



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

(21) BR 112021010708-8 A2



(22) Data do Depósito: 05/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 24/08/2021

(54) **Título:** FORMAS CRISTALINAS DE UM COMPOSTO PARA TRATAR OU PREVENIR GOTA OU HIPERURICEMIA

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/343; C07D 307/80.

(30) **Prioridade Unionista:** 06/12/2018 CN PCT/CN2018/119567.

(71) **Depositante(es):** ARTHROSI THERAPEUTICS, INC..

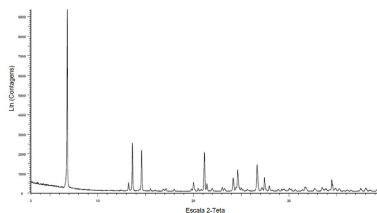
(72) **Inventor(es):** SHUNQI YAN; LITAIN YEH; ZHENG JANE LI; RUIPING WANG.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2019064784 de 05/12/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2020/118113 de 11/06/2020

(85) **Data da Fase Nacional:** 02/06/2021

(57) **Resumo:** FORMAS CRISTALINAS DE UM COMPOSTO PARA TRATAR OU PREVENIR GOTA OU HIPERURICEMIA. São descritas no presente documento formas cristalinas de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d4) metanona e solvatos das mesmas.



**"FORMAS CRISTALINAS DE UM COMPOSTO PARA TRATAR OU PREVENIR  
GOTA OU HIPERURICEMIA"**

**REFERÊNCIA CRUZADA**

[0001] Este pedido reivindica o benefício do documento PCT/CN2018/119567, depositado em 6 de dezembro de 2018, que é incorporado em sua totalidade a título de referência no presente documento.

**ANTECEDENTES**

[0002] Hiperuricemia é causada pela sobreprodução ou subexcreção de ácido úrico, e é considerada como sendo um fator causador de várias doenças que prejudica significativamente a qualidade de vida. Por exemplo, hiperuricemia é considerada o fator causador de gota, uma forma mais prevalente de artrite inflamatória, caracterizada por dor intensa e sensibilidade nas articulações causada por acúmulo de cristal de urato. A identificação de um fármaco de gota/hiperuricemia eficaz na diminuição de ácido úrico sérico (sUA) com toxicidade reduzida representa uma necessidade médica não atendida que teria impacto benéfico sobre os pacientes.

**SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

[0003] Em um aspecto, é descrita no presente documento uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma.

[0004] Em uma modalidade, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma, em que uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-

hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona é a Forma 3 que tem pelo menos uma das seguintes propriedades:

- (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 1**;
- (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $6,8^\circ$  2-Teta,  $13,6^\circ$  2-Teta,  $14,6^\circ$  2-Teta,  $21,2^\circ$  2-Teta,  $24,2^\circ$  2-Teta,  $24,7^\circ$  2-Teta,  $26,7^\circ$  2-Teta e  $27,5^\circ$  2-Teta;
- (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 2**;
- (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 3**;
- (e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $147^\circ\text{C}$ ;
- (f) não higroscopicidade; ou
- (g) combinações dos mesmos.

**[0005]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 1**.

**[0006]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $6,8^\circ$  2-Teta,  $13,6^\circ$  2-Teta,  $14,6^\circ$  2-Teta,  $21,2^\circ$  2-Teta,  $24,2^\circ$  2-Teta,  $24,7^\circ$  2-Teta,  $26,7^\circ$  2-Teta e  $27,5^\circ$  2-Teta.

**[0007]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de

(3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 2**.

**[0008]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um termograma de DSC substancialmente similar àquela apresentado na **Figura 3**.

**[0009]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de 147 °C.

**[0010]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina não é higroscópica.

**[0011]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina é caracterizada por ter propriedades: (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 1**; (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em 6,8° 2-Teta, 13,6° 2-Teta, 14,6° 2-Teta, 21,2° 2-Teta, 24,2° 2-Teta, 24,7° 2-Teta, 26,7° 2-Teta e 27,5° 2-Teta; (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 2**; (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquela apresentado na **Figura 3**;

(e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de 147 °C; e (f) não higroscopicidade.

**[0012]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina é obtida a partir de tolueno, tolueno/heptano ou acetato de etila/heptano.

**[0013]** Em outra modalidade, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona é a Forma 2 que tem pelo menos uma das seguintes propriedades:

- (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 4**;
- (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em 8,3° 2-Teta, 10,7° 2-Teta, 16,6° 2-Teta, 19,7° 2-Teta, 23,7° 2-Teta, 25,0° 2-Teta, 25,6° 2-Teta e 27,1° 2-Teta;
- (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 5**;
- (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 6**;
- (f) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de 139 °C;
- (g) não higroscopicidade; ou
- (h) combinações dos mesmos.

**[0014]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-

il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 4**.

**[0015]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietyl)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em 8,3° 2-Teta, 10,7° 2-Teta, 16,6° 2-Teta, 19,7° 2-Teta, 23,7° 2-Teta, 25,0° 2-Teta, 25,6° 2-Teta e 27,1° 2-Teta.

**[0016]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietyl)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 5**.

**[0017]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietyl)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um termograma de DSC substancialmente similar àquela apresentado na **Figura 6**.

**[0018]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietyl)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de 139 °C.

**[0019]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietyl)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina não é higroscópica.

**[0020]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de

(3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina é caracterizada por ter propriedades: (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 4**; (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $8,3^\circ$  2-Teta,  $10,7^\circ$  2-Teta,  $16,6^\circ$  2-Teta,  $19,7^\circ$  2-Teta,  $23,7^\circ$  2-Teta,  $25,0^\circ$  2-Teta,  $25,6^\circ$  2-Teta e  $27,1^\circ$  2-Teta; (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 5**; (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 6**; (e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $139^\circ\text{C}$ ; e (f) não higroscopicidade.

**[0021]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina é obtida a partir de heptano ou acetato de etila/heptano.

**[0022]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona, em que a forma cristalina não é solvatada.

**[0023]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona, em que a forma cristalina é anidra.

**[0024]** Em outra modalidade, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona é a Forma 1

que tem pelo menos uma das seguintes propriedades:

- (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 7**;
- (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $5,6^\circ$  2-Teta,  $11,5^\circ$  2-Teta,  $13,8^\circ$  2-Teta,  $14,3^\circ$  2-Teta,  $17,0^\circ$  2-Teta,  $18,9^\circ$  2-Teta,  $27,9^\circ$  2-Teta e  $31,4^\circ$  2-Teta;
- (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 8**;
- (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 9**;
- (e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $80^\circ\text{C}$ ; ou
- (f) combinações dos mesmos.

**[0025]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 7**.

**[0026]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $5,6^\circ$  2-Teta,  $11,5^\circ$  2-Teta,  $13,8^\circ$  2-Teta,  $14,3^\circ$  2-Teta,  $17,0^\circ$  2-Teta,  $18,9^\circ$  2-Teta,  $27,9^\circ$  2-Teta e  $31,4^\circ$  2-Teta.

**[0027]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma

cristalina tem uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 8**.

**[0028]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 9**.

**[0029]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina tem um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de 80 °C.

**[0030]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina é caracterizada por ter propriedades: (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 7**; (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em 5,6° 2-Teta, 11,5° 2-Teta, 13,8° 2-Teta, 14,3° 2-Teta, 17,0° 2-Teta, 18,9° 2-Teta, 27,9° 2-Teta e 31,4° 2-Teta; (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 8**; (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 9**; e (e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de 80 °C.

**[0031]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, em que a forma cristalina é obtida a partir de metanol, etanol,

isopropanol, tolueno, água, acetonitrila, heptano, acetona, éter *terc*-butil metílico, 2-butanona, acetato de etila, acetato de isopropila, tetra-hidrofurano ou combinações dos mesmos.

**[0032]** Em algumas modalidades, é uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma para uso na medicina.

**[0033]** Em algumas modalidades, é (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona, em que (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona é amorfa.

**[0034]** Em outro aspecto, é descrita no presente documento uma composição farmacêutica que compreende uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma e pelo menos um ingrediente inativo selecionado a partir de carreadores, diluentes e excipientes farmacologicamente aceitáveis.

**[0035]** Em outro aspecto, é descrita no presente documento uma composição farmacêutica que compreende uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma formulada para administração oral, intravenosa, intramuscular ou subcutânea.

**[0036]** Em outro aspecto, é descrito no presente documento um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-

hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma descrito no presente documento, em que (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona é administrada oralmente. Em algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma descrito no presente documento, em que a quantidade terapêuticamente eficaz é tomada junto com alimento. Em algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma descrito no presente documento, em que a quantidade terapêuticamente eficaz é tomada sem alimento. Em algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina

de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma descrito no presente documento, em que (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona é administrada ao indivíduo uma vez por dia. Em algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma descrito no presente documento, em que (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona é administrada ao indivíduo duas vezes por dia.

**[0037]** Em algumas modalidades, é descrito no presente documento um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona ou solvato da mesma, descrito no presente documento, compreendendo adicionalmente administrar pelo menos um agente terapêutico adicional. Em algumas modalidades, é descrito no presente documento um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona ou solvato

da mesma, descrito no presente documento, compreendendo adicionalmente administrar um inibidor de xantina oxidase. Em algumas modalidades, é descrito no presente documento um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, descrito no presente documento, compreendendo adicionalmente administrar um inibidor de xantina oxidase, em que o inibidor de xantina oxidase é alopurinol, oxipurinol, febuxostat, topiroxostat ou inositol. Em algumas modalidades, é descrito no presente documento um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, descrito no presente documento, compreendendo adicionalmente administrar um inibidor de cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2). Em algumas modalidades, é descrito no presente documento um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, descrito no presente documento, compreendendo adicionalmente administrar um inibidor de SGLT2, em que o inibidor de SGLT2 é selecionado a partir de canagliflozina,

dapagliflozina, empagliflozina, empagliflozina/linagliptina, empagliflozina/metformina e dapagliflozina/metformina. Em algumas modalidades, é descrito no presente documento um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, descrito no presente documento, compreendendo adicionalmente administrar um inibidor de xantina oxidase e um inibidor de SGLT2. Em algumas modalidades, é descrito no presente documento um método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma, descrito no presente documento, compreendendo adicionalmente administrar um inibidor de xantina oxidase e um inibidor de SGLT2, em que o inibidor de xantina oxidase é alopurinol, oxipurinol, febuxostat, topiroxostat ou inositol, e o inibidor de SGLT2 é selecionado a partir de canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, empagliflozina/linagliptina, empagliflozina/metformina e dapagliflozina/metformina.

#### **INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA**

**[0038]** Todas as publicações, patentes e pedidos de patente neste relatório descritivo são incorporados a título de referência no presente documento na extensão aplicável e relevante e na mesma extensão como se cada

publicação, patente ou pedido de patente individual fosse indicada específica ou individualmente como sendo incorporado a título de referência.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

**[0039] Figura 1.** Ilustra um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 3.

**[0040] Figura 2.** Ilustra um termograma de análise termogravimétrica (TGA) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 3.

**[0041] Figura 3.** Ilustra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 3.

**[0042] Figura 4.** Ilustra um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 2.

**[0043] Figura 5.** Ilustra um termograma de análise termogravimétrica (TGA) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 2.

**[0044] Figura 6.** Ilustra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 2.

**[0045] Figura 7.** Ilustra um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-

hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 1.

**[0046] Figura 8.** Ilustra um termograma de análise termogravimétrica (TGA) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 1.

**[0047] Figura 9.** Ilustra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 1.

**[0048] Figura 10.** Ilustra uma análise de sorção de vapor gravimétrica (GVS) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 3.

