml. O teor de água foi reduzido por destilação azeotrópica até um nível de menos do que 0,03%. Mais ciclo-hexano foi carregado para o balão como requerido para se manter o mesmo volume. A solução límpida foi filtrada e uma mistura de 3,06 g, 83,9 mmol de ácido clorídrico gasoso e 19,38 g de isopropanol foi adicionada ao longo de 60 min a uma temperatura interna de 20°C. A suspensão resultante foi agitada durante, pelo menos, 2 h, antes de ser filtrada. O bolo de filtração foi lavado com 60 g de acetona arrefecida a 0-10°C e o produto (9,19 g) foi seco a 60°C a 30 mbar para proporcionar 5,88 g de Forma II.

#### Exemplo de Referência 4

Preparação da Forma cristalina I do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina

A Forma I foi preparada por aquecimento de uma amostra quer da Forma II (e.g. preparada de acordo com o Exemplo 2) quer da Forma III (e.g. preparada de acordo com o Exemplo 1) até uma temperatura de cerca de 160°C num forno de TGA, durante cerca de 15 min, quando aquecida a uma taxa de 10°C/min. A conversão da Forma I foi detectada por análise de XRPD.

#### Exemplo de Referência 5

Estabilidade da Forma cristalina I do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina

Uma amostra da Forma I foi aquecida a 160°C num forno de TGA durante cerca de 15 min quando aquecida a uma taxa de

10°C/min. A análise por XRPD não mostrou alterações na forma cristalina após aquecimento.

Exemplo 6

Estabilidade ao calor da Forma cristalina III do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina

Uma amostra da Forma III foi aquecida a 60°C, durante pelo menos 2 horas. A análise por XRPD não mostrou praticamente alterações na forma cristalina após aquecimento.

Uma amostra da Forma III foi aquecida a 60°C, durante um dia. A análise por XRPD mostrou conversão parcial na Forma I após aquecimento.

Uma amostra da Forma III foi aquecida a 80°C, durante 30 minutos. A análise por XRPD mostrou conversão parcial na Forma I após aquecimento.

Uma amostra da Forma III foi aquecida a 80°C, durante 1 dia. A análise por XRPD mostrou conversão parcial na Forma I após aquecimento.

Lisboa, 2009-11-09

REIVINDICAÇÕES

- 1.** Composto que é o hemi-hidrato do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina.
- 2.** Hemi-hidrato de acordo com a reivindicação 1, que possui um padrão de difracção de raios X em pó compreendendo picos, em termos de  $2\theta$ , de cerca de  $13,7^\circ$  a cerca de  $14,9^\circ$ .
- 3.** Hemi-hidrato de acordo com a reivindicação 1, que possui um padrão de difracção de raios X em pó compreendendo picos, em termos de  $2\theta$ , de cerca de  $13,7^\circ$ , cerca de  $14,9^\circ$ , cerca de  $15,4^\circ$ , cerca de  $15,8^\circ$ , cerca de  $16,7^\circ$ , cerca de  $20,1^\circ$ , e cerca de  $21,4^\circ$ .
- 4.** Hemi-hidrato de acordo com a reivindicação 1, que possui um padrão de difracção de raios X em pó substancialmente como se mostra na Figura 11.
- 5.** Hemi-hidrato de acordo com a reivindicação 1, que possui um gráfico de calorimetria de exploração diferencial compreendendo uma endotermia entre  $90^\circ\text{C}$  e  $110^\circ\text{C}$ .
- 6.** Hemi-hidrato de acordo com a reivindicação 1, que possui um gráfico de calorimetria de exploração diferencial compreendendo uma endotermia entre  $90^\circ\text{C}$  e  $110^\circ\text{C}$  e uma endotermia a cerca de  $200^\circ\text{C}$ .
- 7.** Hemi-hidrato de acordo com a reivindicação 1, que possui um gráfico de calorimetria de exploração diferencial substancialmente tal como mostrado na Figura 10.
- 8.** Hemi-hidrato de acordo com a reivindicação 1, que possui um perfil de sorção dinâmica de vapor substancialmente tal como mostrado na Figura 12.
- 9.** Hemi-hidrato de acordo com a reivindicação 1, que possui um perfil de análise termogravimétrica mostrando uma perda de peso de cerca de 3,7% abaixo de cerca de  $150^\circ\text{C}$ .

**10.** Hemi-hidrato de acordo com a reivindicação 1, que possui um perfil de análise termogravimétrica substancialmente tal como mostrado na Figura 9.

**11.** Hemi-hidrato de acordo com a reivindicação 1, em que o referido composto ganha menos do que 1,0% em peso após passar um ciclo de sorção dinâmica de vapor de 10% de HR a 90% de HR.

**12.** Composição que compreende um hemi-hidrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

**13.** Composição de acordo com a reivindicação 12, em que o referido hemi-hidrato constitui pelo menos cerca de 50% em peso da referida composição.

**14.** Composição de acordo com a reivindicação 12, em que o referido hemi-hidrato constitui pelo menos cerca de 90% em peso da referida composição.

**15.** Composição de acordo com a reivindicação 12, em que o referido hemi-hidrato constitui pelo menos cerca de 99% em peso da referida composição.

