República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012007092-4 B1

(22) Data do Depósito: 24/09/2010

(45) Data de Concessão: 31/03/2020

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA CRISTALINA DE UM COMPOSTO 1-CLORO-4-(BETA-D-GLICOPIRANOS-1-IL)-2-[4-((S)-TETRAIDRO FURAN-3-ILÓXI)BENZIL)BENZENO

(51) Int.Cl.: C07H 15/203; A61K 31/7048.

(30) Prioridade Unionista: 30/09/2009 EP 09 171847.8.

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

(72) Inventor(es): DIRK WEBER; SVENJA RENNER; TOBIAS FIEDLER; SIMONE ORLICH.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010064117 de 24/09/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/039107 de 07/04/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/03/2012

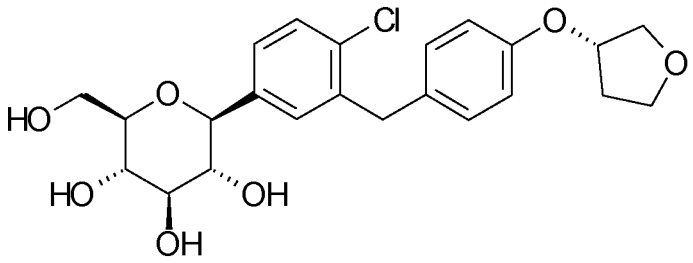
(57) Resumo: MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA CRISTALINA DE 1-CLORO-4-(BETA-D-GLICOPIRANOS-1-IL)-2-(4-((S)-TETRAIDROFURAN-3-ILÓXI)BENZIL) BENZENO. A presente invenção refere-se a um método para a preparação para uma forma cristalina de 1-cloro-4-(B-D-glicopiranos-1-1il)-2-[4-(((S)-tetrai-drofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno. Além disso, a invenção refere-se a uma forma cristalina obtenível por este método, a uma composição farmacêutica e ao seu uso para preparar medicamentos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA CRISTALINA DE UM COMPOSTO 1-CLORO-4-(BETA-D-GLICOPIRANOS-1-IL)-2-[4-((S)-TETRAHIDROFURAN-3-ILÓXI)-BENZIL]-BENZENO".**

[0001] A presente invenção refere-se a um método para a preparação para uma forma cristalina de 1-cloro-4-(β-D-glicopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno. Além disso, a invenção refere-se a uma forma cristalina obtenível por tal método e ao uso da forma cristalina para preparar medicamentos.

Antecedentes da invenção

[0002] O composto 1-cloro-4-(β-D-glicopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno (no que se segue, referido a ele como "composto A") é descrito no pedido de patente internacional WO 2005/092877 e tem a estrutura química de acordo com a fórmula A



A

[0003] Os compostos descritos nele têm um efeito inibitório valioso sobre o cotransportador de glicose dependente de sódio SGLT, particularmente o SGLT2.

[0004] O pedido de patente internacional WO 2006/120208 descreve diversos métodos de síntese dos inibidores do SGLT2, *inter alia*, do composto A.

[0005] Uma forma cristalina do composto A e um método para a sua preparação são descritos no pedido internacional WO 2006/117359. Como solventes preferidos, por exemplo, o metanol, o etanol, o isopropanol, o acetato de etila, o éter dietílico, a acetona, a água e as suas misturas são descritos para o processo de cristalização.

[0006] Na síntese do composto A, por exemplo, de acordo com o WO 2006/120208, observa-se que certas impurezas podem ser encontradas na substância final. Além disso, verifica-se que os processos de cristalização, como descritos no WO 2006/117359, diminuem o teor de impurezas e aumentam a pureza do composto, porém não em um modo totalmente satisfatório.

[0007] Sabe-se bem para alguém versado na técnica que, no campo farmacêutico, desejam-se compostos altamente puros. Uma pureza muito alta pode melhorar a estabilidade na armazenagem de longa duração. Por outro lado, as impurezas podem ser atribuídas a propriedades físico-químicas indesejadas, por exemplo, a higroscopicidade, ou efeitos colaterais farmacológicos.

Objetivo da invenção

[0008] O objetivo da presente invenção é encontrar um método vantajoso para preparar uma forma cristalina de um composto 1-cloro-4-(β-D-glicopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno; em particular, um método poderoso com o qual a forma cristalina possa ser obtida em uma alta pureza, com um baixo teor de certas impurezas, e/ou que permita a fabricação da forma cristalina em uma escala comercial com um baixo custo técnico e um alto rendimento por espaço/tempo.

[0009] Outro objetivo da presente invenção é proporcionar uma forma cristalina de 1-cloro-4-(β-D-glicopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno, em particular, em uma alta pureza.

[00010] Um objetivo adicional da presente invenção é proporcionar uma composição farmacêutica compreendendo a forma cristalina.

[00011] Outro objetivo da presente invenção é proporcionar um uso da forma cristalina.

[00012] Os outros objetivos da presente invenção tornar-se-ão apa-

rentes para o técnico versado diretamente a partir da descrição precedente e que se segue.

Objetivo da invenção

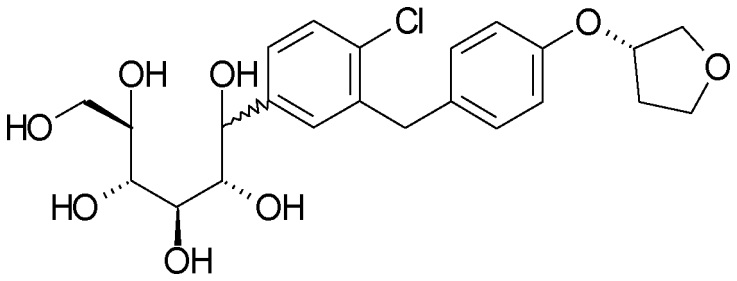
[00013] Em um primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para preparar uma forma cristalina de um composto 1-cloro-4-(β-D-glicopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno, compreendendo as seguintes etapas:

(a) dissolver o composto em uma mistura de pelo menos dois solventes para formar uma solução, onde o primeiro solvente é selecionado a partir do grupo de solventes que consiste em tolueno e tetraidrofurano, e o segundo solvente é selecionado a partir do grupo de solventes que consiste em metanol, etanol, 1-propanol e 2-propanol, ou o primeiro solvente é o etanol e o segundo solvente é selecionado a partir do grupo de solventes que consiste em acetato de etila, acetato de n-propila e metiletilcetona;

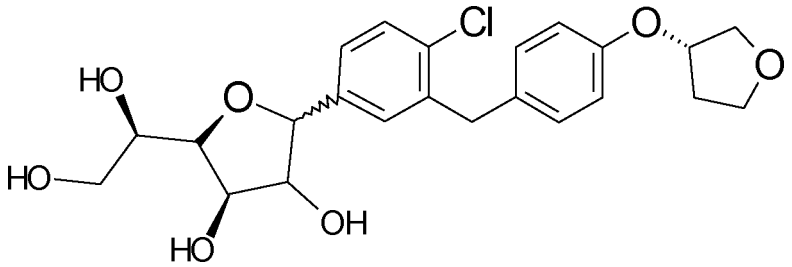
(b) armazenar a solução para precipitar a forma cristalina do composto a partir da solução;

(c) isolar a forma cristalina do composto a partir da solução.

[00014] Verifica-se que, com o método de acordo com esta invenção, a forma cristalina pode ser obtida em uma alta pureza e em um alto rendimento, em particular em escalas comercialmente viáveis. O método mostra um baixo custo técnico e um alto rendimento por espaço/tempo. Apesar das variações possíveis na pureza do material de partida, o método produz a forma cristalina em uma alta pureza. Em particular, as seguintes impurezas das fórmulas IMP.1 e IMP.2 podem ser removidas até um alto grau:



IMP.1



IMP.2

[00015] Em outro aspecto, a presente invenção refere-se à forma cristalina de um composto 1-cloro-4-(β-D-glicopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno, obtenível por um processo como descrito mais acima e a seguir.

[00016] Em outro aspecto, a presente invenção refere-se à forma cristalina de um composto 1-cloro-4-(β-D-glicopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno tendo um padrão de difração de raios X de pó que compreende picos a 18,84, 20,36 e 25,21 graus 2Θ (±0,1 grau 2Θ), onde o dito padrão de difração de raios X de pó é feito usando a radiação de $CuK_{\alpha 1}$, caracterizada por uma pureza acima de 99 %, como medida por HPLC.

[00017] Em mais outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo a forma cristalina como descrita mais acima e a seguir.

[00018] Em mais outro aspecto, a presente invenção refere-se a um uso da forma cristalina, como descrita mais acima e a seguir, para preparar uma composição farmacêutica que é adequada para o tratamento ou a prevenção de distúrbios metabólicos, em particular de um distúrbio metabólico selecionado a partir do grupo que consiste em di-

abete melito tipo 1 e tipo 2, complicações de diabete, acidose ou cetose metabólica, hipoglicemia reativa, hiperinsulinemia, distúrbio metabólico de glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica, dislipidemias de diferentes origens, aterosclerose e doenças relacionadas, obesidade, alta pressão sanguínea, insuficiência cardíaca crônica, edema e hiperuricemia.