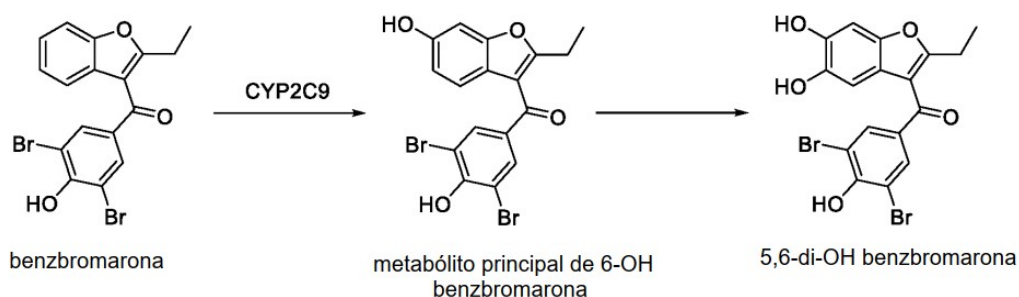
**[0049] Figura 11.** Ilustra uma análise de sorção de vapor gravimétrica (GVS) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 2.

**[0050] Figura 12.** Ilustra uma análise de sorção de vapor gravimétrica (GVS) de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona cristalina (Composto 1), Forma 1.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

**[0051]** Benzbromarona é um agente uricosúrico eficaz na diminuição de ácido úrico sérico SUA e no tratamento de gota. Constatou-se que a terapia que usa benzbromarona pode levar à diminuição de SUA mesmo após uma única dose e continua a ser diminuído após múltiplas doses, e que a terapia crônica pode colocar SUA em níveis desejados de <6 mg/dl. Entretanto, em certos pacientes, benzbromarona é

associada à hepatotoxicidade. Uma alta proporção desses pacientes desenvolveu insuficiência hepática aguda, levando à morte ou transplante de fígado emergencial. Como um resultado, benzbromarona nunca foi aprovada para uso nos Estados Unidos. Além disso, a hepatotoxicidade de benzbromarona levou à sua retirada na Europa em 2003. Benzbromarona é convertida em metabólitos reativos por CYP2C9. Benzbromarona é metabolizada em 5,6-dihidroxibenzbromarona através de 6-OH benzbromarona por CYP2C9, seguida pela oxidação de 5,6-dihidroxibenzbromarona em um intermediário de orto-quinona reativo. Acredita-se que o mecanismo de hepatotoxicidade de benzbromarona seja um resultado de seu metabolismo hepático por CYP2C9 e possíveis efeitos da 6-OH benzbromarona e seus metabólitos adicionais em função mitocondrial (Iwamura *et al.*, *Drug Metabolism and Disposition*, 2011, 39, 838-846; Uchida *et al.*, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2010, 25, 605-610).

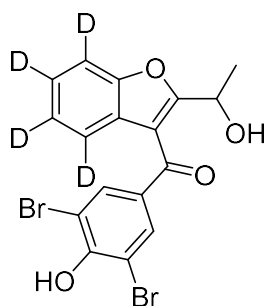


**[0052]** São descritas no presente documento formas cristalinas de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona (Composto 1), um análogo 4,5,6,7-tertradeutero de benzbromarona. O Composto 1 mostrou melhor potência de URAT1 *in vitro* que benzbromarona. O Composto 1 também demonstrou um perfil

metabólico aprimorado em comparação à benzbromarona. O Composto 1 é mais estável que benzbromarona em microsossomos humanos. A via metabólica de CYP2C9 do composto é reduzida significativamente e os metabólitos de 6-OH benzbromarona 5,6-di-OH benzbromarona não são formados. Assim, o Composto 1 representa um agente terapêutico potencial para o tratamento de hiperuricemia e gota com um perfil de hepatotoxicidade aprimorado.

### **Composto 1**

**[0053]** Em uma modalidade, é (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona. "Composto 1" ou "(3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona" se refere ao composto com a seguinte estrutura:



nitrometano, tetra-hidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dioxano, heptanos, tolueno, anisol, acetonitrila e similares. Em algumas modalidades, solvatos são formados com o uso de, mas sem limitação a, solvente (ou solventes) de Classe 3. Em algumas modalidades, solvatos são formados com o uso de, mas sem limitação a, solvente (ou solventes) de Classe 2. As categorias de solventes são definidas, por exemplo, na Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents Q3C(R6)", (outubro de 2016). Hidratos são formados quando o solvente é água, ou alcoolatos são formados quando o solvente é álcool.

**[0055]** Em outras modalidades, o Composto 1 é preparado de várias formas, incluindo, mas sem limitação a, uma fase amorfa, formas cristalinas, formas moídas e formas de nanopartículas.

**[0056]** Ainda sem a intenção de não estar limitado a qualquer teoria particular, certas formas sólidas são caracterizadas por propriedades físicas, por exemplo, estabilidade, solubilidade e taxa de dissolução, apropriadas para formas de dosagem farmacêuticas e terapêuticas. Além disso, ainda sem a intenção de estar limitado a qualquer teoria particular, certas formas sólidas são caracterizadas por propriedades físicas (por exemplo, densidade, compressibilidade, dureza, morfologia, clivagem, viscosidade, solubilidade, absorção de água, propriedades elétricas, comportamento térmico, reatividade de estado sólido, estabilidade física e estabilidade química) que afetam processos particulares (por exemplo,

rendimento, filtração, lavagem, secagem, moagem, mistura, formação de comprimidos, fluidez, dissolução, formulação e liofilização) que tornam certas formas sólidas adequadas para a fabricação de uma forma de dosagem sólida. Tais propriedades podem ser determinadas com o uso de técnicas químicas analíticas particulares, incluindo técnicas analíticas de estado sólido (por exemplo, difração de raios X, microscopia, espectroscopia e análise térmica), como descrito no presente documento.

### **Formas Cristalinas**

**[0057]** A identificação e a seleção de uma forma sólida de um composto farmacêutico são complexas, tendo em vista que uma alteração na forma sólida pode afetar uma variedade de propriedades físicas e químicas, o que pode fornecer benefícios ou desvantagens no processamento, formulação, estabilidade, biodisponibilidade, armazenamento e manuseio (por exemplo, transporte) entre outras características importantes. Os sólidos farmacêuticos úteis incluem sólidos cristalinos e sólidos amorfos, dependendo do produto e de seu modo de administração. Os sólidos amorfos são caracterizados por uma falta de ordem estrutural de amplitude longa, enquanto que os sólidos cristalinos são caracterizados por periodicidade estrutural. A classe desejada de sólido farmacêutico depende da aplicação específica; sólidos amorfos são selecionados às vezes com base e, por exemplo, um perfil de dissolução melhorado, enquanto sólidos cristalinos podem ser desejáveis para propriedades, como, por exemplo, estabilidade física ou química.

**[0058]** Se cristalinas ou amorfas, as formas sólidas de

um composto farmacêutico incluem sólidos de componente único e de múltiplos componentes. Os sólidos de componente único consistem essencialmente no composto farmacêutico ou ingrediente ativo na ausência de outros compostos. A variedade dentre materiais cristalinos de componente único pode surgir potencialmente do fenômeno de polimorfismo, em que múltiplas disposições tridimensionais para um composto farmacêutico particular.

**[0059]** Notavelmente, não é possível prever *a priori* se formas cristalinas de um composto existem mesmo, muito menos como preparar as mesmas com sucesso (consulte, por exemplo, Braga e Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism," *Chem. Commun.*:3635-3645 (a respeito de engenharia de cristal, se instruções não forem muito precisas e/ou se outros fatores externos afetarem o processo, o resultado pode ser imprevisível); Jones *et al.*, 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement", *MRS Bulletin* 31:875-879 (No momento, não é, em geral, possível prever computacionalmente o número de polimorfos observáveis até mesmo das moléculas mais simples); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism", *Advanced Drug Deliver Reviews* 56:301-319 ("Price"); e Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism", *ACA Transactions* 39:14-23 (muito ainda precisa ser aprendido e feito antes que se possa afirmar com algum grau de confiança a capacidade de prever uma estrutura cristalina, muito menos formas polimórficas)).

**[0060]** A variedade de formas sólidas possíveis cria diversidade potencial em propriedades físicas e químicas para um determinado composto farmacêutico. A descoberta e a seleção de formas sólidas são de grande importância no desenvolvimento de um produto farmacêutico eficaz, estável e comercializável.

**Composto 1 Cristalino, Forma 3**

**[0061]** Em algumas modalidades, o Composto 1 é cristalino. Em algumas modalidades, o Composto 1 é cristalino e anidro. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é a Forma 3 caracterizada por ter pelo menos uma das seguintes propriedades:

- (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 1**;
- (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $6,8^{\circ}$  2-Teta,  $13,6^{\circ}$  2-Teta,  $14,6^{\circ}$  2-Teta,  $21,2^{\circ}$  2-Teta,  $24,2^{\circ}$  2-Teta,  $24,7^{\circ}$  2-Teta,  $26,7^{\circ}$  2-Teta e  $27,5^{\circ}$  2-Teta;
- (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 2**;
- (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 3**;
- (e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $147^{\circ}\text{C}$ ;
- (f) não higroscopicidade; ou
- (g) combinações dos mesmos.

**[0062]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é caracterizado por ter pelo menos duas dentre as propriedades selecionadas a partir de (a) a (f). Em algumas

modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é caracterizado por ter pelo menos três dentre as propriedades selecionadas a partir de (a) a (f). Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é caracterizado por ter pelo menos quatro dentre as propriedades selecionadas a partir de (a) a (f). Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é caracterizado por ter pelo menos cinco dentre as propriedades selecionadas a partir de (a) a (f). Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é caracterizado por ter propriedades (a) a (f).

**[0063]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 1**. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $6,8^\circ$  2-Teta,  $13,6^\circ$  2-Teta,  $14,6^\circ$  2-Teta,  $21,2^\circ$  2-Teta,  $24,2^\circ$  2-Teta,  $24,7^\circ$  2-Teta,  $26,7^\circ$  2-Teta e  $27,5^\circ$  2-Teta. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, tem um termograma de análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 2**. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, tem um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 3**. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, tem um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $147^\circ\text{C}$ . Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, não é higroscópico. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é obtido a partir de tolueno, tolueno/heptano ou acetato de

etila/heptano. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é obtido a partir de tolueno. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é obtido a partir de tolueno/heptano. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é obtido a partir de acetato de etila/heptano. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é solvatado. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 3, não é solvatado.

#### **Composto 1 Cristalino, Forma 2**

**[0064]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é a Forma 2 caracterizada por ter pelo menos uma das seguintes propriedades:

- (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 4**;
- (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $8,3^{\circ}$  2-Teta,  $10,7^{\circ}$  2-Teta,  $16,6^{\circ}$  2-Teta,  $19,7^{\circ}$  2-Teta,  $23,7^{\circ}$  2-Teta,  $25,0^{\circ}$  2-Teta,  $25,6^{\circ}$  2-Teta e  $27,1^{\circ}$  2-Teta;
- (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 5**;
- (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 6**;
- (e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $139^{\circ}\text{C}$ ;
- (f) não higroscopicidade; ou
- (g) combinações dos mesmos.

**[0065]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é caracterizado por ter pelo menos duas dentre as

propriedades selecionadas a partir de (a) a (f). Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é caracterizado por ter pelo menos três dentre as propriedades selecionadas a partir de (a) a (f). Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é caracterizado por ter pelo menos quatro dentre as propriedades selecionadas a partir de (a) a (f). Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é caracterizado por ter pelo menos cinco dentre as propriedades selecionadas a partir de (a) a (f). Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é caracterizado por ter propriedades (a) a (f).