**16.** Composição que compreende um hemi-hidrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 e um portador farmaceuticamente aceitável.

**17.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para utilização num método de tratamento de um ser humano ou de um animal por terapia.

**18.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para utilização num método de tratamento de uma doença relacionada com o 5HT<sub>2C</sub> de um ser humano ou de um animal por terapia.

**19.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para utilização num método de tratamento de uma doença do sistema nervoso central; danos no sistema nervoso central; uma doença cardiovascular; uma

doença gastrointestinal; diabetes insipidus; ou apneia do sono.

**20.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para utilização num método de tratamento da depressão, depressão atípica, doença bipolar, desordem de ansiedade, desordem obsessivo-compulsiva, fobia social ou estados de pânico, problemas de sono, disfunção sexual, psicose, esquizofrenia, enxaqueca ou condição associada a dor cefálica ou outra dor, elevada pressão intracranial, epilepsia, desordem de personalidade, desordem comportamental relacionada com a idade, desordem comportamental associada à demência, desordens mentais orgânicas, desordens mentais na infância, agressividade, desordem de memória relacionada com a idade, síndroma de fadiga crónica, dependência de fármacos e de álcool, obesidade, bulimia, anorexia nervosa e tensão pré-menstrual.

**21.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para utilização num método para tratar a obesidade.

**22.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para utilização num método para diminuir a ingestão de alimentos.

**23.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para utilização num método para induzir saciedade.

**24.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para utilização num método para controlar o ganho de peso.

**25.** Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para a produção de um medicamento para tratar uma desordem do sistema nervoso central; danos no sistema nervoso central; doença cardiovascular; desordem gastrointestinal; diabetes insipidus; ou apneia do sono.

**26.** Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para a produção de um medicamento

para tratamento de depressão, depressão atípica, desordem bipolar, desordem de ansiedade, desordem obsessiva-compulsiva, fobia social ou estado de pânico, desordem de sono, disfunção sexual, psicose, esquizofrenia, enxaqueca e condição associada a dor cefálica ou outra dor, elevada pressão intracranial, epilepsia, desordem de personalidade, desordem comportamental relacionada com a idade, desordem comportamental associada à demência, desordem mental orgânica, desordem mental na infância, agressividade, desordem de memória relacionada com a idade, síndroma de fadiga crónica, dependência de fármacos e de álcool, obesidade, bulimia, anorexia nervosa e tensão pré-menstrual.

**27.** Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para a produção de um medicamento para tratar a obesidade.

**28.** Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para a produção de um medicamento para diminuir a ingestão de alimentos.

**29.** Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para a produção de um medicamento para induzir saciedade.

**30.** Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para a produção de um medicamento para controlar o ganho de peso.

Lisboa, 2009-11-09

RESUMO

**"Formas cristalinas do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina"**

O presente invento refere-se a formas cristalinas do cloridrato de (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-3-benzazepina, a composições contendo o mesmo, preparações e a utilizações destas.