[00019] Os aspectos adicionais da presente invenção tornam-se aparentes para alguém versado na técnica a partir da seguinte descrição detalhada da invenção e dos exemplos.

Breve Descrição das Figuras

[00020] A Figura 1 mostra um difratograma de raios X de pó corrigido no fundo da forma cristalina do composto A.

[00021] A Figura 2 mostra a termoanálise por meio de DSC da forma cristalina do composto A.

Descrição detalhada da invenção

[00022] Esta forma cristalina do composto A pode ser identificada por meio de seus padrões característicos de difração de raios X de pó (XRPD), em particular como descrito no WO 2006/117359.

[00023] A forma cristalina é caracterizada por um padrão de difração de raios X de pó que compreende picos a 18,84, 20,36 e 25,21 graus 2Θ (±0,1 grau 2Θ), onde o dito padrão de difração de raios X de pó é feito usando a radiação de $CuK_{\alpha 1}$.

[00024] Em particular, o dito padrão de difração de raios X de pó compreende picos a 14,69, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36 e 25,21 graus 2Θ (±0,1 grau 2Θ), onde o dito padrão de difração de raios X de pó é feito usando a radiação de $CuK_{\alpha 1}$.

[00025] O dito padrão de difração de raios X de pó é ainda mais caracterizado por picos a compreende picos a 14,69, 17,95, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36, 22,71, 23,44, 24,81 e 25,21 graus 2Θ (±0,1 grau 2Θ), onde o dito padrão de difração de raios X de pó é feito usando a

radiação de $CuK_{\alpha 1}$.

[00026] Mais especificamente, a forma cristalina do composto A é caracterizada por um padrão de difração de raios X de pó, feito usando a radiação de $CuK_{\alpha 1}$, que compreende picos em graus 2Θ (±0,1 grau 2Θ), como contidos na Tabela 1 do WO 2006/117359 ou como contidos na Tabela 1 do Experimento A do presente pedido ou como mostrados na Figura 1 do WO 2006/117359 ou como mostrados na Figura 1 do presente pedido.

[00027] Além disso, a forma cristalina do composto A é caracterizada por um ponto de fusão de cerca de 151°C ± 5°C (determinado por meio de DSC; avaliado como a temperatura de início; taxa de aquecimento 10 K/min).

[00028] Os padrões de difração de raios X de pó são registrados, dentro do escopo da presente invenção, usando um difratômetro STOE - STADI P no modo de transmissão, adaptado com um detector sensível à posição (OED) e um anodo de Cu como a fonte de raios X (radiação de $CuK\alpha$, λ = 1,54056 Å, 40 kV, 40 mA).

[00029] Para permitir o erro experimental, os valores de 2Θ acima descritos devem ser considerados terem uma margem de erro de ± 0,1 grau 2Θ, em particular ± 0,05 grau 2Θ. Ou seja, quando se avalia se uma dada amostra de cristais do composto A é a forma cristalina de acordo com a invenção, um valor de 2 Θ que for experimentalmente observado para a amostra seria considerado idêntico a um valor característico descrito acima se ele incidir em ± 0,1 grau 2Θ, em particular ± 0,05 grau 2Θ do valor característico.

[00030] O ponto de fusão é determinado por DSC (Calorimetria de Varredura Diferencial) usando um DSC 821 (Mettler Toledo).

[00031] A presente invenção refere-se a um método para preparar uma forma cristalina do composto A, compreendendo as seguintes etapas:

(a) dissolver o composto A em uma mistura de pelo menos dois solventes para formar uma solução, onde o primeiro solvente é selecionado a partir do grupo de solventes que consiste em tolueno e tetraidrofurano, e o segundo solvente é selecionado a partir do grupo de solventes que consiste em metanol, etanol, 1-propanol e 2-propanol, ou o primeiro solvente é o etanol e o segundo solvente é selecionado a partir do grupo de solventes que consiste em acetato de etila, acetato de n-propila e metiletilcetona;

(b) armazenar a solução para precipitar a forma cristalina do composto A da solução;

(c) isolar a forma cristalina do composto A da solução.

[00032] O primeiro solvente é preferivelmente selecionado a partir do grupo de solventes que consiste em tolueno e tetraidrofurano.

[00033] O segundo solvente é preferivelmente selecionado a partir do grupo de solventes que consiste em metanol, etanol, 1-propanol e 2-propanol; ainda mais preferivelmente a partir do grupo de solventes que consiste em etanol, 1-propanol e 2-propanol.

[00034] De acordo com uma alternativa preferida, o primeiro solvente é o etanol e o segundo solvente é o acetato de n-propila ou o acetato de etila.

[00035] Os exemplos de misturas de pelo menos dois solventes são tolueno/metanol, tolueno/etanol, tolueno/1-propanol, tolueno/2-propanol, tetraidrofurano/metanol, tetraidrofurano/etanol, tetraidrofurano/1-propanol, tetraidrofurano/2-propanol, etanol/acetato de n-propila, etanol/acetato de etila, etanol/metiletilcetona.

[00036] Os exemplos preferidos de misturas de pelo menos dois solventes são tolueno/etanol, tolueno/1-propanol, tolueno/2-propanol, tetraidrofurano/etanol, tetraidrofurano/1-propanol, tetraidrofurano/2-propanol, etanol/ acetato de n-propila, etanol/acetato de etila.

[00037] A razão em peso do primeiro solvente para o segundo sol-

vente está preferivelmente na faixa de cerca de 1 : 10 a 10 : 1, mais preferivelmente de cerca de 1 : 5 a 5 : 1, ainda mais preferivelmente de cerca de 1 : 2 a 2 : 1, mais preferivelmente de todas cerca de 1 : 1.

[00038] Com relação aos exemplos preferidos tolueno/etanol, tolueno/1-propanol, tolueno/2-propanol, etanol/acetato de n-propila, etanol/acetato de etila, a razão em peso do primeiro solvente para o segundo solvente está preferivelmente na faixa de cerca de 1 : 5 a 5 : 1, mais preferivelmente de cerca de 1 : 2 a 2 : 1, mais preferivelmente de todas cerca de 1 : 1.

[00039] Com relação aos exemplos preferidos tetraidrofurano/etanol, tetraidrofurano/1-propanol, tetraidrofurano/2-propanol, a razão em peso do primeiro solvente para o segundo solvente está preferivelmente na faixa de cerca de 1 : 10 a 2 : 1, mais preferivelmente de cerca de 1 : 5 a 1 : 1, ainda mais preferivelmente de cerca de 1 : 4 a 1 : 2.

[00040] Na etapa (a), o composto A pode ser empregado em uma forma amorfa ou cristalina ou como uma solução, por exemplo, obtida na síntese do composto A.

[00041] De preferência, a solução obtida na etapa (a) é uma solução saturada ou quase saturada, na temperatura dada.

[00042] Os termos "saturada" ou "quase saturada" estão relacionados ao material de partida do composto A como usado na etapa (a). Por exemplo, uma solução que esteja saturada com relação ao material de partida do composto A pode estar supersaturada com relação a sua forma cristalina.

[00043] A razão em peso do composto A em relação à mistura de solventes está preferivelmente na faixa 1 : 8 a 1 : 2, mais preferivelmente 1 : 6 a 1 : 3, ainda mais preferivelmente de 1 : 5 a 1:4.

[00044] Na etapa (a), a solução pode ser aquecida até a temperatura de ebulição da solução ou até uma temperatura na faixa de cerca de 60°C a 120°C, por exemplo, cerca de 100°C. A solução obtida na

etapa (a) pode ser filtrada, por exemplo, sobre carvão vegetal.

[00045] No início da etapa (b), os cristais de semeadura do composto A são preferivelmente adicionados à solução obtida na etapa (a), opcionalmente após uma etapa de filtração. A quantidade dos cristais de semeadura em relação à quantidade total do composto A pode estar na faixa de até cerca de 5 % em peso, mais preferivelmente de cerca de 0,001 a 1 % em peso. Os cristais de semeadura podem ser obtidos, por exemplo, por um processo como descrito no WO 2006/117359. Os cristais de semeadura são preferivelmente adicionados em uma temperatura na faixa de cerca de 30°C a 80°C, mais preferivelmente cerca de 60 a 75°C. Alternativamente, a cristalização pode ser induzida por métodos como conhecidos na técnica, por exemplo, por raspagem ou esfregadura.

[00046] Na etapa (b), a temperatura é preferivelmente diminuída para obter um alto rendimento da forma cristalina precipitada do composto A. A temperatura pode ser diminuída continuamente ou por meio de uma rampa de esfriamento predefinida. Um exemplo de uma rampa de esfriamento está dentro de cerca de 30 min para 60±5°C, então dentro de cerca de 90 min para 50±5°C, então dentro de cerca de 60 min para 40±5°C, então dentro de cerca de 60 min para 25±5°C. Uma temperatura final preferida no fim da etapa (b) está na faixa de cerca de -10°C a 40°C, mais preferivelmente de cerca de 0°C a 35°C, mais preferivelmente ainda de cerca de 10°C a 30°C.

[00047] A duração da etapa (b) pode estar na faixa de cerca de 30 min até 48 horas, preferivelmente de cerca de 3 até 6 horas.