**[0066]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 4**. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $8,3^\circ$  2-Teta,  $10,7^\circ$  2-Teta,  $16,6^\circ$  2-Teta,  $19,7^\circ$  2-Teta,  $23,7^\circ$  2-Teta,  $25,0^\circ$  2-Teta,  $25,6^\circ$  2-Teta e  $27,1^\circ$  2-Teta. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, tem um termograma de análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 5**. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, tem um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 6**. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, tem um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $139^\circ\text{C}$ . Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, não é higroscópico. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é obtido a

partir de tolueno, tolueno/heptano ou acetato de etila/heptano. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é obtido a partir de tolueno. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é obtido a partir de tolueno/heptano. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é obtido a partir de acetato de etila/heptano. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é solvatado. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 2, não é solvatado.

#### **Composto 1 Cristalino, Forma 1**

**[0067]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é a Forma 1 caracterizada por ter pelo menos uma das seguintes propriedades:

- (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 7**;
- (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $5,6^\circ$  2-Teta,  $11,5^\circ$  2-Teta,  $13,8^\circ$  2-Teta,  $14,3^\circ$  2-Teta,  $17,0^\circ$  2-Teta,  $18,9^\circ$  2-Teta,  $27,9^\circ$  2-Teta e  $31,4^\circ$  2-Teta;
- (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 8**;
- (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 9**;
- (e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $80^\circ\text{C}$ ; ou
- (f) combinações dos mesmos.

**[0068]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, é caracterizado por ter pelo menos duas

propriedades selecionadas a partir de (a) a (e). Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, é caracterizado por ter pelo menos três propriedades selecionadas a partir de (a) a (e). Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, é caracterizado por ter pelo menos quatro propriedades selecionadas a partir de (a) a (e). Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, é caracterizado por ter propriedades (a) a (e).

**[0069]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 7**. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $5,6^\circ$  2-Teta,  $11,5^\circ$  2-Teta,  $13,8^\circ$  2-Teta,  $14,3^\circ$  2-Teta,  $17,0^\circ$  2-Teta,  $18,9^\circ$  2-Teta,  $27,9^\circ$  2-Teta e  $31,4^\circ$  2-Teta. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, tem um termograma de análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 8**. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, tem um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 9**. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, tem um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $80^\circ\text{C}$ . Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, não é higroscópico. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, é obtido a partir de tolueno, tolueno/heptano ou acetato de etila/heptano. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, é obtido a partir de tolueno. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, é

obtido a partir de tolueno/heptano. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, é obtido a partir de acetato de etila/heptano. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, é solvatado. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, Forma 1, não é solvatado.

#### **Preparação de Composto 1 Cristalino**

**[0070]** Em algumas modalidades, formas cristalinas de Composto 1 são preparadas como destacado nos Exemplos. Observa-se que os solventes, as temperaturas e outras condições de reação apresentadas no presente documento podem variar.

**[0071]** Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para fabricar uma forma sólida de Composto 1 que compreende 1) obter uma solução saturada de Composto 1 em um solvente em uma primeira temperatura (por exemplo, cerca de 50 °C); 2) adicionar um antissolvente na solução saturada na primeira temperatura; 3) resfriar em uma segunda temperatura (por exemplo, cerca de -5 °C à temperatura ambiente); e 4) coletar um sólido se houver precipitação e evaporar o solvente para coletar um sólido se não houver nenhuma precipitação; e 5) secar opcionalmente. Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para fabricar uma forma sólida de Composto 1 que compreende 1) obter uma solução saturada de Composto 1 em um solvente a cerca de 50 °C; 2) adicionar um antissolvente na solução saturada a cerca de 50 °C; 3) resfriar a cerca de temperatura ambiente; e 4) coletar um sólido se houver precipitação e evaporar o solvente para coletar um sólido se não houver nenhuma precipitação; e 5)

secar opcionalmente ao ar. Em certas modalidades, a razão em volume de solvente e antissolvente é cerca de 1:9. Em certas modalidades, a razão em volume de solvente e antissolvente é cerca de 1:4. Em certas modalidades, a razão em volume de solvente e antissolvente é cerca de 1:2. Em certas modalidades, a razão em volume de solvente e antissolvente é cerca de 1:1. Em certas modalidades, os métodos para fabricar uma forma sólida de Composto 1 são experimentos de recristalização de antissolvente.

**[0072]** Em outra modalidade, o Composto 1 cristalino, Forma 3, é substancialmente puro. Em certas modalidades, o Composto 1 cristalino substancialmente puro, Forma 3, é substancialmente livre de formas sólidas, por exemplo, sólido amorfo. Em certas modalidades, a pureza do Composto 1 cristalino substancialmente puro, Forma 3, não é menor que cerca de 95 %, não é menor que cerca de 96 %, não é menor que cerca de 97 %, não é menor que cerca de 98 %, não é menor que cerca de 98.5 %, não é menor que cerca de 99 %, não é menor que cerca de 99,5 % ou não é menor que cerca de 99,8 %.

**[0073]** Em outra modalidade, o Composto 1 cristalino, Forma 2, é substancialmente puro. Em certas modalidades, o Composto 1 cristalino substancialmente puro, Forma 2, é substancialmente livre de formas sólidas, por exemplo, sólido amorfo. Em certas modalidades, a pureza do Composto 1 cristalino substancialmente puro, Forma 2, não é menor que cerca de 95 %, não é menor que cerca de 96 %, não é menor que cerca de 97 %, não é menor que cerca de 98 %, não é menor que cerca de 98.5 %, não é menor que cerca de 99 %, não é menor que cerca de 99,5 % ou não é menor que cerca de

99,8 %.

**[0074]** Em outra modalidade, o Composto 1 cristalino, Forma 1, é substancialmente puro. Em certas modalidades, o Composto 1 cristalino substancialmente puro, Forma 1, é substancialmente livre de formas sólidas, por exemplo, sólido amorfo. Em certas modalidades, a pureza do Composto 1 cristalino substancialmente puro, Forma 1, não é menor que cerca de 95 %, não é menor que cerca de 96 %, não é menor que cerca de 97 %, não é menor que cerca de 98 %, não é menor que cerca de 98.5 %, não é menor que cerca de 99 %, não é menor que cerca de 99,5 % ou não é menor que cerca de 99,8 %.

#### **Solventes Adequados**

**[0075]** Os agentes terapêuticos que são administráveis a mamíferos, como seres humanos, precisam ser preparados pelas seguintes diretrizes regulatórias. Tais diretrizes reguladas pelo governo são chamadas de Boas Práticas de Fabricação (BPF). As diretrizes de BPF traçam níveis de contaminação aceitáveis de agentes terapêuticos ativos, como, por exemplo, a quantidade de solvente residual no produto final. Em algumas modalidades, os solventes revelados no presente documento são aqueles que são adequados para uso em instalações de BPF e consistentes com as questões de segurança industrial. As categorias de solventes são definidas, por exemplo, na Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents Q3C(R6)", (outubro de 2016).

**[0076]** Os solventes são categorizados em três classes.

Os solventes de Classe 1 são tóxicos e devem ser evitados. Os solventes de Classe 2 são solventes que devem ser limitados em uso durante a fabricação do agente terapêutico. Os solventes de Classe 3 são solventes com baixo potencial tóxico e de menor risco para a saúde humana. Os dados para os solventes de Classe 3 indicam que os mesmos são menos tóxicos em estudos agudos ou de curto prazo e negativos em estudos de genotoxicidade.

**[0077]** Os solventes de Classe 1, que devem ser evitados, incluem: benzeno; tetracloreto de carbono; 1,2-dicloroetano; 1,1-dicloroetano; e 1,1,1-tricloroetano.

**[0078]** Exemplos de solventes de Classe 2 são: acetonitrila, clorobenzeno, clorofórmio, cumeno, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 2-etoxietanol, etileno glicol, formamida, hexano, metanol, 2-metoxietanol, metilbutil cetona, metilciclo-hexano, metilisobutilcetona, N-metilpirrolidona, nitrometano, piridina, sulfolano, tetra-hidrofurano, tetralina, tolueno, 1,1,2-tricloroetano e xileno.

**[0079]** Solventes de Classe 3 que possuem baixa toxicidade incluem: ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butila, éter *terc*-butil metílico (MTBE), sulfóxido de dimetila, etanol, acetato de etila, éter etílico, formato de etila, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutila, acetato de isopropila, acetato de metila, 3-metil-1-butanol, metiletil cetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propila e trietilamina.

**[0080]** Solventes residuais em ingredientes farmacêuticos

ativos (APIs) são originados da fabricação de APIs. Em alguns casos, os solventes não são completamente removidos por técnicas de fabricação práticas. A seleção apropriada do solvente para a síntese de APIs pode melhorar o rendimento ou determinar as características como forma de cristal, pureza e solubilidade. Portanto, o solvente é um parâmetro crítico no processo sintético.

**[0081]** Em algumas modalidades, composições que compreendem o Composto 1 compreendem um solvente (ou solventes) orgânico. Em algumas modalidades, composições que compreendem o Composto 1 compreendem uma quantidade residual de um solvente (ou solventes) orgânico. Em algumas modalidades, composições que compreendem o Composto 1 compreendem uma quantidade residual de um solvente de Classe 3. Em algumas modalidades, o solvente orgânico é um solvente de Classe 3. Em algumas modalidades, o solvente de Classe 3 é selecionado a partir do grupo que consiste em ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butila, éter *terc*-butil metílico (MTBE), sulfóxido de dimetila, etanol, acetato de etila, éter etílico, formato de etila, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutila, acetato de isopropila, acetato de metila, 3-metil-1-butanol, metiletil cetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propila e trietilamina. Em algumas modalidades, o solvente de Classe 3 é selecionado a partir do grupo que consiste em acetona, acetato de etila, acetato de isopropila, éter *terc*-butil metílico, heptano, isopropanol e etanol.

**[0082]** Em algumas modalidades, composições que compreendem o Composto 1 compreendem uma quantidade

residual de um solvente de Classe 2. Em algumas modalidades, o solvente orgânico é um solvente de Classe 2. Em algumas modalidades, o solvente de Classe 2 é selecionado a partir grupo que consiste em acetonitrila, clorobenzeno, clorofórmio, cumeno, ciclo-hexano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 2-etoxietanol, etileno glicol, formamida, hexano, metanol, 2-metoxietanol, metilbutil cetona, metilciclo-hexano, metilisobutilcetona, N-metilpirrolidona, nitrometano, piridina, sulfolano, tetra-hidrofurano, tetralina, tolueno, 1,1,2-tricloroetano e xileno. Em algumas modalidades, o solvente de Classe 2 é selecionado a partir do grupo que consiste em acetonitrila, tetra-hidrofurano e tolueno. Em algumas modalidades, o solvente de Classe 2 é acetonitrila.

**[0083]** Em algumas modalidades, composições que compreendem o Composto 1 compreendem uma quantidade residual de um solvente para o qual não foram encontrados dados toxicológicos adequados. Em algumas modalidades, o solvente orgânico é um solvente para o qual não foram encontrados dados toxicológicos adequados. Em algumas modalidades, o solvente é selecionado a partir do grupo que consiste em 2-butanona e 2-metiltetra-hidrofurano.