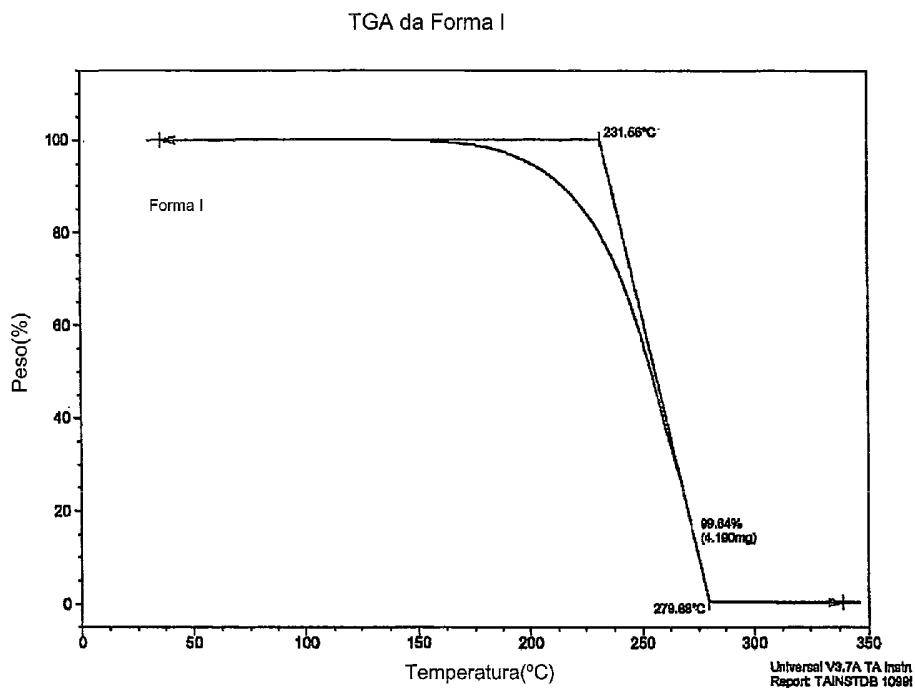


Figura 1

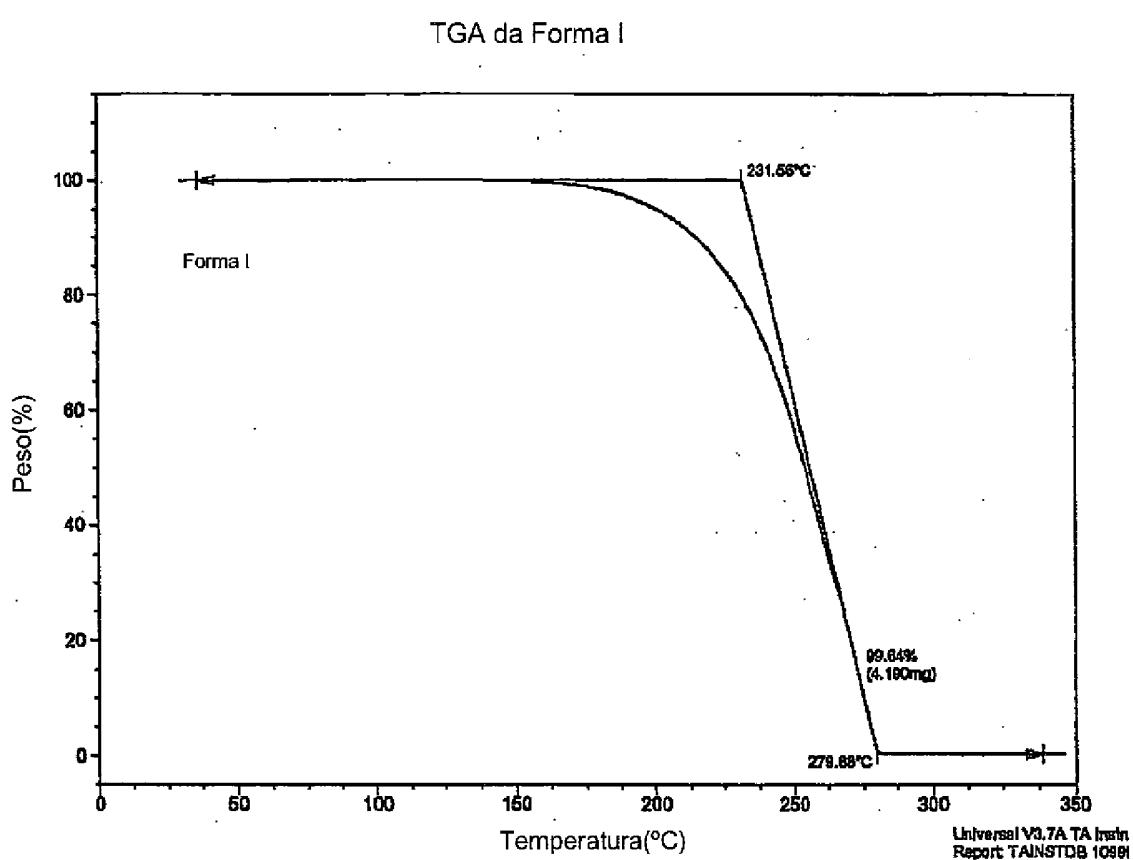


Figura 2