[00048] A etapa (b) pode ser realizada com ou sem agitação. Conforme conhecido para alguém versado na técnica, pelo período de tempo e pela diferença de temperatura na etapa (b), o tamanho, o formato e a qualidade dos cristais obtidos podem ser variados.

[00049] Na etapa (c), os cristais obtidos são isolados, por exemplo,

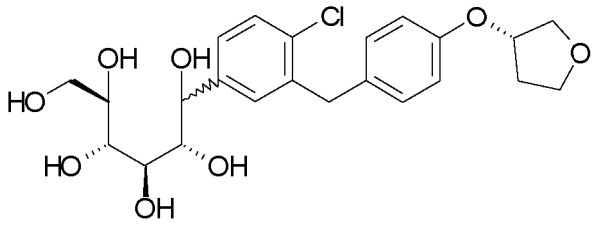
por meio de centrifugação ou filtração. Os cristais obtidos são preferivelmente lavados com um solvente ou uma mistura de solventes, onde o solvente é preferivelmente selecionado a partir do grupo que consiste em metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol ou éter terc.-butilmetílico. O solvente mais preferido é o etanol. De preferência, o(s) solvente(s) restante(s) é(são) vantajosamente removido(s) dos cristais em uma etapa de secagem, preferivelmente em uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a 100°C, por exemplo, de cerca de 50°C a 80°C. A temperatura, a pressão e a duração desta etapa de secagem podem ser escolhidas para diminuir o teor de um ou mais solventes abaixo de um dado valor. Por exemplo, o teor de tolueno na forma cristalina pode ser escolhido para ser igual ou estar abaixo de 890 ppm, preferivelmente abaixo de 500 ppm, ainda mais preferivelmente abaixo de 300 ppm. O teor de etanol na forma cristalina pode ser escolhido para ser igual ou estar abaixo de 5000 ppm, preferivelmente abaixo de 2000 ppm, ainda mais preferivelmente abaixo de 1000 ppm.

[00050] O composto A pode ser sintetizado por métodos conforme específica e/ou geralmente descritos ou citados no pedido internacional WO 2005/092877. Além disso, as propriedades biológicas do composto A podem ser investigadas conforme está descrito no pedido internacional WO 2005/092877, o qual, em sua totalidade, é incorporado neste documento por referência.

[00051] A forma cristalina de acordo com a invenção é preferivelmente empregada como substância ativa de fármaco na forma substancialmente pura, ou seja, essencialmente livre de outras formas cristalinas do composto A. No entanto, a invenção também inclui a forma cristalina como definida neste documento em mistura com outra forma, ou formas, cristalina. Se a substância ativa de fármaco for uma mistura de formas cristalinas, prefere-se que a substância compreenda pelo menos 50% da forma cristalina como descrita neste documento.

[00052] De acordo com outro aspecto da presente invenção, a forma cristalina do composto A tendo um padrão de difração de raios X de pó que compreende picos a 18,84, 20,36 e 25,21 graus 2Θ (±0,1 grau 2Θ), onde o dito padrão de difração de raios X de pó é feito usando a radiação de $CuK_{\alpha 1}$, é caracterizada por uma pureza acima de 99 %, como medida por HPLC. De preferência, a pureza é acima de 99,5 %, ainda mais preferivelmente acima de 99,7 %, mais preferivelmente ainda acima de 99,8 %.

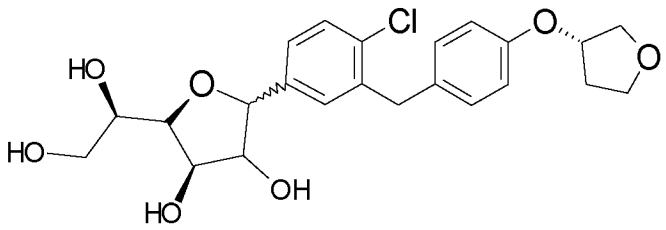
[00053] Em uma modalidade preferida, a forma cristalina, como definida mais acima, é caracterizada por um teor do composto da fórmula IMP.1



IMP.1

igual ou abaixo de 1,00 %, como medido por HPLC. De preferência, o teor do composto da fórmula IMP.1 é igual ou abaixo de 0,15 %, ainda mais preferivelmente igual ou abaixo de 0,05 %, como medido por HPLC.

[00054] Em outra modalidade preferida, a forma cristalina, como definida mais acima, é caracterizada por um teor do composto da fórmula IMP.2



IMP.2

igual ou abaixo de 0,15 %, como medido por HPLC. De preferência, o teor do composto da fórmula IMP.2 é igual ou abaixo de 0,05 %, como medido por HPLC.

[00055] De acordo com uma modalidade mais preferida, a forma

cristalina é caracterizada por um teor dos compostos das fórmulas IMP.1 e IMP.2 como definido acima.

[00056] A pureza e a impureza mencionadas mais acima e a seguir podem ser determinadas com métodos conhecidos para alguém versado na técnica. De preferência, a pureza e a impureza são medidas por meio de HPLC. A pureza é preferivelmente determinada como 100% menos a soma de todas as impurezas quantificadas.

[00057] De preferência, o dispositivo de HPLC é equipado com uma coluna de C18, em particular uma coluna com um acondicionamento de C18 microparticulado, usado para HPLC de fase reversa, por exemplo, preparada ligando-se quimicamente uma fase estacionária C18 estericamente protegida (por exemplo, di-isobutil n-octadecilsilano) a microesferas de sílica porosas (por exemplo, com um tamanho de poro de cerca de 80 Å). As dimensões vantajosas da coluna e das microesferas são coluna de 4,6 mm (dimensão interna) x 50 mm e 1,8 μm. Prefere-se uma detecção de UV, por exemplo, a 224 nm.

[00058] Os parâmetros típicos para tal HPLC são:

Dispositivo: HPLC com detecção de UV

Coluna: C18, 1,8 µm, 50*4,6 mm

Temperatura da coluna: 20°C

Gradiente:	tempo (min)	eluente A (%)	eluente B (%)
	0	100	0
	1	70	30
	4	70	30
	8	5	95
	12	5	95

Vazão: 1,5 mL/min

Tempo de análise: 12 min

Tempo de equilíbrio: 4 min

Volume de injeção: 8 µl

Detecção: 224 nm

Os eluentes preferidos são:

Eluente A: água + 0,1% de ácido trifluoracético

Eluente B: acetonitrila + 0,1% de ácido trifluoracético

[00059] Um solvente preferido para as amostras ou como solução em branco é uma mistura a 50/50 (v/v) de acetonitrila/água. De preferência, todos os solventes, incluindo a água, são grau HPLC.

[00060] Em vista de sua capacidade de inibir a atividade do SGLT, a forma cristalina de acordo com a invenção é adequada para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento e/ou o tratamento preventivo de todas estas condições ou doenças que possam ser afetadas pela inibição da atividade do SGLT, particularmente da atividade do SGLT-2. Portanto, a forma cristalina é particularmente adequada para a preparação de composições farmacêuticas para a prevenção ou o tratamento de doenças, particularmente distúrbios metabólicos, ou condições, tais como diabete melito tipo 1 e tipo 2, complicações de diabete (tais como, por exemplo, retinopatia, nefropatia ou neuropatias, pé diabético, úlceras, macroangiopatias), acidose ou cetose metabólica, hipoglicemia reativa, hiperinsulinemia, distúrbio metabólico de glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica, dislipidemias de diferentes origens, aterosclerose e doenças relacionadas, obesidade, alta pressão sanguínea, insuficiência cardíaca crônica, edema e hiperuricemia. A forma cristalina é também adequada para a preparação de composições farmacêuticas para prevenir a degeneração de células beta, tal como, por exemplo, a apoptose ou a necrose das células beta pancreáticas. A forma cristalina é também adequada para a preparação de composições farmacêuticas para melhorar ou restabelecer a funcionalidade das células pancreáticas, e também de aumentar o número e o tamanho de células beta pancreáticas. A forma cristalina de acordo com a invenção pode também ser usada para a

preparação de composições farmacêuticas úteis como diuréticos ou anti-hipertensivos, e adequadas para a prevenção e o tratamento de insuficiência renal aguda.

[00061] Pela administração da forma cristalina de acordo com esta invenção, um acúmulo anormal de gordura no fígado pode ser reduzido ou inibido. Portanto, de acordo com outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um método para prevenir, diminuir, retardar ou tratar doenças ou condições atribuídas a um acúmulo anormal de gordura no fígado em um paciente que necessita dele, caracterizado pelo fato de que se administra uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção. As doenças ou as condições que são atribuídas a um acúmulo anormal de gordura no fígado são particularmente selecionadas a partir do grupo que consiste em fígado gorduroso geral, fígado gorduroso não alcoólico (NAFL), esteatoepatite não alcoólica (NASH), fígado gorduroso induzido por hiperalimentação, fígado gorduroso diabético, fígado gorduroso alcoólico induzido ou fígado gorduroso tóxico.

[00062] Em particular, a forma cristalina de acordo com a invenção é adequada para a preparação de composições farmacêuticas para a prevenção ou o tratamento de diabete, particularmente a diabete melito tipo 1 e tipo 2, e/ou complicações diabéticas.