#### **Terminologia Definida**

**[0084]** Salvo se definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos do presente documento têm o mesmo significado comumente entendido por um técnico no assunto ao qual a matéria pertence. Deve ser entendido que a descrição geral supracitada e a seguinte descrição detalhada são apenas exemplificativas e explicativas e não

são restritivas de qualquer matéria reivindicada. Nesse pedido, o uso do singular inclui o plural, exceto se for especificamente declarado de outro modo. Deve ser observado que, como usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem referentes no plural, salvo se o contexto claramente ditar de outro modo. Neste pedido, o uso de "ou" significa "e/ou" salvo se especificado de outro modo. Ademais, o uso do termo "que inclui", bem como outras formas, como "incluir", "inclui" e "incluído", não é limitativo. O termo "compreendendo" (e termos relacionados como "compreendem" ou "compreende" ou "tendo" ou "incluindo") não se destina a excluir que, em outras determinadas modalidades, por exemplo, uma modalidade de qualquer composição da matéria, composição, método ou processo, ou similares, no presente documento descrita, pode "consistir em" ou "consistir essencialmente em" as características descritas. O termo "cerca de" quando se refere a um número ou a uma faixa numérica significa que o número ou faixa numérica referida é uma aproximação dentro da variabilidade experimental (ou dentro do erro experimental estatístico), e, assim, o número ou faixa numérica pode variar entre 1 % e 15 % do número ou faixa numérica apresentada.

**[0085]** Os títulos de seção usados no presente documento são para propósitos organizacionais apenas e não devem ser interpretados como limitantes da matéria descrita. Todos os documentos ou porções de documentos, citados no pedido incluindo, mas sem limitação a, patentes, pedidos de patente, artigos, livros, manuais e tratados são

expressamente incorporados em suas totalidades a título de referência pelo presente documento para qualquer propósito.

**[0086]** O termo "aceitável" ou "farmaceuticamente aceitável" em relação a uma formulação, composição ou ingrediente, como usado no presente documento, significa que não tem nenhum efeito persistente sobre a saúde geral do indivíduo que é tratado ou não anula a atividade biológica ou propriedades do composto, e é relativamente não tóxica.

**[0087]** Como usado no presente documento, "melhora" dos sintomas de uma doença, transtorno ou condição particular por administração de um composto ou composição farmacêutica particular se refere a qualquer diminuição de gravidade, retardamento no início, desaceleração de progressão ou encurtamento de duração, seja permanente ou temporário, duradouro ou transitório que pode ser atribuído a ou associado à administração do composto ou composição.

**[0088]** "Biodisponibilidade" se refere à porcentagem de Composto 1 dosado que é entregue na circulação geral do animal ou ser humano que está sendo estudado. A exposição total ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) de um fármaco quando intravenosamente administrado é definida usualmente como 100 % biodisponível (F%). "Biodisponibilidade oral" se refere à extensão em que o Composto 1 é absorvido na circulação geral quando a composição farmacêutica é tomada oralmente em comparação à injeção intravenosa.

**[0089]** "Concentração plasmática sanguínea" se refere à concentração de Composto 1 no componente plasmático de sangue de um indivíduo. Deve ser entendido que a concentração plasmática de Composto 1 pode variar

significativamente entre indivíduos, devido à variabilidade em relação ao metabolismo e/ou a possíveis interações com outros agentes terapêuticos. De acordo com uma modalidade revelada no presente documento, a concentração plasmática sanguínea de Composto 1 pode variar de indivíduo para indivíduo. De modo semelhante, valores, como concentração plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) ou tempo para atingir a concentração plasmática máxima ( $T_{máx}$ ) ou área total sob a curva de tempo de concentração plasmática ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) podem variar de indivíduo para indivíduo. Devido a essa variabilidade, a quantidade necessária para constituir "a quantidade terapêuticamente eficaz" de Composto 1 pode variar de indivíduo para indivíduo.

**[0090]** Os termos "coadministração" ou similares, como usado no presente documento, devem abranger a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e são destinados a incluírem regimes de tratamento em que os agentes são administrados pela mesma via de administração ou por uma via de administração diferente ou ao mesmo tempo ou em um momento diferente.

**[0091]** Os termos "quantidade eficaz" ou "quantidade terapêuticamente eficaz", como usado no presente documento, se referem a uma quantidade suficiente de um agente ou um composto sendo administrado, que aliviará até certo ponto um ou mais dos sintomas da doença ou condição que é tratada. O resultado pode ser a redução e/ou alívio dos sinais, sintomas ou causas de uma doença ou qualquer alteração desejada de um sistema biológico. Por exemplo, uma "quantidade eficaz" para usos terapêuticos é a quantidade da composição incluindo um composto como

revelado no presente documento exigida para fornecer uma diminuição clinicamente significativamente em sintomas de doença sem efeitos colaterais adversos indevidos. Uma "quantidade eficaz" apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada com o uso de técnicas, como um estudo de escalonamento de dose. O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" inclui, por exemplo, uma quantidade profilaticamente eficaz. Uma "quantidade eficaz" de um composto revelado no presente documento é uma quantidade eficaz para alcançar um efeito farmacológico desejado ou melhora terapêutica sem efeitos colaterais adversos indevidos. Deve ser entendido que "uma quantidade eficaz" ou "uma quantidade terapêuticamente eficaz" pode variar de indivíduo para indivíduo, devido à variação em metabolismo de Composto 1, idade, peso, condição geral do indivíduo, a condição que é tratada, a gravidade da condição que é tratada e o julgamento do médico prescritor. Apenas a título de exemplo, quantidades terapêuticamente eficazes podem ser determinadas por um teste clínico de escalonamento de dose.

**[0092]** Os termos "melhorar" ou "melhoramento" significa aumentar ou prolongar potência ou duração de um efeito desejado. A título de exemplo, "melhorar" o efeito de agentes terapêuticos se refere à capacidade de aumentar ou prolongar potência ou duração do efeito de agentes terapêuticos durante o tratamento de uma doença, transtorno ou condição. Uma "quantidade eficaz de melhoramento", como usado no presente documento, se refere a uma quantidade adequada para melhorar o efeito de um agente terapêutico no tratamento de uma doença, transtorno ou condição. Quando

usadas em um paciente, quantidades eficazes para esse uso dependerá da gravidade e curso da doença, transtorno ou condição, terapia anterior, do estado de saúde do paciente e resposta aos fármacos e do julgamento do médico assistente.

**[0093]** O termo "quantidade profilaticamente eficaz", como usado no presente documento, se refere àquela quantidade de uma composição aplicada a um paciente que aliviará até certo ponto um ou mais dentre os sintomas de uma doença, condição ou transtorno que é tratada. Em tais aplicações profiláticas, tais quantidades podem depender do estado de saúde, peso do paciente e similares. Como um exemplo, um elemento pode determinar tais quantidades profilaticamente eficazes por um teste clínico de escalonamento de dose.

**[0094]** O termo "indivíduo", como usado no presente documento, se refere a um animal que é o objeto de tratamento, observação ou experimento. Apenas a título de exemplo, um indivíduo pode ser, mas sem limitação a, um mamífero incluindo, mas sem limitação a, um ser humano.

**[0095]** Como usado no presente documento, o termo "atividade alvo" se refere a uma atividade biológica que tem capacidade de ser modulada por um modulador seletiva. Certas atividades alvo exemplificativas incluem, mas sem limitação a, afinidade de ligação, transdução de sinal, atividade enzimática, crescimento tumoral, inflamação ou processos relacionados à inflamação e melhora de um ou mais sintomas associados a uma doença ou condição.

**[0096]** Os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento", como usado no presente documento, incluem aliviar, diminuir

ou melhorar sintomas de doença ou condição, prevenir sintomas adicionais, melhorar ou prevenir as causas metabólicas subjacentes de sintomas, inibir a doença ou condição, por exemplo, interromper o desenvolvimento da doença ou condição, aliviar a doença ou condição, causar regressão da doença ou condição, aliviar uma condição causada pela doença ou condição ou interromper os sintomas da doença ou condição. Os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento" incluem, mas sem limitação a, tratamentos profiláticos e/ou terapêuticos.

**[0097]** Como usado no presente documento, IC<sub>50</sub> se refere a uma dosagem, concentração ou quantidade de um composto de teste particular que elicitava uma resposta dependente de dose em 50 % de expressão máxima de uma resposta particular que é induzida, provocada ou potencializada pelo composto de teste particular.

#### **Composições/Formulações Farmacêuticas**

**[0098]** Composições farmacêuticas podem ser formuladas de uma maneira convencional com o uso de um ou mais carreadores fisiologicamente aceitáveis incluindo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. Uma formulação adequada é dependente da via de administração escolhida. Um resumo de composições farmacêuticas descritas no presente documento pode ser encontrado, por exemplo, em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Décima nona Edição (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvânia 1975; Liberman, H.A. e Lachman, L., Eds.,

*Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nova York, N.Y., 1980; e *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sétima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporados em suas totalidades a título de referência no presente documento.

**[0099]** Uma composição farmacêutica, como usado no presente documento, se refere a uma mistura de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona (Composto 1) com outros componentes químicos, como carreadores, estabilizantes, diluentes, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes espessantes e/ou excipientes. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um mamífero. Na prática dos métodos de tratamento ou uso fornecidos no presente documento, quantidades terapêuticamente eficazes de Composto 1 são administradas em uma composição farmacêutica a um mamífero que tem uma doença, transtorno ou condição a ser tratada. Preferencialmente, o mamífero é um ser humano. Uma quantidade terapêuticamente eficaz pode variar amplamente dependendo da gravidade da doença, da idade e da saúde relativa do indivíduo, da potência do composto usado e de outros fatores. Os compostos podem ser usados unicamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos como componentes de misturas.

**[0100]** Em algumas modalidades, é a composição farmacêutica que compreende (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona (Composto 1) e pelo menos um ingrediente inativo selecionado a partir de carreadores, diluentes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas

modalidades, é uma composição farmacêutica que compreende uma forma cristalina de Composto 1 e pelo menos um ingrediente inativo selecionado a partir de carreadores, diluentes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, é a composição farmacêutica que compreende uma forma cristalina de Composto 1, Forma 3, e pelo menos um ingrediente inativo selecionado a partir de carreadores, diluentes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, é a composição farmacêutica que compreende uma forma cristalina de Composto 1, Forma 2, e pelo menos um ingrediente inativo selecionado a partir de carreadores, diluentes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, é a composição farmacêutica que compreende uma forma cristalina de Composto 1, Forma 1, e pelo menos um ingrediente inativo selecionado a partir de carreadores, diluentes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

**[0101]** O termo "combinação farmacêutica", como usado no presente documento, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais de um ingrediente ativo e inclui ambas as combinações fixas e não fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, Composto 1 e um coagente são ambos administrados simultaneamente a um paciente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, Composto 1 e um coagente são ambos administrados a um paciente como entidades separadas simultânea, concomitante ou sequencialmente sem nenhum limite de tempo de intervenção específico, em que tal

administração fornece níveis eficazes dos dois compostos no corpo do paciente. O último se aplica à terapia de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

**[0102]** Composições farmacêuticas incluindo um composto descrito no presente documento podem ser fabricadas de uma maneira convencional, como, apenas a título de exemplo, por meio de processos de mistura convencional, dissolução, granulação, fabricação de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulamento, aprisionamento ou compressão.

#### **Formas de Dosagem**

**[0103]** As composições farmacêuticas descritas no presente documento podem ser formuladas para administração a um mamífero através de quaisquer meios convencionais incluindo, mas sem limitação a, vias de administração oral, parenteral (por exemplo, intravenosa, subcutânea ou intramuscular), bucal, intranasal, retal ou transdérmica. Como usado no presente documento, o termo "sujeito" ou "indivíduo" é usado para significar um animal, preferencialmente, um mamífero incluindo um ser humano ou não humano. Os termos indivíduo, paciente e sujeito podem ser usada intercambiavelmente.

**[0104]** Além disso, as composições farmacêuticas descritas no presente documento, que incluem o Composto 1, podem ser formuladas em qualquer forma de dosagem adequada incluindo, mas sem limitação a, formas de dosagem oral sólida, formulações de liberação controlada, formulações de fusão rápida, formulações efervescentes, comprimidos, pós, pílulas, cápsulas, formulações de liberação retardada,

formulações de liberação prolongada, formulações de liberação pulsátil, formulações multiparticuladas e formulações mistas de liberação imediata e de liberação controlada.