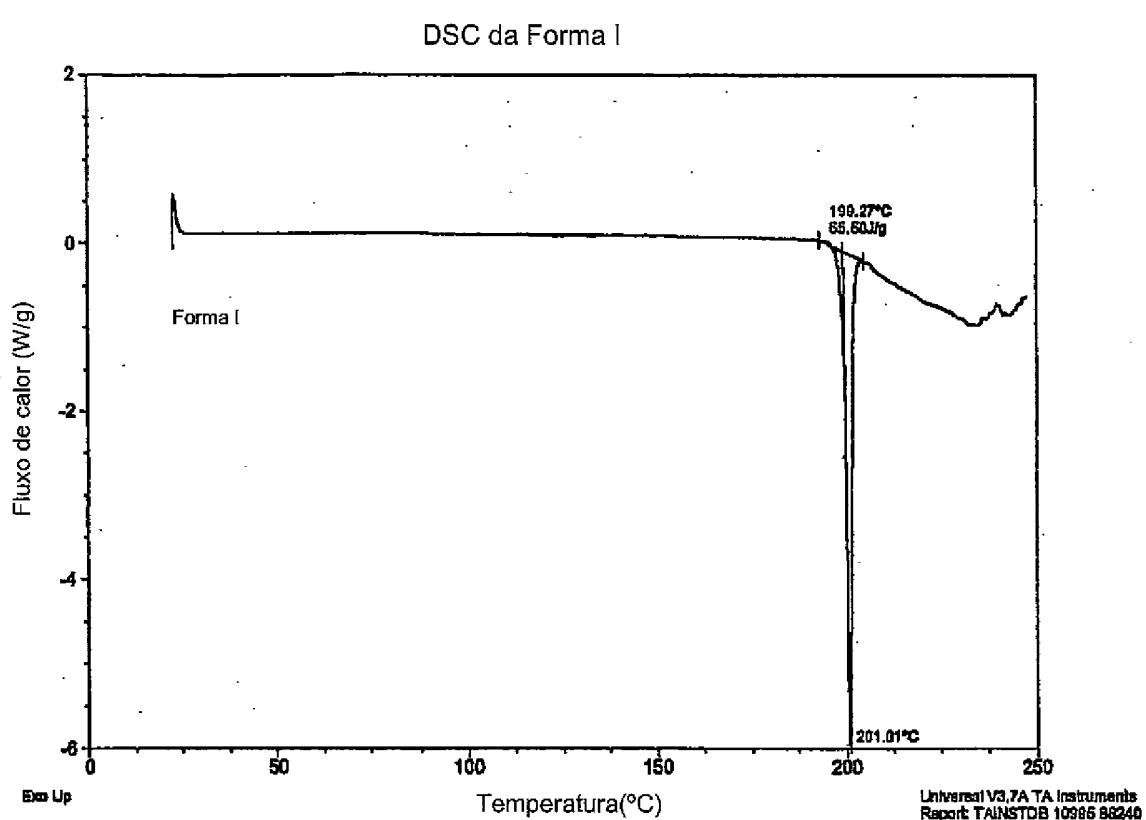


Figura 3

XRPD da Forma I

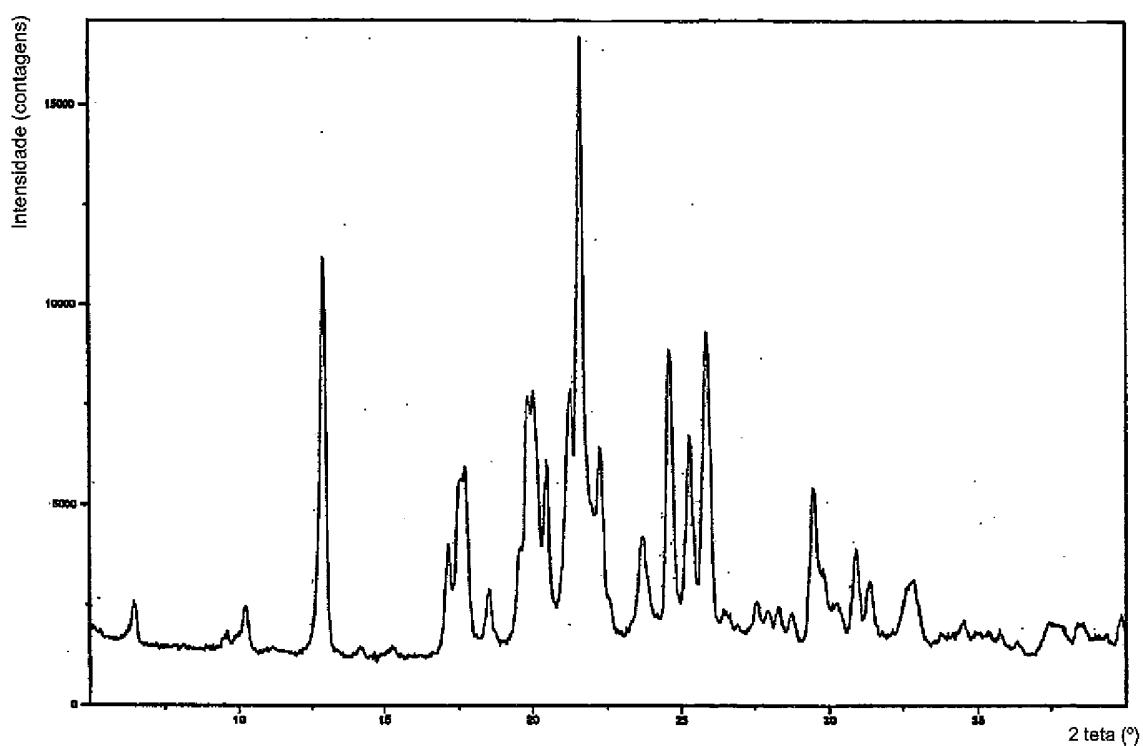


Figura 4