[00063] Além disso, a forma cristalina de acordo com a invenção é particularmente adequada para a prevenção ou o tratamento de sobrepeso, obesidade (incluindo a obesidade de classe I, classe II e/ou classe III), obesidade visceral e/ou obesidade abdominal.

[00064] A dosagem requerida para obter a atividade correspondente para o tratamento ou a prevenção normalmente depende do paciente, da natureza e gravidade da doença ou condição e do método e frequência de administração e é para o médico do paciente decidir. Convenientemente, a dosagem pode ser de 1 a 100 mg por rota oral, em

cada caso administrada 1 a 4 vezes ao dia. Para este propósito, as composições farmacêuticas de acordo com esta invenção preferivelmente compreendem a forma cristalina juntamente com um ou mais veículos e/ou diluentes inertes convencionais. Tais composições farmacêuticas podem ser formuladas como preparações galênicas convencionais, tais como comprimidos simples ou revestidos, cápsulas, pós, suspensões ou supositórios.

[00065] O exemplo de síntese a seguir serve para ilustrar um método de preparar o composto A e a sua forma cristalina. Ele é para ser considerado somente como um método possível, descrito como exemplo, sem restringir a invenção aos seus conteúdos.

Determinação da pureza ou da impureza por meio de HPLC:

[00066] Este método é usado para a determinação de impurezas orgânicas no composto A. A quantificação é realizada por meio de soluções padrões externas. Os reagentes (acetonitrila, água, ácido trifluoracético (TFA)) são usados no grau HPLC. O termo "composto A_{xx}" significa a forma cristalina do composto A, como obtida com um método de acordo com esta invenção.

Fase Móvel

Eluente A: água + 0,1% de TFA

Eluente B: acetonitrila + 0,1% de TFA

Soluções

Solvente: acetonitrila/água (50/50 (v/v))

Solução em branco: solvente

Solução 1

[00067] Prepara-se uma solução com uma concentração de 0,5 mg/ml do composto IMP.2; por exemplo, 25 mg da substância são pesados, dissolvidos em 2 mL de metanol e diluídos com solvente até um volume total de 50 mL.

Solução de adequabilidade ao sistema (SST)

[00068] Prepara-se uma solução com uma concentração de 0,5 mg/ml do composto A_{xx}, contendo aprox. 0,5% de IMP.2; por exemplo, 25 mg do composto A_{xx} são pesados, dissolvidos em 2 mL de metanol (por meio de ultrassom) e, após adição de 250 μL de solução 1, diluídos com solvente até um volume total de 50 mL. Opcional, pode ser adicionado aprox. 0,5% das impurezas possíveis a seguir: IMP.1

Limite de registro (0,05%)

[00069] Prepara-se uma solução com 0,05% da concentração nominal. Portanto, 50 μl de uma solução de base são diluídos com solvente até um volume total de 100 mL.

Soluções de Amostra

[00070] Prepara-se uma solução da substância a ser analisada com uma concentração de 0,8 mg/mL. Portanto, por exemplo, 40 mg da substância são pesados, dissolvidos em 2 mL de metanol e diluídos com solvente até um volume total de 50 mL. Esta solução é preparada duas vezes.

Soluções de Base

[00071] Prepara-se uma solução do composto A_{xx} com uma concentração de 0,8 mg/mL. Portanto, por exemplo, 40 mg da substância são pesados, dissolvidos com 2 mL de metanol e diluídos com solvente até um volume total de 50 mL. Esta solução é preparada duas vezes.

Soluções de Referência (0,5%)

[00072] Prepara-se uma solução de composto A_{xx} com uma concentração de 4 μg/ml em comparação com a amostra pesada nominal. Portanto, por exemplo, 250 μl da solução de base são diluídos com 50 mL. Esta solução é preparada duas vezes (uma vez a partir de cada solução de base).

Parâmetros Cromatográficos:

Dispositivo: HPLC com detecção de UV

Coluna: Zorbax SB-C18, 1,8 µm, 50*4,6 mm, (fabricante: Agilent)

Temperatura da coluna: 20°C

Gradiente:	tempo (min)	eluente A (%)	eluente B (%)
	0	100	0
	1	70	30
	4	70	30
	8	5	95
	12	5	95

Vazão: 1,5 mL/min

Tempo de análise: 12 min

Tempo de equilíbrio: 4 min

Volume de injeção: 8 µl

Detecção: 224 nm

Injeções:

Soluções	Injeções
Solução em branco	n ≥1
Limite de registro	1
Solução de referência 1	2
Solução de referência 2	2
SST	1
Solução às cegas	n ≥1
Amostra 1, Solução 1	2
Amostra 1, Solução 2	2
Amostra 2, Solução 1	2
Amostra 2, Solução 2	2
Amostras adicionais	2 cada
SST	1

Tempos de Retenção Típicos:

[00073] A ordem de eluição dos picos no cromatograma da solução de SST deve corresponder a um cromatograma de exemplo. A designação do pico é realizada com um cromatograma de exemplo ou por meio dos tempos de retenção relativos (TRRs).

Substância	TR (aprox. min)	TRR
IMP.1	3,35	0,84
Composto A_{XX}	3,97	1,00
IMP.2 Isômero 1	4,97	1,25
IMP.2 Isômero 2	5,19	1,31

Avaliação

O cálculo do teor das impurezas é realizado de acordo com a seguinte fórmula.

$$\%\ \text{de Impureza} = \frac{\frac{PF_{\text{Amostra}} * V_{\text{Amostra}}}{EW_{\text{Amostra}}} * \frac{EW_{\text{Solução de Base}}}{PF_{0,5\%\ \text{Comparação}}} * \text{Potência}_{\text{Substância de Referência}}}{*V_{\text{Solução de Base}} * VF} * 100$$

PF_X: Áreas dos picos

EW_X: pesagem

Vx: volume até o qual a diluição é realizada

VF: fator de diluição

Potência: potência conhecida em % da substância de referência de composto A_{xx}

[00074] A pureza de uma amostra do composto A é calculada como 100% menos a soma de todas as impurezas quantificadas.

Preparação do composto A:

[00075] O termo "temperatura ambiente" significa uma temperatura de cerca de 20°C.

GC cromatografia gasosa

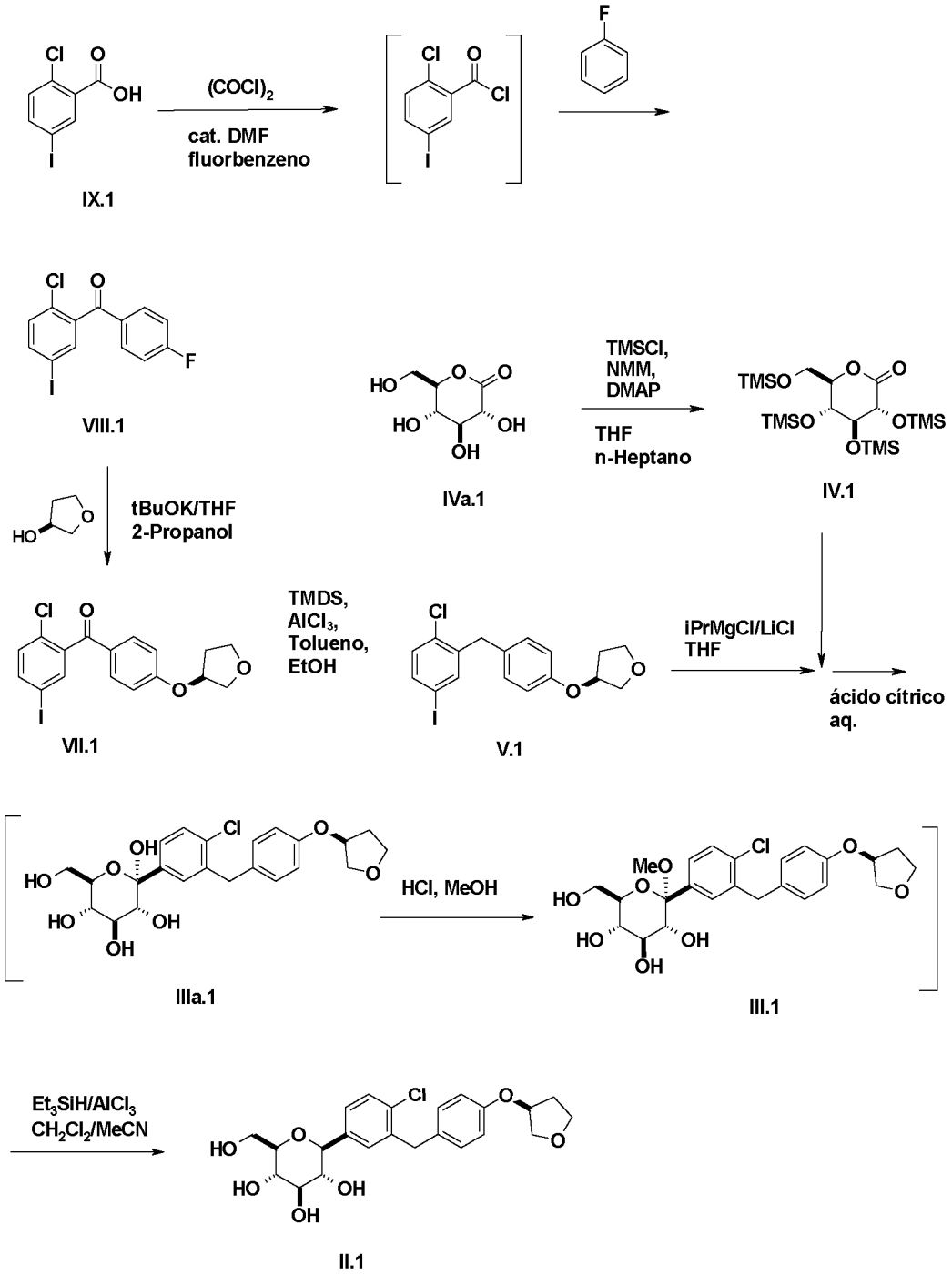
h horas

i-Pr iso-propila

Me metila

min minuto(s)