**[0105]** Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas ao misturar um ou mais excipientes sólidos com um ou mais dos compostos descritos no presente documento, opcionalmente, ao triturar a mistura resultante, e ao processar a mistura de grânulos, após adicionar auxiliares adequadas, se desejado, para obter comprimidos ou núcleos de drágea. Excipientes adequados incluem, por exemplo, cargas, como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol; preparações de celulose, como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulose, celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica; ou outros, como: polivinilpirrolidona (PVP ou povidona) ou fosfato de cálcio. Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, como a croscarmelose sódica reticulada, polivinilpirrolidona, ágar ou ácido algínico ou um sal do mesmo, como alginato de sódio.

**[0106]** Preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas push-fit feitas de gelatina, bem como cápsulas vedadas macias feitas de gelatina e de um plastificante, como glicerol ou sorbitol. As cápsulas push-fit podem conter os ingredientes ativos na mistura por adição com carga, como lactose, aglutinantes, como amidos, e/ou lubrificantes, como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas macias, os

compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, como óleos graxos, parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, estabilizantes podem ser adicionados. Todas as formulações para administração oral devem estar em dosagens adequadas para tal administração.

**[0107]** Em algumas modalidades, as formas de dosagem sólida reveladas no presente documento podem estar na forma de um comprimido, (incluindo um comprimido de suspensão, um comprimido de fusão rápida, um comprimido de desintegração por mordedura, um comprimido de desintegração rápida, um comprimido de desintegração rápida, um comprimido efervescente ou drágea), uma pílula, um pó (incluindo um pó embalado estéril, um pó dispensável ou um pó efervescente) uma cápsula (incluindo cápsulas moles ou duras, por exemplo, cápsulas feitas de gelatina de origem animal ou HPMC derivada de planta ou "cápsulas polvilhadas"), dispersão sólida, solução sólida, forma de dosagem bioerodível, formulações de liberação controlada, formas de dosagem de liberação pulsátil, formas de dosagem multiparticuladas, pelotas, grânulos ou um aerossol. Em outras modalidades, a formulação farmacêutica está na forma de um pó. Ainda em outras modalidades, a formulação farmacêutica está na forma de um comprimido incluindo, mas sem limitação a, um comprimido de fusão rápida. Adicionalmente, formulações farmacêuticas descritas no presente documento podem ser administradas como uma única cápsula ou em forma de dosagem de múltiplas cápsulas. Em algumas modalidades, a formulação farmacêutica é administrada em duas, três ou quatro cápsulas ou

comprimidos.

**[0108]** Em algumas modalidades, formas de dosagem sólida, por exemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes e cápsulas, são preparadas ao misturar partículas de Composto 1 com um ou mais excipientes farmacêuticos para formar uma composição de mescla a granel. Ao se referir àquelas composições de mescla a granel como homogêneas, entende-se que as partículas de Composto 1 são dispersadas uniformemente ao longo da composição de modo que a composição possa ser subdividida prontamente em formas de dosagem igualmente eficazes, como comprimidos, pílulas e cápsulas. As dosagens unitárias individuais podem incluir também revestimentos de película, que se desintegra mediante ingestão oral ou mediante contato com diluente. Essas formulações podem ser fabricadas por técnicas farmacológica convencionais.

**[0109]** Técnicas farmacológicas convencionais incluem, por exemplo, um ou uma combinação de métodos: (1) mistura a seco, (2) compressão direta, (3) moagem, (4) granulação a seco ou não aquosa, (5) granulação úmida ou (6) fusão. Consulte, por exemplo, Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Outros métodos incluem, por exemplo, secagem por pulverização, revestimento em recipiente rotativo, granulação por fusão, granulação, secagem ou revestimento por pulverização em leite fluidizado (por exemplo, revestimento de verniz), revestimento tangencial, pulverização superior, formação de tabletes, extrusão e similares.

**[0110]** As formas de dosagem sólida farmacêuticas descritas no presente documento podem incluir Composto 1 e

um ou mais aditivos farmacologicamente aceitáveis, como um carreador compatível, aglutinante, agente de preenchimento, agente suspensor, agente aromatizante, agente adoçante, agente desintegrante, agente dispersante, tensoativo, lubrificante, corante, diluente, solubilizante, agente umectante, plastificante, estabilizante, melhorador de penetração, agente umectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante ou uma ou mais combinações dos mesmos. Ainda em outros aspectos, o uso de procedimentos de revestimento padrão, como aqueles descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª Edição (2000), um revestimento de película é fornecido ao redor da formulação de Composto 1. Em uma modalidade, algumas ou todas as partículas do Composto 1 são revestidas. Em outra modalidade, algumas ou todas as partículas do Composto 1 são microencapsuladas. Ainda em outra modalidade, as partículas do Composto 1 não são microencapsuladas e não são revestidas.

**[0111]** Carreadores adequados para uso nas formas de dosagem sólida descritos no presente documento incluem, mas sem limitação a, acácia, gelatina, dióxido de silício coloidal, glicerofosfato de cálcio, lactato de cálcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnésio, caseinato de sódio, lecitina de soja, cloreto de sódio, fosfato tricálcico, fosfato dipotássico, lactilato de estearoil de sódio, carragenina, metilcelulose de amido monoglicerídeo, diglicerídeo-metilcelulose, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, sacarose, celulose microcristalina, lactose, manitol, e similares.

**[0112]** Agentes de preenchimento adequados para uso nas formas de dosagem sólida descritos no presente documento

incluem, mas sem limitação a, lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, pó de celulose, dextrose, dextratos, dextrano, amidos, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilmetilcelulose, acetato de metilcelulose hidroxipropilmetilcelulose (HPMC-acetilmetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), sacarose, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloreto de sódio, polietileno glicol e similares.

**[0113]** A fim de liberar o Composto 1 de uma matriz de forma de dosagem sólida tão eficientemente quanto possível, desintegrantes são usados frequentemente na formulação, especialmente, quando as formas de dosagem são comprimidas com aglutinante. Os desintegrantes ajudam a romper a matriz de forma de dosagem por inchaço ou ação capilar quando a umidade é absorvida na forma de dosagem. Desintegrantes adequados para uso nas formas de dosagem sólida descritos no presente documento incluem, mas sem limitação a, amido natural, como amido de milho ou amido de batata, a um amido pré-gelatinizado, como National 1551 ou Amijel® ou amido de sódio, como Promogel® ou Explotab®, uma celulose, como um produto de madeira, celulose metilcristalina, por exemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® e Solka-Floc®, metilcelulose, croscarmelose ou uma celulose reticulada, como carboximetilcelulose sódica reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulose reticulada ou croscarmelose reticulada, um amido reticulado, como glicolato de amido de

sódio, um polímero reticulado, como crospovidona, uma polivinilpirrolidona reticulada, alginato, como ácido algínico ou um sal de ácido algínico, como alginato de sódio, uma argila, como Veegum® HV (silicato de alumínio e magnésio), uma goma, como ágar, guar, uma goma, como ágar, guar, alfarroba, Karaya, pectina ou tragacanto, glicolato de amido sódico, bentonita, uma esponja natural, um surfactante, uma resina, como uma resina de troca catiônica, polpa cítrica, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de sódio em combinação com amido e similares. Em algumas modalidades fornecidas no presente documento, o agente desintegrante é selecionado a partir do grupo que consiste em amido natural, um amido pré-gelatinizado, um amido de sódio, celulose metilcristalina, metilcelulose, croscarmelose, croscarmelose sódica, carboximetilcelulose de sódio reticulada, carboximetilcelulose reticulada, croscarmelose reticulada, amido reticulado, como glicolato de amido sódico, polímero reticulado, como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sódio, uma argila ou uma goma. Em algumas modalidades fornecidas no presente documento, o agente desintegrante é croscarmelose sódica.

**[0114]** Aglutinantes conferem coesão a formulações de forma de dosagem oral sólida: para formulação de cápsula preenchida com pó, os mesmos auxiliam na formação de tampão que pode ser preenchido em cápsulas de invólucro macios ou duros e, para formulação de comprimido, os mesmos garantem que o comprimido permaneça intacto após compressão e ajudam a garantir a uniformidade de mescla antes de uma etapa de compressão ou preenchimento. Materiais adequados para uso

como aglutinantes nas formas de dosagem sólida descritos no presente documento incluem, mas sem limitação a, carboximetilcelulose, metilcelulose (por exemplo, Metocel®), hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, Hipromelose USP Pharmaccoat-603, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose (Aqoate HS-LF e HS), hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose (por exemplo, Klucel®), etilcelulose (por exemplo, Ethocel®), e celulose microcristalina (por exemplo, Avicel®), dextrose microcristalina, amilose, silicato de alumínio e magnésio, ácidos polissacarídicos, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinila, crospovidona, povidona, amido, amido pré-gelatinizado, tragacanto, dextrina, um açúcar, como sacarose (por exemplo, Dipac®), glicose, dextrose, melaços, manitol, sorbitol, xilitol (por exemplo, Xilitab®), lactose, uma goma natural ou sintética, como acácia, tragacanto, goma ghatti, mucilagem de cascas de isapol, amido, polivinilpirrolidona (por exemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdane® XL-10 e Povidone® K-12), lariço arabogalactano, Veegum®, polietileno glicol, ceras, alginato de sódio e similares.

**[0115]** Em geral, níveis de aglutinante de 20-70 % são usados em formulações de cápsula de gelatina preenchida com pó. O nível de uso de aglutinante em formulações de comprimido varia de acordo com compressão direta, granulação úmida, compactação por rolo ou uso de outros excipientes, como cargas que atuam como aglutinantes moderados. Os formuladores versados na técnica podem determinar o nível de aglutinante para as formulações, mas o nível de uso de aglutinante de até 70 % em formulações de

comprimido é comum.

**[0116]** Lubrificantes ou deslizantes adequados para uso nas formas de dosagem sólida descritos no presente documento incluem, mas sem limitação a, ácido esteárico, hidróxido de cálcio, talco, amido de milho, fumarato de estearil de sódio, sais de metal alcalino e metal alcalinoterroso, como cálcio, magnésio, ácido esteárico, estearatos de sódio, estearato de magnésio, estearato de zinco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, leucina, um polietilenoglicol ou um metoxipolietileno glicol, como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propileno glicol, oleato de sódio, behenato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, benzoato de glicerila, lauril sulfato de magnésio ou sódio e similares. Em algumas modalidades fornecidas no presente documento, o lubrificante é selecionado a partir do grupo que consiste em ácido esteárico, hidróxido de cálcio, talco, amido de milho, fumarato de estearil de sódio, ácido esteárico, estearatos de sódio, estearato de magnésio, estearato de zinco e ceras. Em algumas modalidades fornecidas no presente documento, o lubrificante é estearato de magnésio.

**[0117]** Diluentes adequados para uso nas formas de dosagem sólida descritos no presente documento incluem, mas sem limitação a, açúcares (incluindo lactose, sacarose e dextrose), polissacarídeos (incluindo dextrans e maltodextrina), polióis (incluindo manitol, xilitol e sorbitol), ciclodextrinas e similares. Em algumas modalidades fornecidas no presente documento, o diluente é selecionado a partir do grupo que consiste em lactose,

sacarose, dextrose, dextrans, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, amidos, amidos modificados, celulose microcristalina, microcelulose e talco. Em algumas modalidades fornecidas no presente documento, o diluente é celulose microcristalina.

**[0118]** O termo "diluente não solúvel em água" representa compostos tipicamente usados na formulação de componentes farmacêuticos, como fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, amidos, amidos modificados, celulose microcristalina, microcelulose (por exemplo, tendo uma densidade de cerca de 0,45 g/cm<sup>3</sup>, por exemplo, Avicel, celulose em pó) e talco.