DVS da Forma I

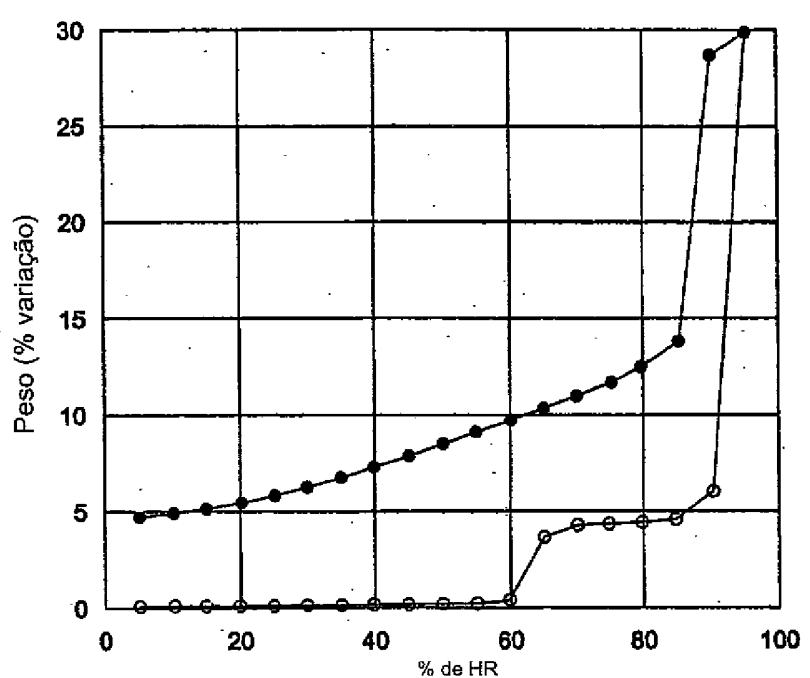


Figura 5

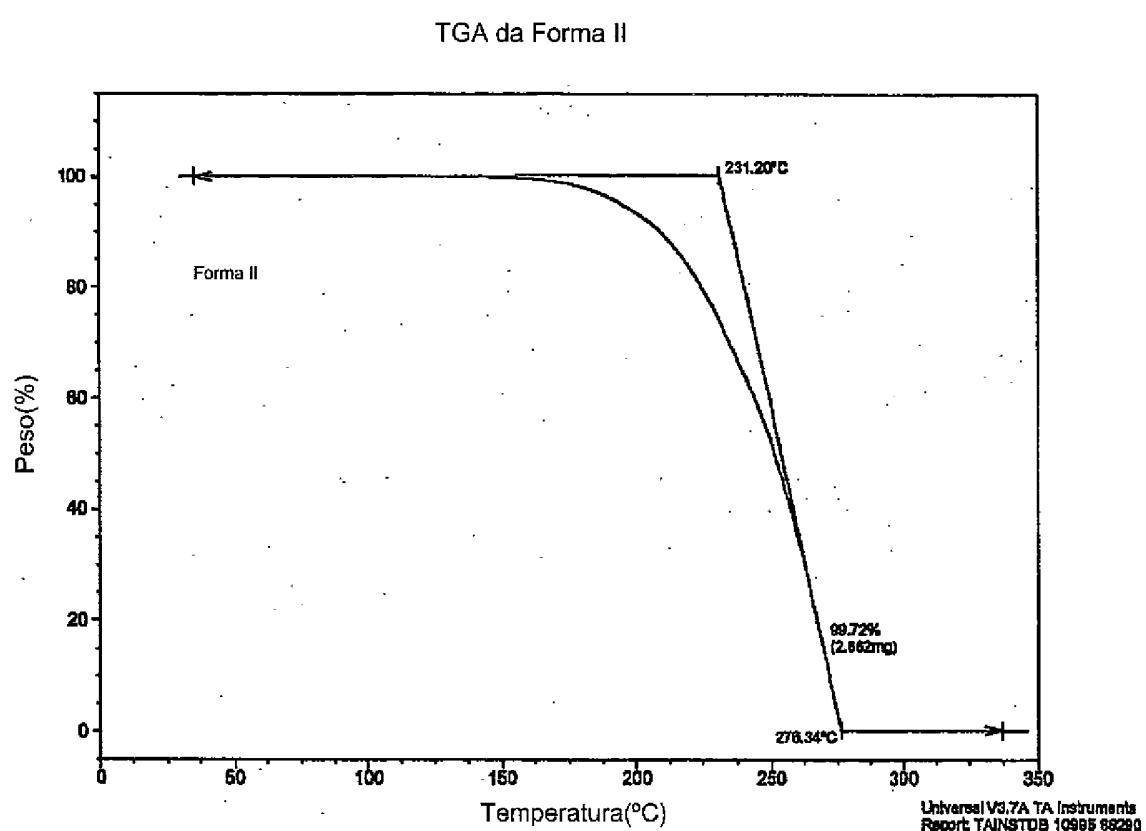


Figura 6