THF tetraidrofurano



Exemplo 1: Síntese do fluoreto VIII.1

[00076] O cloreto de oxalila (176 kg; 1386 moles; 1,14 eq) é adicionado a uma mistura de ácido 2-cloro-5-iodo benzoico (343 kg; 1214 moles) (composto IX.1), fluorbenzeno (858 kg) e N,N-dimetilformamida (2 kg), dentro de 3 horas, em uma temperatura na faixa de cerca de 25 a 30°C (formação de gás). Após o término da adição, a mistura de reação é agitada por 2 horas adicionais, em uma temperatura de cerca

de 25 a 30°C. O solvente (291 kg) é destilado em uma temperatura entre 40 e 45°C (p = 20 kPa (200 mbar)). Então, a solução de reação (911 kg) é adicionada ao cloreto de alumínio $AlCl_3$ (181 kg) e ao fluorbenzeno (192 kg), em uma temperatura entre cerca de 25 e 30°C, dentro de 2 horas. A solução de reação é agitada na mesma temperatura por cerca de uma hora adicional. Então, a mistura de reação é adicionada a uma quantidade de 570 kg de água, dentro de cerca de 2 horas, em uma temperatura entre cerca de 20 e 30°C, e agitada por uma hora adicional. Após a separação de fases, a fase orgânica (1200 kg) é separada em duas metades (600 kg cada). A partir da primeira metade da fase orgânica, o solvente (172 kg) é destilado em uma temperatura de cerca de 40 a 50°C (p = 20 kPa (200 mbar)). Então, o 2-propanol (640 kg) é adicionado. A solução é aquecida até cerca de 50°C e então filtrada através de um cartucho de carvão vegetal (filtração clara). O cartucho pode ser trocado durante a filtração e lavado com uma mistura de fluorbenzeno/2-propanol (1:4; 40 kg) após a filtração. O solvente (721 kg) é destilado em uma temperatura de cerca de 40 a 50°C e p = 20 kPa (200 mbar). Então, o 2-propanol (240 kg) é adicionado em uma temperatura na faixa entre cerca de 40 a 50°C. Se o teor de fluorbenzeno for maior do que 1%, como determinado por meio de GC, outros 140 kg de solvente são destilados e o 2-propanol (140 kg) é adicionado. Então, a solução é esfriada de cerca de 50°C até 40°C, dentro de uma hora, e os cristais de semeadura (50 g) são adicionados. A solução é adicionalmente esfriada de cerca de 40°C para 20°C, dentro de 2 horas. A água (450 kg) é adicionada em torno de 20°C, dentro de 1 hora, e a suspensão é agitada em torno de 20°C por uma hora adicional, antes da suspensão ser filtrada. A torta de filtro é lavada com 2-propanol/água (1:1; 800 kg). O produto é seco até que um nível de água de <0,06% p/p seja obtido. A segunda metade da fase orgânica é processada identicamente. Obtém-se um total de

410 kg (rendimento de 94%) de produto, o qual tem um aspecto cristalino branco a não totalmente branco. A identidade do produto é determinada por meio de espectrometria de infravermelho.

Exemplo 2: Síntese da cetona VII.1

[00077] A uma solução do fluoreto VIII.1 (208 kg), tetraidrofurano (407 kg) e (S)-3-hidroxitetraidrofurano (56 kg) é adicionada a solução de *terc*-butanolato de potássio (20%), em tetraidrofurano (388 kg), dentro de 3 h, em temperatura de 16 a 25°C. Após o término da adição, a mistura é agitada por 60 min, em temperatura de 20°C. Então, a conversão é determinada por meio de análise por HPLC. A água (355 kg) é adicionada dentro de 20 min, em uma temperatura de 21°C (resfriamento aquoso repentino). A mistura de reação é agitada por 30 min (temperatura: 20°C). O agitador é desligado e a mistura é deixada em repouso por 60 min (temperatura: 20°C). As fases são separadas e o solvente é destilado da fase orgânica na temperatura de 19 a 45°C, sob pressão reduzida. O 2-propanol (703 kg) é adicionado ao resíduo, na temperatura de 40 a 46°C, e o solvente é destilado na temperatura de 41 a 50°C, sob pressão reduzida. O 2-propanol (162 kg) é adicionado ao resíduo, na temperatura de 47°C, e o solvente é destilado na temperatura de 40 a 47°C, sob pressão reduzida. Então, a mistura é esfriada para 0°C dentro de 1 h e 55 min. O produto é coletado sobre uma centrífuga, lavado com uma mistura de 2-propanol (158 kg) e subsequentemente com éter *terc.*-butilmetílico (88 kg) e seco a 19 a 43°C, sob pressão reduzida. 227 kg (91,8%) de produto são obtidos como um sólido incolor. A identidade do produto é determinada por meio de espectrometria de infravermelho.

Exemplo 3: Síntese do iodeto V.1

[00078] A uma solução de cetona VII.1 (217,4 kg) e cloreto de alumínio ($AlCl_3$; 81,5 kg) em tolueno (366,8 kg) é adicionado o 1,1,3,3-tetrametildissiloxano (TMDS, 82,5 kg) dentro de 1 h e 30 min (tempera-

tura: 18-26°C). Após o término da adição, a mistura é agitada por 1 h adicional, em uma temperatura de 24°C. Então, a conversão é determinada por meio de análise por HPLC. Subsequentemente, a mistura de reação é tratada com acetona (15,0 kg), agitada por 1 h e 5 min, na temperatura de 27°C, e o teor de TMDS residual é analisado por meio de GC. Então, uma mistura de água (573 kg) e HCl concentrado (34 kg) é adicionada à mistura de reação, em uma temperatura de 20 a 51°C (resfriamento repentino aquoso). A mistura de reação é agitada por 30 min (temperatura: 51°C). O agitador é desligado e a mistura é deixada em repouso por 20 min (temperatura: 52°C). As fases são separadas e o solvente é destilado da fase orgânica na temperatura de 53-73°C, sob pressão reduzida. O tolueno (52,8 kg) e o etanol (435,7 kg) são adicionados ao resíduo, na temperatura de 61 a 70°C. A mistura de reação é esfriada para uma temperatura de 36°C e os cristais de semeadura (0,25 kg) são adicionados. A agitação é continuada nesta temperatura por 35 min. Então, a mistura é esfriada para 0 a 5°C e agitada por 30 min adicionais. O produto é coletado sobre uma centrífuga, lavado com etanol (157 kg) e seco a 15 a 37°C, sob pressão reduzida. 181 kg (82,6%) do produto são obtidos como um sólido incolor. A identidade do produto é determinada por meio do tempo de retenção da HPLC.

Exemplo 4: Síntese da lactona IV.1

[00079] Uma suspensão da D-(+)-ácido glicônico-delta-lactona IVa.1 (42,0 kg), tetraidrofurano (277,2 kg), 4-metilmorfolina (NMM; 152,4 kg) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 1,44 kg) é tratada com clorotrimetilsilano (TMSCl; 130,8 kg), dentro de 50 min, a 13 a 19°C. Após o término da adição, a agitação é continuada por 1 h e 30 min, a 20 a 22°C, e a conversão é determinada por meio de análise por HPLC. Então, o n-heptano (216,4 kg) é adicionado e a mistura é esfriada para 5°C. A água (143 kg) é adicionada a 3 a 5°C, dentro de 15 min. Após o

término da adição, a mistura é aquecida para 15°C e agitada por 15 min. O agitador é desligado e a mistura é deixada em repouso por 15 min. Então, as fases são separadas e a camada orgânica é lavada em sucessão duas vezes com água (143 kg cada). Então, o solvente é destilado a 38°C, sob pressão reduzida, e o n-heptano (130 kg) é adicionado ao resíduo. A solução resultante é filtrada e o filtro é enxaguado com n-heptano (63 kg) (a solução do filtro e a solução de produto são combinadas). Então, o solvente é destilado a 39 a 40°C, sob pressão reduzida. O teor de água do resíduo é determinado por meio de análise de Karl-Fischer (resultado: 0,0%). 112,4 kg do produto são obtidos como um óleo (contendo n-heptano residual, o que explica o rendimento de >100%). A identidade do produto é determinada por meio de espectrometria de infravermelho.