**[0119]** Agentes umectantes adequados para uso nas formas de dosagem sólida descritos no presente documento incluem, por exemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerila, mono-oleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, mono-oleato de polioxietileno sorbitano, monolaurato de polioxietileno sorbitano, compostos de amônio quaternário (por exemplo, Polyquat 10®), oleato de sódio, lauril sulfato de sódio, estearato de magnésio, docusato de sódio, triacetina, TPGS de vitamina E e similares.

**[0120]** Tensoativos adequados para uso nas formas de dosagem sólida descritos no presente documento incluem, por exemplo, lauril sulfato de sódio, mono-oleato de sódio, mono-oleato de polioxietileno sorbitano, polissorbatos, polaxômeros, sais biliares, monoestearato de glicerila, copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno, por exemplo, Pluronic® (BASF) e similares. Em algumas modalidades fornecidas no presente documento, o tensoativo

é selecionado a partir do grupo que consiste em lauril sulfato de sódio, mono-oleato de sorbitano, mono-oleato de polioxietileno sorbitano, polissorbatos, polaxômeros, sais biliares, monoestearato de glicerila, copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno. Em algumas modalidades fornecidas no presente documento, o tensoativo é lauril sulfato de sódio.

**[0121]** Agentes suspensores adequados para uso nas formas de dosagem sólida descritos aqui incluem, mas sem limitação a, polivinilpirrolidona, por exemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 ou polivinilpirrolidona K30, polietilenoglicol, por exemplo, o polietilenoglicol pode ter um peso molecular de cerca de 300 a cerca de 6000 ou cerca de 3350 a cerca de 4000 ou cerca de 7000 a cerca de 5400, copolímero de vinil pirrolidona/acetato de vinil (S630), carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polissorbato-80, hidroxietilcelulose, alginato de sódio, gomas, como, por exemplo, goma tragacanto e goma acácia, goma guar, xantanas, incluindo goma xantana, açúcares, celulósicos, como, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, polissorbato-80, alginato de sódio, monolaurato de sorbitano polietoxilado, monolaurato de sorbitano polietoxilado, povidona e similares.

**[0122]** Antioxidantes adequados para uso nas formas de dosagem sólida descritos no presente documento incluem, por exemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sódio e tocoferol.

**[0123]** Deve ser observado que há uma sobreposição considerável entre aditivos usados nas formas de dosagem sólida descritas no presente documento. Assim, os aditivos listados acima devem ser considerados meramente como exemplificativos, e não limitante, dos tipos de aditivos que podem ser incluídos em formas de dosagem sólida descritas no presente documento. As quantidades de tais aditivos podem ser determinadas prontamente por um técnico no assunto de acordo com as propriedades particulares desejadas.

**[0124]** Em outras modalidades, uma ou mais camadas da formulação farmacêutica são plastificadas. Ilustrativamente, um plastificante é, em geral, um sólido ou líquido de alto ponto de ebulição. Plastificantes adequados podem ser adicionados de cerca de 0,01 % a cerca de 50 % em peso (p/p) da composição de revestimento. Plastificantes incluem, mas sem limitação a, ftalato de dietila, ésteres de citrato, polietileno glicol, glicerol, glicerídeos acetilados, triacetina, polipropileno glicol, polietileno glicol, citrato de trietila, sebacato de dibutila, ácido esteárico, estearol, estearato e óleo de rícino.

**[0125]** Os comprimidos compactados são formas de dosagem sólida preparadas ao compactar a mescla a granel das formulações descritas acima. Em várias modalidades, os comprimidos compactados que são projetados para dissolver na boca incluirão um ou mais agentes saborizantes. Em outras modalidades, os comprimidos compactados incluirão uma película que circunda o comprimido compactado final. Em algumas modalidades, o revestimento de película pode

fornecer uma liberação retardada de Composto 1 a partir da formulação. Em outras modalidades, o revestimento de película ajuda na adesão do paciente ao tratamento (por exemplo, revestimentos Opadry® ou revestimento de açúcar). Os revestimentos de película incluindo Opadry® variam tipicamente de cerca de 1 % a cerca de 3 % do peso do comprimido. Em outras modalidades, os comprimidos compactados incluem um ou mais excipientes.

**[0126]** Uma cápsula pode ser preparada, por exemplo, ao colocar a mescla a granel da formulação de Composto 1 no interior de uma cápsula. Em algumas modalidades, as formulações (suspensões e soluções não aquosas) são colocadas em uma cápsula de gelatina mole. Em algumas modalidades, as formulações (suspensões e soluções não aquosas) são colocadas em uma cápsula de gelatina de invólucro duro. Em outras modalidades, as formulações são colocadas em cápsulas de gelatina padrão ou cápsulas de não gelatina, como cápsulas compreendendo HPMC. Em outras modalidades, a formulação é colocada em uma cápsula polvilhada, em que a cápsula pode ser ingerida inteira ou a cápsula pode ser aberta e os conteúdos polvilhados sobre o alimento antes de comer. Em algumas modalidades, a dose terapêutica é dividida em múltiplas cápsulas (por exemplo, duas, três ou quatro). Em algumas modalidades, toda a dose da formulação é entregue em uma forma de cápsula.

**[0127]** Em várias modalidades, as partículas de Composto 1 e um ou mais excipientes são mesclados a seco e comprimidos em uma massa, como um comprimido, que tem uma dureza suficiente para fornecer uma composição farmacêutica que se desintegra substancialmente em menos de cerca de 30

minutos, menos de cerca de 35 minutos, menos de cerca de 40 minutos, menos de cerca de 45 minutos, menos de cerca de 50 minutos, menos de cerca de 55 minutos ou menos de cerca de 60 minutos, após administração oral, liberando, desse modo, a formulação no fluido gastrointestinal.

**[0128]** Em outro aspecto, formas de dosagem podem incluir formulações microencapsuladas. Em algumas modalidades, um ou mais outros materiais compatíveis estão presentes no material de microencapsulamento. Materiais exemplificativos incluem, mas sem limitação a, modificadores de pH, facilitadores de erosão, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes saborizantes e materiais de carreador, como aglutinantes, agentes suspensores, agentes de desintegração, agentes de preenchimento, tensoativos, solubilizantes, estabilizantes, lubrificantes, agentes umectantes e diluentes.

**[0129]** Materiais úteis para a microencapsulamento descritos no presente documento incluem materiais compatíveis com Composto 1 que isola suficientemente o Composto 1 de outros excipientes não compatíveis. Materiais compatíveis com Composto 1 são aqueles que retardam a liberação dos compostos de Composto 1 *in vivo*.

**[0130]** Materiais de microencapsulamento exemplificativos úteis para retardar a liberação das formulações incluindo compostos descritos no presente documento incluem, mas sem limitação a, éteres de hidroxipropil celulose (HPC), como Klucel® ou Nisso HPC, éteres de hidroxipropil celulose de baixa substituição (L-HPC), éteres de hidroxipropil metil celulose (HPMC), como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Metocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 e

Benecel MP843, polímeros de metilcelulose, como Metocel®-A, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) e Metolose®, Etilceluloses (EC) e misturas dos mesmos, como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, Álcool polivinílico (PVA), como Opadry AMB, hidroxietilceluloses, como Natrosol®, carboximetilceluloses e sais de carboximetilceluloses (CMC), como Aqualon®-CMC, copolímeros de álcool polivinílico e polietileno glicol, como Kollicoat IR®, monoglicerídeo (Myverol), triglicerídeos (KLX), polietilenoglicóis, amido alimentar modificado, polímeros acrílicos e misturas de polímeros acrílicos com éteres de celulose, como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D e Eudragit® NE 40D, ftalato de acetato de celulose, sepi-filmes, como misturas de HPMC e ácido esteárico, ciclodextrinas e misturas desses materiais.

**[0131]** Ainda em outras modalidades, plastificantes, como polietilenoglicóis, por exemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 e PEG 800, ácido esteárico, propileno glicol, ácido oleico e triacetina são incorporados no material de microencapsulamento. Em outras modalidades, o material de microencapsulamento útil para retardar a liberação das composições farmacêuticas é da USP ou do Formulário Nacional (NF). Ainda em outras modalidades, o material de microencapsulamento é Klucel. Ainda em outras modalidades, o material de microencapsulamento é metocel.

**[0132]** O Composto microencapsulado 1 pode ser formulado por vários métodos, cujos exemplos ilustrativos incluem,

por exemplo, processos de secagem por aspersão, processos de solvente de disco giratório, processos de fusão a quente, métodos de refrigeração por pulverização, leito fluidizado, deposição eletrostática, extrusão centrífuga, separação por suspensão rotacional, polimerização na interface de gás líquido ou gás sólido, extrusão de pressão ou pulverização de banho de extração de solvente. Além dessas, várias técnicas químicas, por exemplo, também podem ser usadas coacervação complexa, evaporação de solvente, incompatibilidade polímero-polímero, polimerização interfacial em meio líquido, polimerização in situ, secagem em líquido e dessolvatação em meio líquido. Adicionalmente, outros métodos, como compactação por rolo, extrusão/esferonização, coacervação ou revestimento de nanopartículas também podem ser usados.

**[0133]** Em uma modalidade, as partículas de Composto 1 são microencapsuladas antes de serem formuladas em uma das formas acima. Ainda em outra modalidade, algumas ou a maioria das partículas são revestidas antes de serem formulados adicionalmente ao usar procedimentos de revestimento padrão, como aqueles descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20<sup>a</sup> Edição (2000).

**[0134]** Em outras modalidades, as formulações de dosagem sólida do Composto 1 são plastificadas (revestidas) com uma ou mais camadas. Ilustrativamente, um plastificante é, em geral, um sólido ou líquido de alto ponto de ebulição. Plastificantes adequados podem ser adicionados de cerca de 0,01 % a cerca de 50 % em peso (p/p) da composição de revestimento. Plastificantes incluem, mas sem limitação a, ftalato de dietila, ésteres de citrato, polietileno glicol,

glicerol, glicerídeos acetilados, triacetina, polipropileno glicol, polietileno glicol, citrato de trietila, sebacato de dibutila, ácido esteárico, estearol, estearato e óleo de rícino.

**[0135]** Em outras modalidades, um pó incluindo as formulações com Composto 1 pode ser formulado para incluir um ou mais excipientes farmacêuticos e sabores. Tal pó pode ser preparado, por exemplo, ao misturar a formulação e os excipientes farmacêuticos opcionais para formar uma composição de mescla a granel. Modalidades adicionais também incluem um agente suspensor e/ou um agente umectante. Essa mescla a granel é subdividida uniformemente em embalagem de dosagem unitária ou unidades de embalagem de múltiplas dosagens.

**[0136]** Ainda em outras modalidades, pós efervescentes também são preparados de acordo com a presente revelação. Sais efervescentes têm sido usados para dispersar medicamentos em água para administração oral. Sais efervescentes são grânulos ou pós grosseiros contendo um agente medicinal em uma mistura seca, usualmente composto de bicarbonato de sódio, ácido cítrico e/ou ácido tartárico. Quando sais das composições descritas no presente documento são adicionados à água, os ácidos e a base reagem para liberar gás dióxido de carbono, causando, desse modo, "efervescência". Exemplos de sais efervescentes incluem, por exemplo, os seguintes ingredientes: bicarbonato de sódio ou uma mistura de bicarbonato de sódio e carbonato de sódio, ácido cítrico e/ou ácido tartárico. Qualquer combinação ácido-base que resulta na liberação de dióxido de carbono pode ser usada no lugar da combinação de

bicarbonato de sódio e ácidos cítrico e tartárico, desde que os ingredientes sejam adequados para uso farmacêutico e resultado em um pH de cerca de 6,0 ou mais.