DSC da Forma II

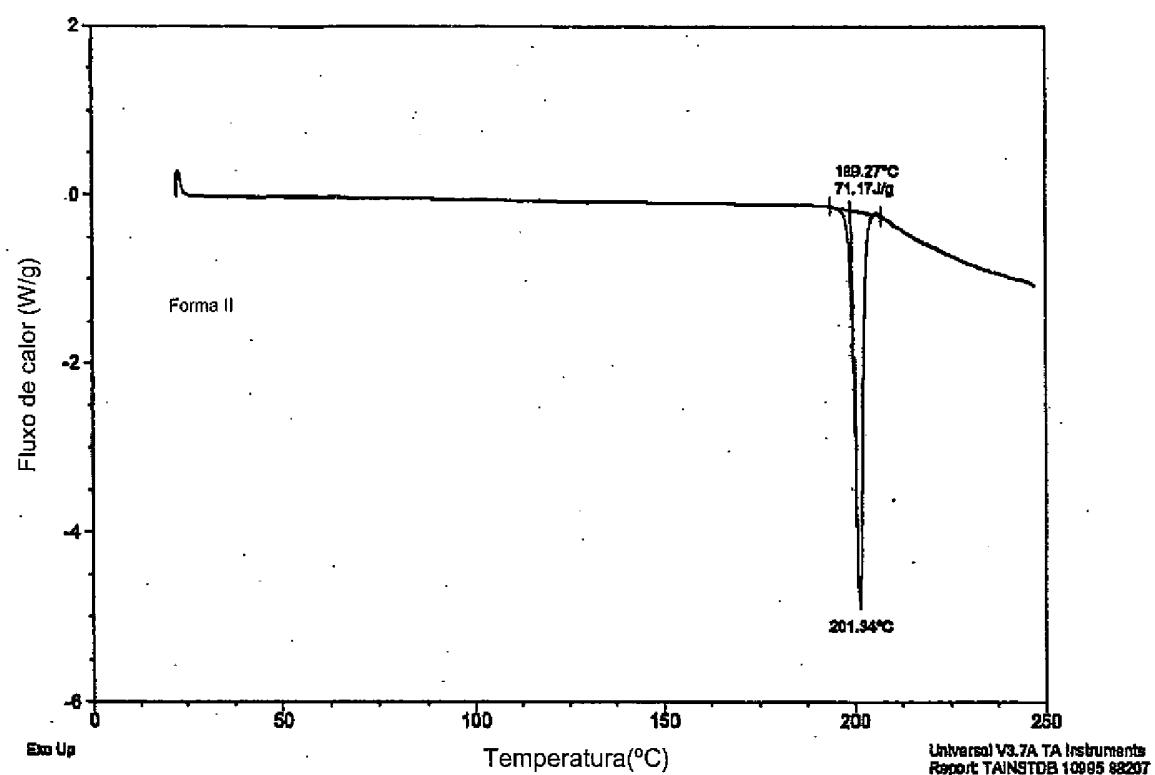


Figura 7

XRPD da Forma II

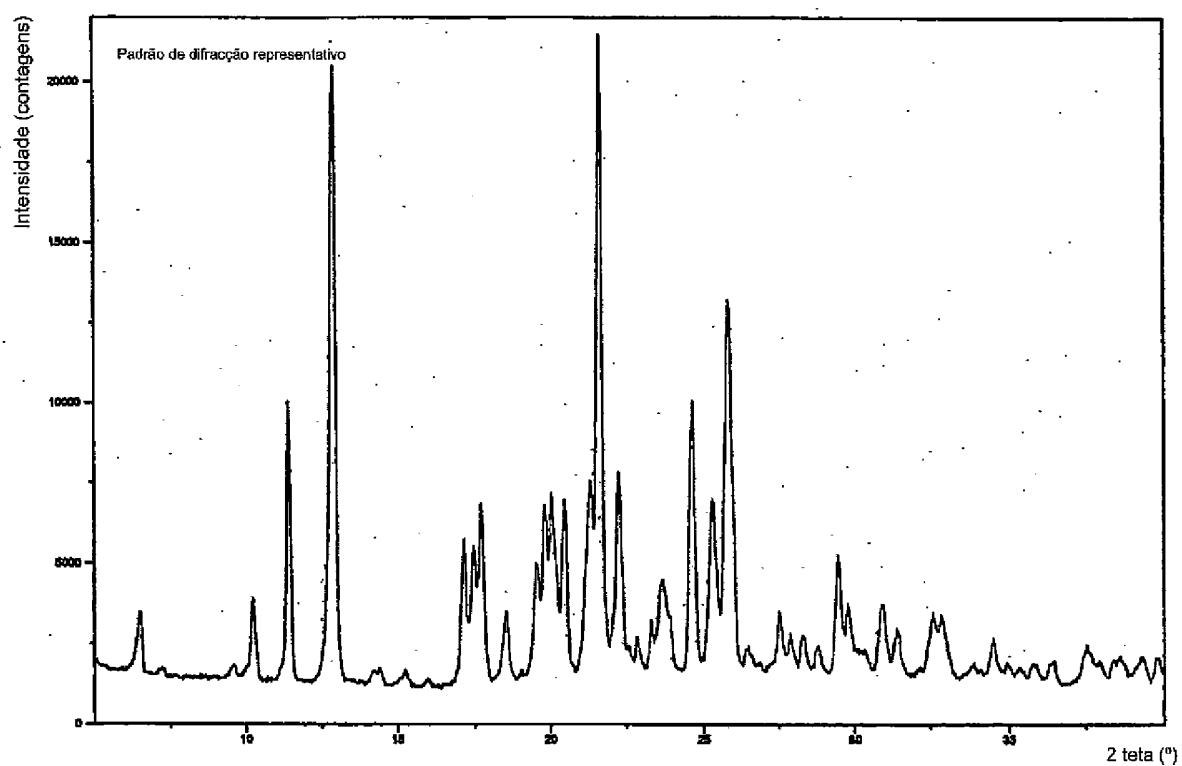