Exemplo 5a: Síntese do glicosídeo II.1

[00080] A uma solução do iodeto V.1 (267 kg) em tetraidrofurano (429 kg) é adicionada a solução de Turbogrignard (solução de cloreto de isopropilmagnésio/cloreto de lítio, 14% em peso de iPrMgCl em THF, razão molar de LiCl : iPrMgCl = 0,9 - 1,1 mol/mol) (472 kg) na temperatura de -21 a -15°C, dentro de 1 h e 50 min. No término da adição, a conversão é determinada por meio de análise por HPLC. A reação é considerada como completada quando a área do pico correspondendo ao iodeto V.1 for menor do que 5,0% da área total de ambos os picos, iodeto V.1 e o composto de desiodo correspondente de iodeto V.1. Se a reação não estiver completada, a solução de Turbogrignard adicional é adicionada até o critério ser atendido. Neste caso particular, o resultado é 3,45%. Então, a lactoa IV.1 (320 kg) é adicionada na temperatura de -25 a -18°C, dentro de 1 h e 25 min. A mistura resultante é agitada por 1 h e 30 min mais, a -13 a -18°C. No término da adição, a conversão é determinada por meio de análise por HPLC (para informação). No término, uma solução de ácido cítrico em água (938 L; con-

centração: 10% em peso) é adicionada à mistura de reação de um volume de cerca de 2500 L, a -13 a 19°C, dentro de 1 h e 25 min. O solvente é parcialmente destilado da mistura de reação (volume residual: 1816-1905 L), a 20 a 30°C, sob pressão reduzida, e o 2-metiltetraidrofurano (532 kg) é adicionado. Então, o agitador é desligado e as fases são separadas a 29°C. Após a separação de fases, o valor do pH da fase orgânica é medido com um eletrodo de pH (Mettler Toledo MT HA 405 DPA SC) ou alternativamente com o papel indicador de pH (tal como pH-Fix 0-14, Macherey e Nagel). O valor do pH medido é 2 a 3. Então, o solvente é destilado da fase orgânica a 30 a 33°C, sob pressão reduzida, e o metanol (1202 kg) é adicionado, seguido pela adição de uma solução de HCl a 1,25 N em metanol (75 kg), a 20°C (pH = 0). A conversão total no acetato III.1 é obtida por destilação subsequente a 20 a 32°C, sob pressão reduzida, e adição de metanol (409 kg).

[00081] O término da reação é obtido quando dois critérios forem satisfeitos:

1) A razão da soma da área de HPLC da forma alfa + forma beta do intermediário III.1 em relação à área do intermediário IIIa.1 for maior ou igual a 96,0%: 4,0%.

2) A razão da área de HPLC da forma alfa do intermediário III.1 para a forma beta de III.1 for maior ou igual a 97,0% para 3,0%.

[00082] Neste caso particular, ambos os critérios são atendidos. A trietilamina (14 kg) é adicionada (pH = 7,4) e o solvente é destilado sob pressão reduzida, a acetonitrila (835 kg) é adicionada e adicionalmente destilada sob pressão reduzida. Este procedimento é repetido (adição de acetonitrila: 694 kg) e o cloreto de metileno (640 kg) é adicionado à mistura resultante para produzir uma mistura do acetato III.1 em acetonitrila e cloreto de metileno. O teor de água da mistura é determinado por meio de titulação de Karl Fischer (resultado: 0,27%). A

mistura de reação é então adicionada dentro de 1 h e 40 min, a 10 a 19°C, a uma mistura pré-formada de $AlCl_3$ (176 kg), cloreto de metileno (474 kg), acetonitrila (340 kg), e trietilsilano (205 kg). A mistura resultante é agitada a 18 a 20°C por 70 min. Após o término da reação, a água (1263 L) é adicionada a 20 a 30°C, dentro de 1 h e 30 min, e a mistura é parcialmente destilada a 30 a 53°C, sob pressão atmosférica, e as fases são separadas. O tolueno (698 kg) é adicionado à fase orgânica e o solvente é destilado sob pressão reduzida, a 22 a 33°C. O produto é então cristalizado por adição de cristais de semeadura (0,5 kg), a 31°C, e a água (267 kg) adicionada após esfriamento para 20°C. A mistura de reação é esfriada para 5°C dentro de 55 min e agitada a 3 a 5°C por 12 h. Finalmente, o produto é coletado sobre uma centrífuga como um sólido cristalino, incolor, lavado com tolueno (348 kg) e seco a 22 a 58°C. 211 kg (73%) do produto são obtidos. A identidade do produto é determinada por meio do tempo de retenção da HPLC.

Exemplo 5b: Síntese do glicosídeo II.1

[00083] A uma solução do iodeto V.1 (30 g), em tetraidrofurano (55 mL), é adicionada a solução de Turbogrignard (solução de cloreto de isopropilmagnésio/cloreto de lítio, 14% em peso de iPrMgCl em THF, razão molar de LiCl : iPrMgCl = 0,9 - 1,1 mol/mol) (53 g), na temperatura de -14 a -13°C, dentro de 35 min. No término da adição, a conversão é determinada por meio de análise por HPLC. A reação é considerada como completada quando a área do pico correspondendo ao iodeto V.1 for menor do que 5,0% da área total de ambos os picos, iodeto V.1 e o composto de desiodo correspondente de iodeto V.1 Se a reação não estiver completada, a solução de Turbogrignard adicional é adicionada até o critério ser atendido. Neste caso particular, o resultado é 0,35%. Então, a lactona IV.1 (36 g) é adicionada, na temperatura de -15 a -6°C, dentro de 15 min. A mistura resultante é agitada por mais 1 h, a -6 a -7°C. No término, a conversão é determinada por meio

de análise por HPLC (para informação). No término, uma solução de ácido cítrico em água (105 mL; concentração: 10 % em peso) é adicionada à mistura de reação, a -15 a 10°C, dentro de 30 min.

[00084] O solvente é parcialmente destilado da mistura de reação (volume residual: 200 mL), a 20 a 35°C, sob pressão reduzida, e o 2-metiltetraidrofurano (71 mL) é adicionado. Então, a mistura é agitada por 25 min, a 30°C. Então, o agitador é desligado e as fases são separadas a 30°C. Após a separação de fases, o valor do pH da fase orgânica é medido com um eletrodo de pH (Mettler Toledo MT HA 405 DPA SC) ou alternativamente com o papel indicador de pH (tal como pH-Fix 0-14, Macherey e Nagel). O valor do pH medido é 3. Então, o solvente é destilado da fase orgânica a 35°C, sob pressão reduzida, e o metanol (126 mL) é adicionado, seguido pela adição de uma solução de HCl a 1,25 N em metanol (10,1 mL), a 25°C (pH = 1-2). A conversão total no acetato III.1 é obtida por destilação subsequente a 35°C, sob pressão reduzida, e adição de metanol (47 mL).

[00085] O término da reação é obtido quando dois critérios forem satisfeitos:

1) A razão da soma da área de HPLC da forma alfa + forma beta do intermediário III.1 em relação à área do intermediário IIIa.1 for maior ou igual a 96,0% : 4,0%. Neste caso particular, a razão é 99,6% : 0,43%.

2) A razão da área de HPLC da forma alfa do intermediário III.1 para a forma beta de III.1 for maior ou igual a 97,0% para 3,0%. Neste caso particular, a razão é 98,7% : 1,3%.

[00086] A trietilamina (2,1 mL) é adicionada (pH = 9) e o solvente é destilado a 35°C, sob pressão reduzida, a acetonitrila (120 mL) é adicionada e adicionalmente destilada sob pressão reduzida, a 30 a 35°C. Este procedimento é repetido (adição de acetonitrila: 102 mL) e o cloreto de metileno (55 mL) é adicionado à mistura resultante para produ-

zir uma mistura do acetato III.1 em acetonitrila e cloreto de metileno. O teor de água da mistura é determinado por meio de titulação de Karl Fischer (resultado: 0,04%). A mistura de reação é então adicionada dentro de 1 h e 5 min, a 20°C, a uma mistura pré-formada de $AlCl_3$ (19,8 g), cloreto de metileno (49 mL), acetonitrila (51 mL), e trietilsilano (23 g). A mistura resultante é agitada a 20 a 30°C por 60 min. Após o término da reação, a água (156 mL) é adicionada a 20°C, dentro de 25 min, e a mistura é parcialmente destilada a 55°C, sob pressão atmosférica, e as fases são separadas a 33°C. A mistura é aquecida para 43°C e o tolueno (90 mL) é adicionado e o solvente é destilado sob pressão reduzida, a 41 a 43°C. Então, a acetonitrila (10 mL) é adicionada a 41°C e a porcentagem de acetonitrila é determinada por meio de medição por GC. Neste caso particular, a porcentagem de acetonitrila é 27% em peso. O produto é então cristalizado por adição de cristais de semeadura (0,1 g), a 44°C e a mistura é adicionalmente agitada a 44°C por 15 min. A mistura é então esfriada para 20°C dentro de 60 min e a água (142 mL) é adicionada a 20°C, dentro de 30 min. A mistura de reação é esfriada para 0 a 5°C dentro de 60 min e agitada a 3°C por 16 h. Finalmente, o produto é coletado sobre um filtro como um sólido cristalino, incolor, lavado com tolueno (80 mL) e seco a 20 a 70°C. 20,4 g (62,6%) do produto são obtidos. A identidade do produto é determinada por meio do tempo de retenção da HPLC.