**[0137]** Em algumas modalidades, as formas de dosagem sólida descritas no presente documento podem ser formuladas como formas de dosagem oral de liberação retardada com revestimento entérico, isto é, como uma forma de dosagem oral de uma composição farmacêutica como descrito no presente documento que utiliza um revestimento entérico para afetar a liberação no intestino delgado do trato gastrointestinal. A forma de dosagem com revestimento entérico pode ser um comprimido/molde comprimido ou moldado ou extrudado (revestido ou não revestido) contendo grânulos, pó, péletes, esferas ou partículas do ingrediente ativo e/ou outras componentes de composição, que são revestidos ou não revestidos. A forma de dosagem oral com revestimento entérico também pode ser uma cápsula (revestida ou não revestida) contendo péletes, esferas ou grânulos do carreador sólido ou da composição, que é revestido ou não revestido.

**[0138]** O termo "liberação retardada" como usado no presente documento se refere à entrega de modo que a liberação possa ser realizada em alguma localização, em geral, previsível no trato intestinal mais distal daquela em que não foi realizada se não houvesse nenhuma alteração de liberação retardada. Em algumas modalidades o método para retardamento de liberação é revestimento. Quaisquer revestimentos devem ser aplicados em uma espessura suficiente de modo que todo o revestimento não se dissolva nos fluidos gastrointestinais em pH abaixo de cerca de 5,

mas se dissolva em pH de cerca de 5 e mais. Espera-se que polímero aniônico que exibe um perfil de solubilidade dependente de pH pode ser usado como um revestimento entérico nos métodos e composições descritos no presente documento para alcançar a entrega ao trato gastrointestinal inferior. Em algumas modalidades, os polímeros descritos no presente documento são polímeros carboxílicos aniônicos. Em outras modalidades, os polímeros e misturas compatíveis dos mesmo e algumas de suas propriedades incluem, mas sem limitação a:

**[0139]** Goma-laca, também denominada laca purificada, um produto refinado obtido a partir de secreção resinosa de um inseto. Esse revestimento se dissolve em meios de pH >7;

**[0140]** Polímeros acrílicos. O desempenho de polímeros acrílicos (principalmente, sua solubilidade em fluidos biológicos) podem variar com base no grau e tipo de substituição. Exemplos de polímeros adequados incluem copolímeros de ácido metacrílico e copolímeros de metacrilato de amônio. A série Eudragit E, L, S, RL, RS e NE (Rohm Pharma) está disponível como solubilizada em solvente orgânico, dispersão aquosa ou pós secos. A série Eudragit RL, NE e RS é insolúvel no trato gastrointestinal, mas é permeável e é usado principalmente para alvejamento colônico. A série Eudragit E se dissolve no estomago. A série Eudragit L, L-30D e S é insolúvel no estomago e se dissolve no intestino;

**[0141]** Derivados de Celulose. Exemplos de derivados de celulose adequados são etil celulose; e misturas de reação de ésteres de acetato parciais de celulose com anidrido ftálico. O desempenho pode variar com base no grau e tipo

de substituição. Ftalato de acetato de celulose (CAP) se dissolve em pH >6. Aquateric (FMC) é um sistema de base aquosa e é um pseudolátex CAP seco por aspersão com partículas de <1 µm. Outros componentes em Aquateric podem incluir plurônicos, Tweens e monoglicerídeos acetilados. Outros derivados de celulose adequados incluem: trimetilado de acetato de celulose (Eastman); metilcelulose (Pharmacoat, Metocel); ftalato de hidroxipropilmetil celulose (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetil celulose (HPMCS); e succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, AQOAT (Shin Etsu)). O desempenho pode variar com base no grau e tipo de substituição. Por exemplo, HPMCP, como HP-50, HP-55, HP-55S, ou graus HP-55F são adequados. O desempenho pode variar com base no grau e tipo de substituição. Por exemplo, graus adequados de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose incluem, mas sem limitação a, AS-LG (LF), que se dissolve em pH 5, AS-MG (MF), que se dissolve em pH 5,5, e AS-HG (HF), que se dissolve em pH maior. Esses polímeros são oferecidos como grânulos ou como pós finos para dispersões aquosas; Ftalato de Acetato de Polivinila (PVAP). PVAP se dissolve em pH >5, e é muito menos permeável a vapor d'água e fluidos gástricos.

**[0142]** Em algumas modalidades, o revestimento pode, e usualmente, contém um plastificante e, possivelmente, outros excipientes de revestimento, como corantes, talco e/ou estearato de magnésio. Plastificantes adequados incluem citrato de trietila (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerila), citrato de acetil trietila (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenoglicol

400), ftalato de dietila, citrato de tributila, monoglicerídeos acetilados, glicerol, ésteres de ácido graxo, propileno glicol e ftalato de dibutila. Em particular, polímeros acrílicos carboxílicos aniônicos conterão usualmente 10-25 % em peso de um plastificante, especialmente, ftalato de dibutila, polietileno glicol, citrato de trietila e triacetina. Técnicas de revestimento convencionais, como aspersão ou revestimento em recipiente giratório, são empregadas para aplicar revestimentos. A espessura do revestimento deve ser suficiente para garantir que a forma de dosagem oral permaneça intacta até que o local desejado de administração tópica no trato intestinal seja atingido.

**[0143]** Corantes, desempacotadores, tensoativos, agentes antiespumantes, lubrificantes (por exemplo, cera de carnaúba ou PEG) podem ser adicionados aos revestimentos além de plastificantes para solubilizar ou dispersar o material de revestimento, e aprimorar o desempenho de revestimento e o produto revestido.

**[0144]** Em outras modalidades, as formulações descritas no presente documento, que incluem o Composto 1 são entregues com o uso de uma forma de dosagem pulsátil. Uma forma de dosagem pulsátil tem capacidade de fornecer um ou mais pulsos de liberação imediata em pontos de tempo predeterminados após um tempo de atraso controlado ou em locais específicos. Outros tipos de sistemas de liberação controlada podem ser usados. Exemplos de tais sistemas de entrega incluem, por exemplo, sistemas à base de polímero, como ácido poliláctico e poliglicólico, polianidridos e policaprolactona; matrizes porosas, sistemas à base de não

polímero que são lipídeos, incluindo esteróis, como colesterol, ésteres de colesterol e ácidos graxos, ou gorduras neutras, como mono, di e triglicerídeos; sistemas de liberação de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas à base de peptídeo; revestimentos de cera, formas de dosagem bioerodíveis, comprimidos compactados que usam aglutinantes e similares. Consulte, por exemplo, Liberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2<sup>a</sup> Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh *et al.*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2<sup>a</sup> Ed., pp. 751-753 (2002); as Patentes n° US 4.327.725, n° US 4.624.848, n° US 4.968.509, n° US 5.461.140, n° US 5.456.923, n° US 5.516.527, n° US 5.622.721, n° US 5.686.105, n° US 5.700.410, n° US 5.977.175, n° US 6.465.014 e n° US 6.932.983, cada uma das quais é incorporada especificamente a título de referência.

**[0145]** Em algumas modalidades, formulações farmacêuticas são fornecidas desde que incluam partículas de Composto 1 e pelo menos um agente dispersante ou agente suspensor para administração oral a um indivíduo. As formulações podem ser um pó e/ou grânulos para suspensão e, após mistura com água, é obtida uma suspensão substancialmente uniforme.

**[0146]** Deve ser observado que há sobreposição entre os aditivos listados acima usados nas dispersões ou suspensões aquosas descritas no presente documento, uma vez que um determinado aditivo é classificado frequentemente de modo diferente por diferentes profissionais no campo, ou é usado comumente para quaisquer e várias funções. Assim, os aditivos listados acima devem ser considerados meramente como exemplificativos e não limitantes dos tipos de aditivos que podem ser incluídos nas formulações descritas

no presente documento. As quantidades de tais aditivos podem ser determinadas prontamente por um técnico no assunto de acordo com as propriedades particulares desejadas.

### **Métodos**

**[0147]** Em algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia ou gota que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de Composto 1 descrita no presente documento. Em algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de Composto 1 descrita no presente documento. Em algumas modalidades, é um método para tratar gota que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de Composto 1 descrita no presente documento. Em algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia ou gota que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto 1 cristalino, Forma 3, descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto 1 cristalino, Forma 3, descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é um método para tratar gota que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto 1 cristalino, Forma 3, descrito no presente documento. Em

algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia ou gota que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto 1 cristalino, Forma 2, descrito no presente documento. m algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto 1 cristalino, Forma 2, descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é um método para tratar gota que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto 1 cristalino, Forma 2, descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia ou gota que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto 1 cristalino, Forma 1, descrito no presente documento. m algumas modalidades, é um método para tratar hiperuricemia que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto 1 cristalino, Forma 1, descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é um método para tratar gota que compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto 1 cristalino, Forma 1, descrito no presente documento.

#### **Métodos de Dosagem e Regimes de Tratamento**

**[0148]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é usado na preparação de medicamentos para o tratamento de doenças ou condições que se beneficiariam da diminuição de ácido úrico sérico (sUA). Além disso, um método para tratar qualquer uma dentre as doenças ou condições descritas no

presente documento em um indivíduo em necessidade de tal tratamento envolve administração de composições farmacêuticas que contêm o Composto 1 cristalino ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo em quantidades terapêuticamente eficazes para o dito indivíduo.

**[0149]** Em algumas modalidades, composições que contêm o Composto 1 cristalino são administradas para tratamento profilático, terapêutico ou manutenção. Em algumas modalidades, composições que contêm o Composto 1 são administradas para aplicações terapêuticas. Em algumas modalidades, composições que contêm o Composto 1 são administradas para aplicações profiláticas.

**[0150]** Em certas aplicações terapêuticas, as composições são administradas a um paciente que já sofre de uma doença ou condição, em uma quantidade suficiente para curar ou deter pelo menos parcialmente os sintomas da doença ou afecção. Quantidades eficazes para esse uso dependerão da gravidade e da evolução da doença ou condição, da terapia anterior, da situação de saúde do paciente, do peso e da resposta aos fármacos e do julgamento do médico responsável pelo tratamento.

**[0151]** Em aplicações profiláticas, as composições que contêm os compostos descritos no presente documento são administradas a um paciente susceptível a ou, de outro modo, sob risco de uma doença, transtorno ou condição particular. Tal quantidade é definida como "quantidade ou dose profilaticamente eficaz". Nesse uso, as quantidades exatas também dependem do estado de saúde, do peso do paciente e semelhantes. Quando usadas em um paciente, as quantidades eficazes para esse uso dependerão da gravidade

e evolução da doença, transtorno ou condição, da terapia anterior, do estado de saúde do paciente e da resposta aos fármacos e do julgamento do médico responsável pelo tratamento.

**[0152]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado diariamente. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em dias alternados.

**[0153]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado uma vez por dia. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado duas vezes por dia. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado três vezes por dia. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado quatro vezes por dia.

**[0154]** No caso em que a condição do paciente não melhora, após o critério do médico, a administração dos compostos pode ser administrada cronicamente, ou seja, por período de tempo estendido, incluindo ao longo da duração da vida do paciente a fim de melhorar ou, de outro modo, controlar ou limitar os sintomas da doença ou condição do paciente.

**[0155]** Após a melhora das condições do paciente ter ocorrido, uma dose de manutenção é administrada se necessário. Posteriormente, a dosagem ou a frequência de administração ou ambas podem ser reduzidas, em função dos sintomas, a um nível em que a doença, transtorno ou condição melhorada seja mantida. Os pacientes podem, entretanto, necessitar de tratamento intermitente a longo prazo após a recorrência de sintomas.