Figura 8

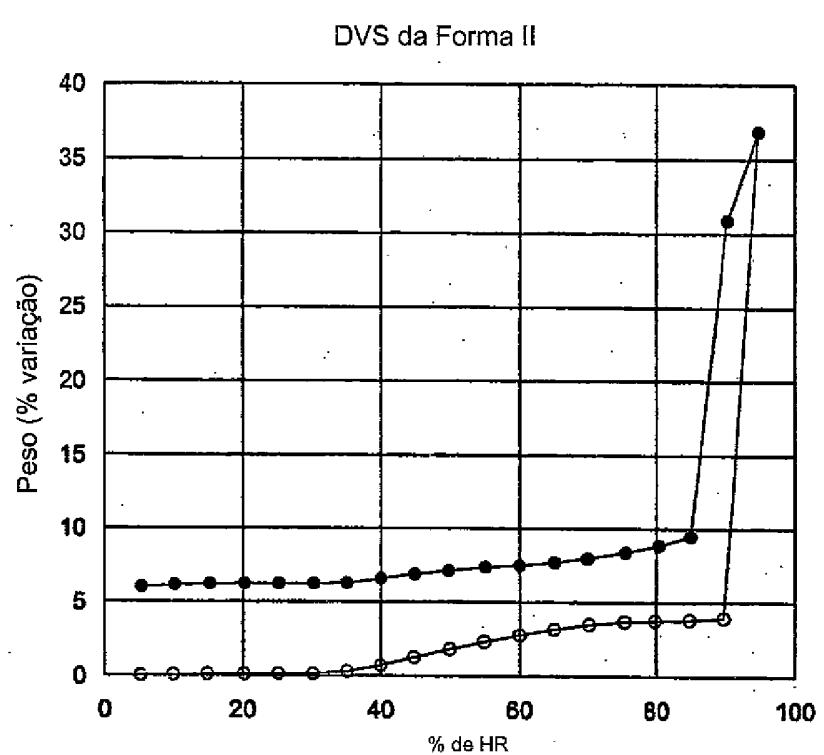


Figura 9

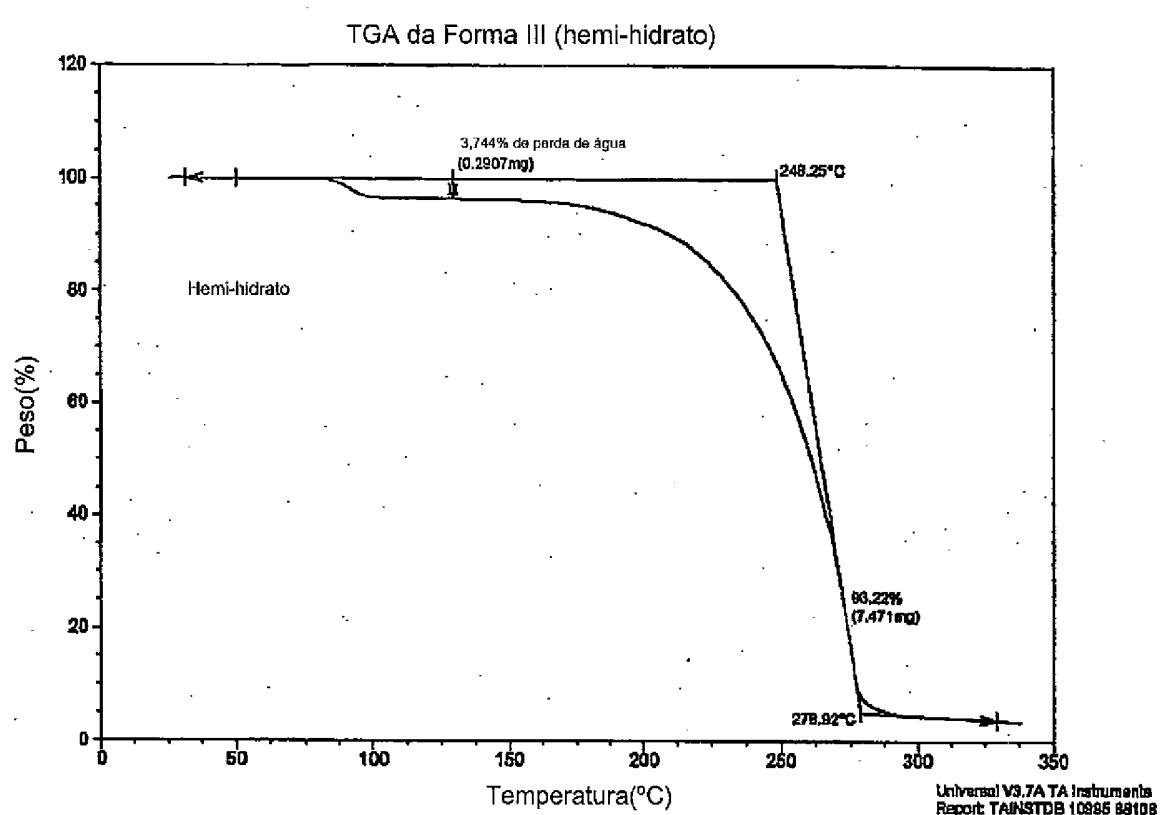