Preparação da forma cristalina:

Experimento A:

[00087] Uma solução do composto A (79,0 kg) em uma mistura de tolueno (186,6 kg) e etanol (187,2 kg) é aquecida para o refluxo até a dissolução completa e filtrada (filtração a quente). O filtro é lavado com tolueno (19,6 kg) e a solução de lavagem é combinada com a solução de produto. A solução de produto é então esfriada para 66°C e os cristais de semeadura (0,1 kg) são adicionados. A solução de produto é

então esfriada para 22°C usando uma rampa de esfriamento definida: dentro de 30 min para 57°C, então dentro de 90 min para 50°C, então dentro de 60 min para 41°C, então dentro de 60 min para 22°C. Então, a suspensão é adicionalmente agitada a 21°C por 1 h, coletada sobre uma centrífuga e lavada com etanol (124,8 kg) e secada em torno de 70°C. 65,5 kg (82,95) do produto são obtidos como cristais brancos com uma pureza por HPLC de 99,9%.

[00088] Por meio de calorimetria de varredura diferencial (DSC), como descrita mais acima, determina-se um ponto de fusão de 151°C (Figura 2).

[00089] Por meio de difração de raios X de pó, como descrita mais acima, usando a radiação de $CuK_{\alpha 1}$, caracteriza-se a forma cristalina e obtém-se um padrão como mostrado na Figura 1. A intensidade mostrada na Figura 1 é dada em unidades de cps (contagens por segundo) e está corrigida no fundo.

[00090] Além disso, a forma cristalina é caracterizada pelos seguintes parâmetros de estrutura: simetria ortorrômbica, grupo espacial $P2_12_12_1$ com os parâmetros de célula, a=5,70(1) Å, b=9,25(2) Å, c=39,83(1) Å, e o volume de célula =2101(1) Å3, que podem ser obtidos por indexação do diagrama de pó de raios X a ser medido na temperatura ambiente, usando radiação de $CuK_{\alpha 1}$, que compreende picos nos graus 2Θ (±0,1 grau 2Θ) como contidos na Tabela 1. Na Tabela 1 acima mencionada, os valores "2Θ [°]" significam o ângulo de difração em graus e os valores "d [Å]" significam as distâncias especificadas em Å entre os planos das estruturas. Ademais, os índices h, k, l são proporcionados e a diferença entre os valores de d experimentais e os calculados em Å.

Tabela 1: Padrão de difração de raios X de pó indexado* da forma cristalina (somente estão listados os picos até 30° em 2 Θ):

2 Θ [°]	valor de d [Å]	Intensidade I/I_0 [%]	Indexação			$d_{exp-calc}$ [Å]
			h	k	l	
4,43	19,93	10	0	0	2	-0,003
8,86	9,97	3	0	0	4	-0,010
9,82	9,00	3	0	1	1	0,014
11,63	7,60	2	0	1	3	-0,020
13,32	6,64	22	0	0	6	-0,001
14,66	6,04	36	0	1	5	-0,005
15,69	5,64	50	1	0	1	-0,001
16,16	5,48	16	1	0	2	-0,006
17,92	4,95	71	1	0	4	-0,001
18,30	4,84	24	0	1	7	0,011
18,40	4,82	26	1	1	1	-0,002
18,81	4,71	100	1	1	2	0,000
19,13	4,64	67	1	0	5	0,000
19,46	4,56	31	1	1	3	-0,002
20,34	4,36	67	1	1	4	-0,005
20,52	4,33	25	1	0	6	-0,003
21,15	4,20	7	0	2	4	-0,006
21,43	4,14	13	1	1	5	0,003
22,06	4,03	35	1	0	7	0,002
22,68	3,92	30	1	1	6	0,001
23,42	3,80	20	0	2	6	0,006
23,71	3,75	8	1	0	8	0,003
24,08	3,69	5	1	1	7	0,003
24,31	3,66	9	0	1	10	0,007
24,77	3,59	14	1	2	0	0,007
25,18	3,53	30	1	2	2	0,004
25,62	3,47	29	1	1	8	0,007
26,36	3,38	3	1	2	4	0,003
26,84	3,32	16	0	0	12	0,003
27,24	3,27	16	1	1	9	-0,010
27,87	3,20	2	0	2	9	0,001
28,22	3,16	2	1	2	6	-0,002
28,98	3,08	5	1	1	10	0,001
29,39	3,04	15	1	2	7	0,010
29,55	3,02	3	0	2	10	-0,016

*Para a indexação, os parâmetros de estrutura a partir da análise de

cristal individual são usados como valores de partida.

Parâmetros de célula refinados a partir do padrão de XRPD:

todos os picos (35) até 30° Θ indexados

simetria: ortorrômbica

grupo espacial: $P2_12_12_1$

a = 5,70(1) Å

b = 9,25(2) Å

c = 39,83(1) Å

$\alpha = \beta = \gamma = 90°$

V = 2101(1) $Å^3$

Número de mérito: 118

Experimento B:

[00091] No experimento a seguir, investiga-se como o método de acordo com esta invenção é capaz de reduzir uma impureza da fórmula IMP.1, como descrita mais acima.

[00092] O composto da fórmula IMP.1 é adicionado à forma cristalina do composto A, como obtida de acordo com o Experimento A, de modo tal que sejam obtidas as quantidades de acordo com a Tabela 2. Por exemplo, para obter a mistura a 0,5% em peso, 6,96 g da forma cristalina do composto A, como obtida de acordo com o Experimento A, e 0,04 g do composto IMP.1 são combinados.

[00093] Após isso, metade desta mistura de compostos é recristalizada de acordo com o procedimento do Experimento A em uma escala de laboratório. Obtém-se a forma cristalina do composto A como um material cristalino branco. O teor do composto da fórmula IMP.1 é analisado por meio de HPLC.

[00094] A outra metade desta mistura de compostos é recristalizada usando uma mistura de metanol e água, de acordo com o procedimento a seguir:

[00095] Cerca de 7 g de uma mistura da forma cristalina do com-

posto A, como obtida de acordo com o Experimento A, e o composto IMP.1 são adicionados a uma mistura de metanol (7,1 g) e água (7,3 g) e são aquecidos para 60°C até a dissolução completa. A solução clara é agitada por 15 min. Então a água (11,9 g) é adicionada à solução e, após o término da adição, a solução é esfriada para 57°C e os cristais de semeadura são adicionados. A solução é então adicionalmente agitada a 57°C, por 30 min. A solução de produto é então esfriada para 25°C dentro de 2 h e 20 min. Então, a suspensão é adicionalmente agitada a 25°C por 15 min, coletada sobre um filtro e lavada com uma mistura de metanol (1,66 g) e água (9,5 g) e secada em torno de 45°C. 6,5 g (93,1%) do produto são obtidos como cristais brancos.

[00096] O composto A é obtido como um material cristalino branco. O teor do composto da fórmula IMP.1 é analisado por meio de HPLC.

Tabela 2

Quantidade da impureza IMP.1 no composto A		
Antes da recristalização (% em peso)	Após a recristalização usando tolueno/ etanol (HPLC-%)	Após a recristalização usando metanol/ água (HPLC-%)
0,5%	0,07%	0,07%
1,0%	0,06%	0,12%
1,5%	0,07%	0,85%
2,0%	0,09%	0,67%
3,0%	0,14%	1,68%
5,0%	0,34%	3,05%

[00097] Observou-se que usando um processo de cristalização com uma mistura de tolueno e etanol, pode ser obtida uma melhor redução da impureza IMP.1 do que com um processo usando uma mistura de metanol/ água.

Experimento C:

[00098] No experimento a seguir, investiga-se como o método de acordo com esta invenção é capaz de reduzir uma impureza da fórmula IMP.2, como descrita mais acima.

[00099] As diferentes amostras de matéria-prima do composto A, por exemplo, como obtidas a partir de um procedimento em escala de laboratório, não otimizado, de acordo com o Exemplo 5a ou 5b, são analisadas por meio de HPLC em relação ao seu teor de IMP.2.

[000100] Após isso, cada amostra é recristalizada de acordo com o procedimento do Experimento A, em uma escala de laboratório, usando uma mistura de tolueno e etanol, para obter a forma cristalina do composto A. O teor de IMP.2 e a pureza global da forma cristalina do composto A são analisados por meio de HPLC.

Tabela 3

Teor de IMP.2 antes da recristalização (HPLC-%)	Teor de IMP.2 após a recristalização (HPLC-%)	Pureza global após a recristalização usando tolueno/etanol (HPLC-%)	Rendimento
0,89%	0,05%	99,95%	90,1%
1,26%	0,14%	99,86%	89,3%
1,75%	0,13%	99,82%	87,1%
2,75%	0,17%	99,72%	86,1%
3,94%	0,29%	99,61%	79,1%
7,30%	0,51%	99,21%	73,3%

Experimento D:

[000101] No experimento a seguir, investiga-se como o método de acordo com esta invenção é capaz de purificar a matéria-prima do composto A.