Figura 10

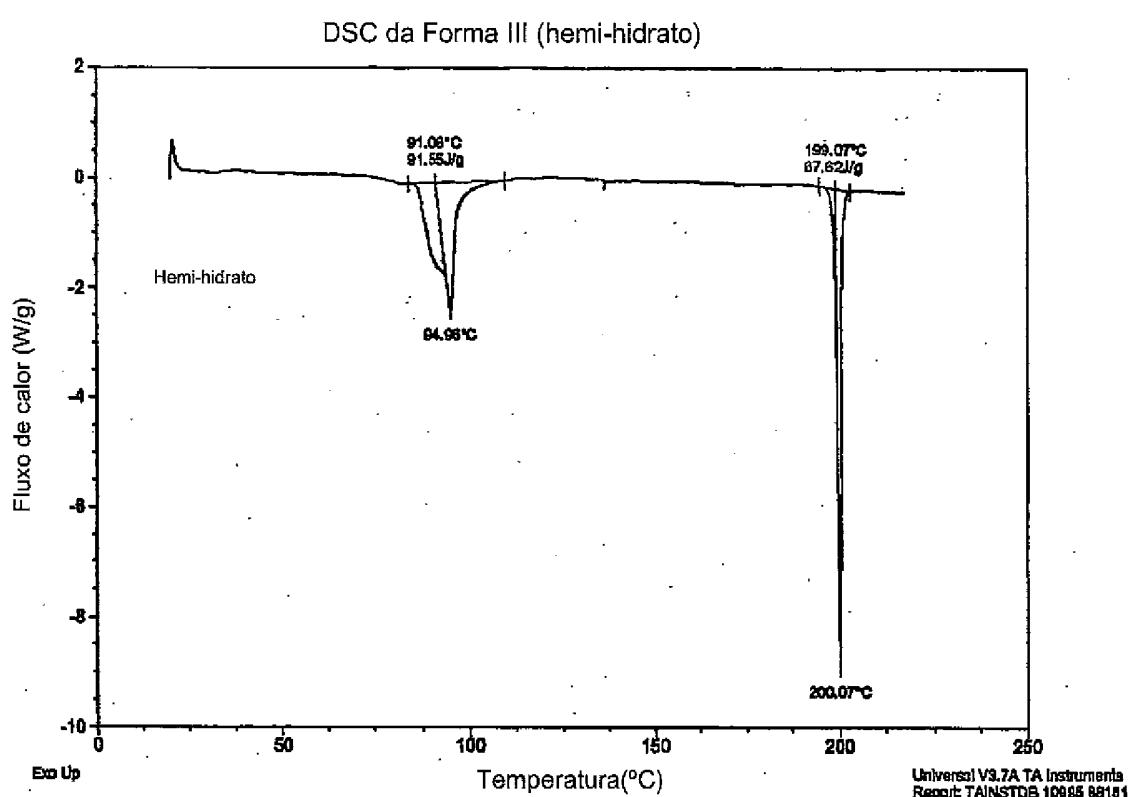


Figura 11

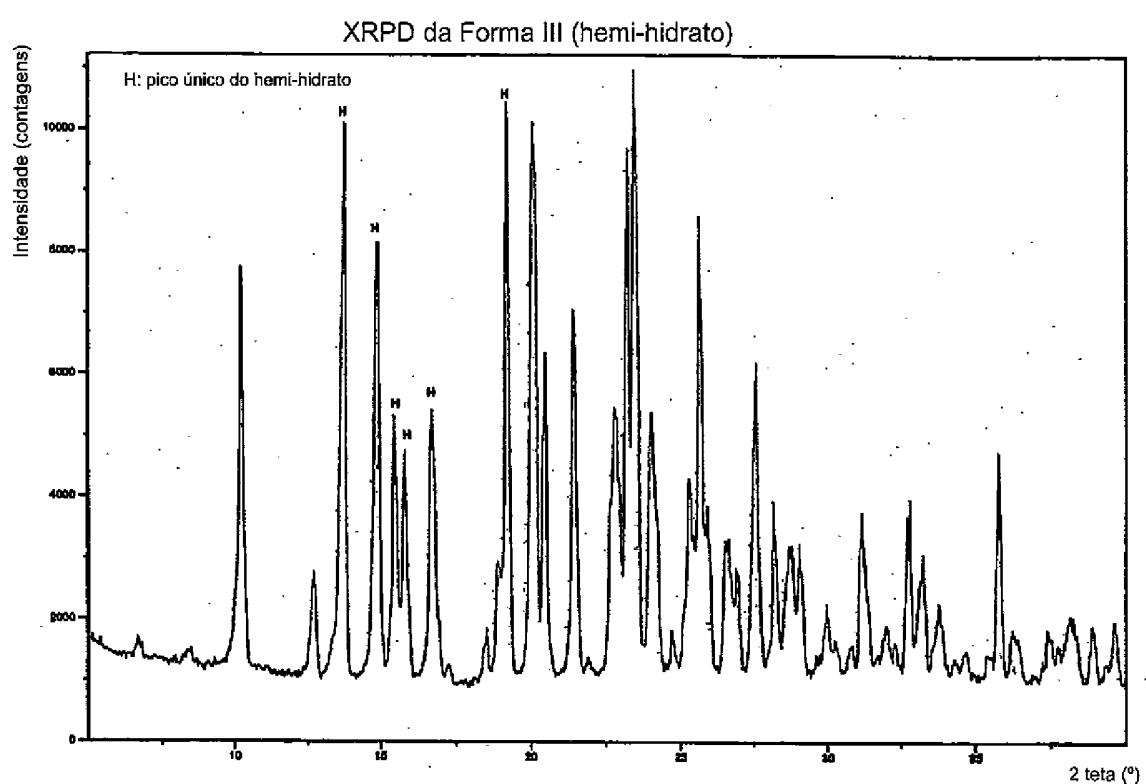


Figura 12