[000102] As diferentes amostras de matéria-prima do composto A, por exemplo, como obtidas a partir de um procedimento em escala de laboratório, não otimizado, de acordo com o Exemplo 5a ou 5b, são analisadas por meio de HPLC em relação à sua pureza.

[000103] Após isso, cada amostra é recristalizada de acordo com o procedimento do Experimento A, em uma escala de laboratório, usando uma mistura de tolueno e etanol, para obter a forma cristalina do composto A. A pureza global da forma cristalina do composto A é analisada por meio de HPLC.

[000104] A outra metade de cada amostra é recristalizada usando uma mistura de metanol e água, de acordo com o procedimento como descrito no Experimento B.

[000105] As purezas das amostras da matéria-prima e do material cristalizado são dadas na Tabela 4.

Tabela 4

Pureza antes da recristalização (HPLC-%)	Pureza após a recristalização usando tolueno/etanol (HPLC-%)	Pureza após a recristalização usando metanol/ água (HPLC-%)
96,17%	99,82%	98,25%
96,74%	99,84%	99,64%
97,09%	99,80%	99,26%
97,43%	99,81%	99,54%
95,60%	99,75%	98,63%

[000106] Observa-se que, usando um processo de cristalização com uma mistura de tolueno e etanol, pode ser obtida uma pureza maior do composto A do que com um processo usando uma mistura de metanol/ água.

Experimento E:

[000107] No experimento a seguir, investiga-se a influência da mistura e da razão de solventes sobre a pureza e o rendimento do procedimento de recristalização de acordo com o Experimento A.

[000108] Portanto, uma amostra da matéria-prima do composto A, por exemplo, como obtida de acordo com o Exemplo 5a ou 5b, é analisada por meio de HPLC em relação à sua pureza e o resultado é verificado ser 95,16%. Então, esta amostra é recristalizada de acordo com o procedimento do Experimento A, em uma escala de laboratório (composto A: 35 g; soma do primeiro e do segundo solventes: 162 g), com a modificação que os dois solventes, etanol e tolueno, são substituídos contra as misturas de solventes dadas na Tabela 5, para obter a forma cristalina do composto A. A pureza global da forma cristalina do

composto A é analisada por meio de HPLC.

Tabela 5

Sistema de solventes (razão peso: peso)	Pureza global após a recristalização (HPLC-%)	Rendimento
Etanol/Tolueno = 1 : 1	99,72 %	80,8 %
1-Propanol/Tolueno = 1 : 1	99,80 %	82,2 %
2-Propanol/Tolueno = 1 : 1	99,72 %	72,0 %
Metanol/Tolueno = 1 : 4	99,69 %	54,6 %
Etanol/Tetraidrofurano = 4 : 1	99,62 %	82,9 %
2-Propanol/Tetraidrofurano = 2 : 1	99,67 %	67,9 %
Etanol/Acetato de n-propila = 1 : 1	99,68 %	79,1 %
Etanol/Metiletilcetona = 1 : 1	99,61 %	67,1 %
Etanol/Acetato de etila = 1 : 1	99,70 %	78,4 %

Experimento F:

[000109] No experimento a seguir, investiga-se como o método de acordo com esta invenção é capaz de purificar a matéria-prima do composto A, em comparação com um procedimento usando uma mistura de etanol e água (ver, por exemplo, o experimento "Variante 2" no WO 2006/117359).

[000110] Uma amostra da matéria-prima do composto A, por exemplo, como obtida a partir de um procedimento em escala de laboratório, não otimizado, de acordo com o Exemplo 5a ou 5b, é analisada por meio de HPLC em relação à sua pureza.

[000111] Após isso, a amostra é recristalizada de acordo com o procedimento do Experimento A, em uma escala de laboratório, usando uma mistura de tolueno e etanol, para obter a forma cristalina do composto A. A pureza global da forma cristalina do composto A é analisada por meio de HPLC.

[000112] A outra metade da amostra é recristalizada usando uma mistura de etanol e água, de acordo com o seguinte procedimento:

[000113] 40 g de composto A são dissolvidos em 200 mL de uma

mistura de água/etanol (razão em volume de 2:3) com o aquecimento até cerca de 50 °C. 320 mL de água são adicionados em uma faixa de temperaturas de 45 a 50 °C e a solução é deixada esfriar até cerca de 20 °C, em 1 a 3 h. Após 16 h, a forma cristalina é isolada como cristais beges, por filtração. O produto é seco em temperatura elevada (40 a 50 °C) por cerca de 4 a 6 h.

[000114] As purezas das amostras da matéria-prima e do material cristalizado são dadas na Tabela 6.

Pureza antes da recristalização (HPLC-%)	Pureza após a recristalização usando tolueno/etanol (HPLC-%)	Pureza após a recristalização usando etanol/água (HPLC-%)
96,14%	99,74%	97,4%

Observa-se que, usando um processo de cristalização com uma mistura de tolueno e etanol, pode ser obtida uma pureza maior do composto A do que com um processo usando uma mistura de etanol/água.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar uma forma cristalina de um composto 1-cloro-4-(β-D-glicopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

(a) dissolver o composto em uma mistura de dois solventes para formar uma solução, em que o primeiro solvente é tolueno, e o segundo solvente é etanol, em que a razão em peso do primeiro solvente em relação ao segundo solvente está na faixa de 1:5 a 5:1;

(b) armazenar a solução para precipitar a forma cristalina do composto a partir da solução;

(c) isolar a forma cristalina do composto a partir da solução;

em que a forma cristalina apresenta um padrão de difração de raios X de pó que compreende picos a 18,84; 20,36 e 25,21 graus 2Θ (±0,1 grau 2Θ), em que o dito padrão de difração de raios X de pó é feito usando a radiação de $CuK_{\alpha 1}$.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a razão em peso do primeiro solvente em relação ao segundo solvente está na faixa de 1:2 a 2:1.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o padrão de difração de raios X de pó ainda compreende picos a 14,69; 19,16 e 19,50 graus 2Θ (±0,1 grau 2Θ), em que o dito padrão de difração de raios X de pó é feito usando a radiação de $CuK_{\alpha 1}$.

Fig. 1

Padrão de difração de raios X de pó da forma cristalina (fundo corrigido)

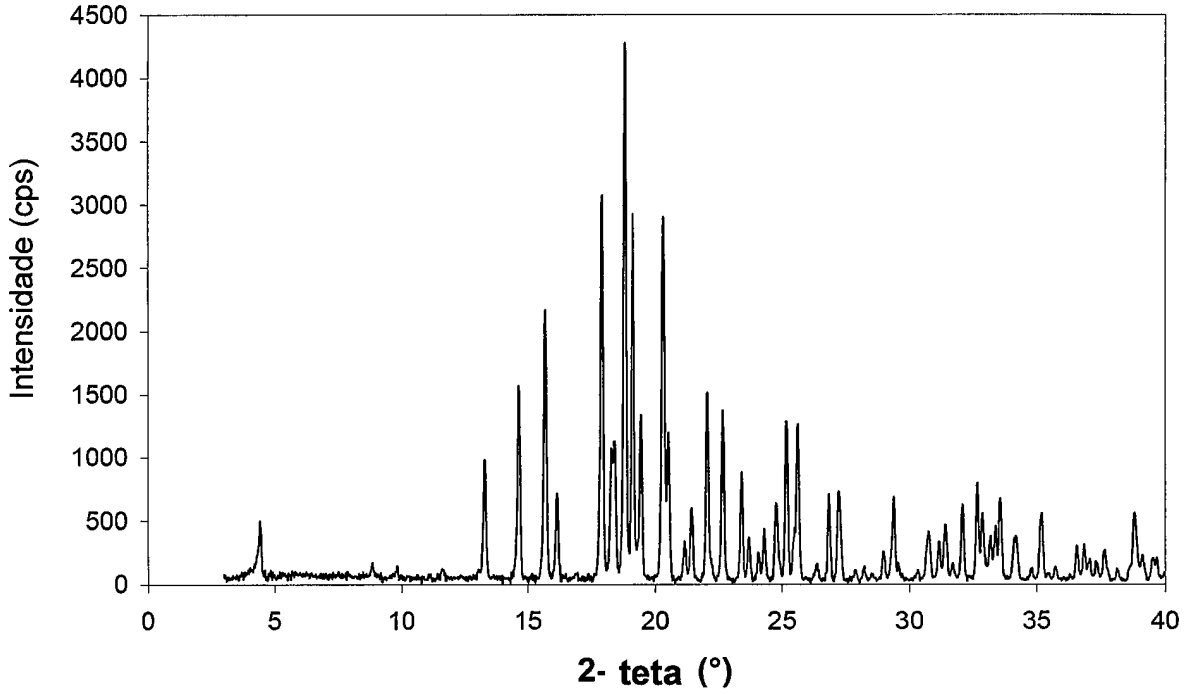


Fig. 2

Diagrama de DSC da forma cristalina