**[0156]** A quantidade de um determinado agente que corresponderá à tal quantidade variará dependendo de

fatores, como o composto particular, doença ou condição e sua gravidade, a identidade (por exemplo, peso) do indivíduo ou hospedeiro em necessidade de tratamento, mas pode, no entanto, ser determinada de uma maneira reconhecida no campo de acordo com as circunstâncias particulares que circundam o caso, incluindo, por exemplo, o agente específico a ser administrado, a via de administração, a condição a ser tratada e o indivíduo ou hospedeiro a ser tratado. Em geral, entretanto, doses empregadas para tratamento de ser humano adulto estarão tipicamente na faixa de cerca de 0,02 - cerca de 5000 mg por dia, em algumas modalidades, cerca de 1 - cerca de 1500 mg por dia. A dose desejada pode ser convenientemente apresentada em uma dose única ou como doses divididas simultaneamente administradas (ou durante um curto período de tempo) ou em intervalos apropriados, por exemplo, como duas, três, quatro ou mais subdoses por dia.

**[0157]** A composição farmacêutica descrita no presente documento pode estar em formas de dosagem unitária para administração única de dosagens precisas. Em forma de dosagem unitária, a formulação é dividida em doses unitárias que contêm quantidades apropriadas de um ou mais compostos. A dosagem unitária pode estar na forma de uma embalagem contendo quantidade distintas da formulação. Os exemplos não limitadores são cápsulas ou comprimidos embalados, e pós em frascos ou ampolas. As composições de suspensão aquosa podem ser embaladas em recipientes não reutilizáveis de dose única. Alternativamente, recipientes reutilizáveis de múltiplas doses podem ser usados, caso em que é típico incluir um conservante na composição. Apenas a

título de exemplo, formulações para injeção parenteral podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, o que inclui, mas sem limitação a, ampolas, ou em recipientes de múltiplas doses com um conservante adicionado.

**[0158]** As dosagens diárias apropriadas para os compostos descritos no presente documento são de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 20 mg/kg. Em uma modalidade, as dosagens diárias são de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg. Uma dosagem diária indicada no maior mamífero, incluindo, mas sem limitação a, humanos, está na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 1000 mg, convenientemente administrada em uma dose única ou em doses divididas, incluindo, mas sem limitação a, até quatro vezes por dia ou em forma de liberação estendida. As formas de dosagem unitária adequadas para administração oral incluem de cerca de 1 a cerca de 500 mg de ingrediente ativo. Em uma modalidade, a dosagem unitária é cerca de 1 mg, cerca de 5 mg, cerca de, 10 mg, cerca de 20 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 400 mg ou cerca de 500 mg. As faixas supracitadas são meramente sugestivas, pois o número de variáveis em relação a um regime de tratamento de indivíduo é grande, e excursões consideráveis a partir desses valores recomendados não são incomuns. Tais dosagens podem ser alteradas dependendo de inúmeras variáveis, não limitadas à atividade do composto usado, à doença ou condição a ser tratada, ao modo de administração, aos requisitos do indivíduo, à gravidade da doença ou condição a ser tratada e ao julgamento do médico.

**[0159]** A toxicidade e a eficácia terapêutica de tais regimes terapêuticos são determinadas por procedimentos

farmacêuticos padrão em culturas celulares ou animais experimentais, incluindo, porém, sem limitação, a determinação de LD<sub>50</sub> (a dose letal para 50 % da população) e de ED<sub>50</sub> (a dose terapêuticamente eficaz em 50 % da população). A razão de dose entre os efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expressa como a razão entre LD<sub>50</sub> e ED<sub>50</sub>. Os dados obtidos a partir de ensaios de cultura celular e estudos animais podem ser usados na formulação de uma faixa de dosagem para uso em humano. A dosagem de tais compostos se situa, de preferência, em uma faixa de concentrações circulantes que incluem a ED<sub>50</sub> com toxicidade mínima. A dosagem pode variar dentro dessa faixa dependendo da forma de dosagem empregada e da via de administração usada.

#### **Tratamentos de Combinação**

**[0160]** O Composto 1 descrito no presente documento e composições do mesmo também podem ser usados em combinação com outros terapêuticos que são selecionados quanto ao seu valor terapêutico para a condição a ser tratada. Em geral, as composições descritas no presente documento e, em modalidades em que a terapia combinatória é empregada, outros agentes não precisam ser administrados na mesma composição farmacêutica, e podem, devido às características físicas e químicas diferentes, precisar ser administrados por diferentes vias. A determinação do modo de administração e da conveniência de administração, onde possível, na mesma composição farmacêutica, é bem conhecida pelo médico. A administração inicial pode ser feita de acordo com os protocolos estabelecidos reconhecidos no campo e, então, com base nos efeitos observados, a dosagem,

os modos de administração e os tempos de administração podem ser modificados pelo médico.

**[0161]** Em certas instâncias, pode ser apropriado administrar o Composto 1 cristalino descrito no presente documento em combinação com outro agente terapêutico. Apenas a título de exemplo, se um dos efeitos colaterais experimentados por um paciente após receber um dos compostos no presente documento, como Composto 1 cristalino, for náusea, então, pode ser apropriado administrar um agente antináusea em combinação com o agente terapêutico inicial. ou, apenas por meio de exemplo, a eficácia terapêutica de um dentre os compostos descritos no presente documento pode ser melhorada pela administração de um adjuvante (isto é, pelo próprio adjuvante pode ter benefício terapêutico mínimo, mas em combinação com um outro agente terapêutico, o benefício terapêutico geral ao paciente é melhorado). ou, apenas por meio de exemplo, o benefício experimentado por um paciente pode ser aumento pela administração de um dos compostos descritos no presente documento com um outro agente terapêutico (que também inclui um regime terapêutico) que também tem benefício terapêutico. Em qualquer caso, independentemente da doença, transtorno ou condição que é tratada, o benefício geral experimentado pelo paciente pode ser simplesmente aditivo dos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode experimentar um benefício sinérgico.

**[0162]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de xantina oxidase. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de xantina

oxidase, em que o inibidor de xantina oxidase é alopurinol, oxipurinol, febuxostat, topiroxostat ou inositol. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de xantina oxidase, em que o inibidor de xantina oxidase é alopurinol. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de xantina oxidase, em que o inibidor de xantina oxidase é oxipurinol. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de xantina oxidase, em que o inibidor de xantina oxidase é febuxostat. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de xantina oxidase, em que o inibidor de xantina oxidase é topiroxostat. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de xantina oxidase, em que o inibidor de xantina oxidase é ositol.

**[0163]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino e o inibidor de xantina oxidase são administrados em combinação em uma forma de dosagem única. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino e o inibidor de xantina oxidase são administrados em combinação em formas de dosagem separadas.

**[0164]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de SGLT2. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de SGLT2, em que o inibidor de SGLT2 é canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, empagliflozina/linagliptina, empagliflozina/metformina ou dapagliflozina/metformina. Em algumas modalidades, o

Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de SGLT2, em que o inibidor de SGLT2 é canagliflozina. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de SGLT2, em que o inibidor de SGLT2 é dapagliflozina. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de SGLT2, em que o inibidor de SGLT2 é empagliflozina. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de SGLT2, em que o inibidor de SGLT2 é empagliflozina/linagliptina. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de SGLT2, em que o inibidor de SGLT2 é empagliflozina/metformina. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de SGLT2, em que o inibidor de SGLT2 é dapagliflozina/metformina.

**[0165]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino e o inibidor de SGLT2 são administrados em combinação em uma forma de dosagem única. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino e o inibidor de SGLT2 são administrados em combinação em formas de dosagem separadas.

**[0166]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de xantina oxidase e um inibidor de SGLT2. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino é administrado em combinação com um inibidor de xantina oxidase e um inibidor de SGLT2, em que o inibidor de xantina oxidase é alopurinol, oxipurinol, febuxostat, topiroxostat ou inositol, e o inibidor de SGLT2 é canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina,

empagliflozina/linagliptina, empagliflozina/metformina ou dapagliflozina/metformina.

**[0167]** Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, o inibidor de xantina oxidase e o inibidor de SGLT2 são administrados em combinação em uma forma de dosagem única. Em algumas modalidades, o Composto 1 cristalino, o inibidor de xantina oxidase e o inibidor de SGLT2 são administrados em combinação em formas de dosagem separadas.

**[0168]** A escolha particular de compostos usados dependerá do diagnóstico dos médicos responsáveis e de seu julgamento da condição do paciente e do protocolo de tratamento apropriado. Os compostos podem ser administrados concomitantemente (por exemplo, simultânea, essencialmente de modo simultâneo ou no mesmo protocolo de tratamento) ou sequencialmente, dependendo da natureza da doença, transtorno ou condição, da condição do paciente e da escolha real de compostos usados. A determinação da ordem de administração e do número de repetições de administração de cada agente terapêutico durante um protocolo de tratamento é bem conhecida pelo médico após avaliação da doença a ser tratada e da condição do paciente.

**[0169]** As dosagens terapeuticamente eficazes podem variar quando os fármacos são usados em combinações de tratamento. Os métodos para determinar experimentalmente dosagens terapeuticamente eficazes de fármacos e outros agentes para uso em regimes de tratamento de combinação são descritos na literatura. Por exemplo, o uso de dosagem metronômica, isto é, fornecer mais frequentemente doses inferiores para minimizar efeitos tóxicos foi descrito extensivamente na literatura. O tratamento de combinação

inclui, ainda, tratamentos periódicos que começam e terminam em vários momentos para auxiliar no gerenciamento clínico do paciente.

**[0170]** Para terapias de combinação descritas no presente documento, dosagens dos compostos coadministrados variarão obviamente dependendo do tipo de cofármaco empregado, do fármaco empregado específico, da doença ou condição sendo tratada e assim por diante. Além disso, quando coadministrado com um ou mais agentes biologicamente ativos, o composto fornecido no presente documento pode ser administrado simultaneamente com o agente biologicamente ativo (ou agentes biologicamente ativos) ou sequencialmente. Se administrado sequencialmente, o médico responsável decidirá sobre a sequência apropriada de administração da proteína em combinação com o agente biologicamente ativo (ou agentes biologicamente ativos).

**[0171]** Em qualquer caso, os múltiplos agentes terapêuticos (um dos quais é o Composto 1 cristalino descrito no presente documento) podem ser administrados em qualquer ordem ou mesmo simultaneamente. Se simultaneamente, os múltiplos agentes terapêuticos podem ser fornecidos em uma forma unificada única ou em múltiplas formas (por meio de exemplo apenas, como uma pílula única ou como suas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos pode ser dado em múltiplas doses, ou ambos podem ser dados como múltiplas doses. Se não simultânea, a temporização entre as múltiplas doses pode variar de mais que zero semanas e menos que quatro semanas. Além disso, os métodos, as composições e as formulações de combinação não devem ser limitadas ao uso apenas de dois agentes; o uso de

múltiplas combinações terapêuticas é também previsto.

**[0172]** O regime de dosagem para tratar, prevenir ou melhorar a condição (ou condições) para a qual se procura alívio pode ser modificado de acordo com uma variedade de fatores. Esses fatores incluem o transtorno ou condição do qual o indivíduo sofre, assim como a idade, o peso, o sexo, a dieta e a condição médica do indivíduo. Assim, o regime de dosagem de fato empregado pode variar amplamente e, portanto, pode desviar dos regimes de dosagem apresentados no presente documento.

**[0173]** Os agentes farmacêuticos que constituem a terapia de combinação revelada no presente documento podem ser uma forma de dosagem combinada ou em formas de dosagem separadas destinadas à administração substancialmente simultânea. Os agentes farmacêuticos que constituem a terapia de combinação também podem ser administrados sequencialmente, com o composto terapêutico sendo administrado por um regime para administração de duas etapas. O regime de administração de duas etapas pode exigir a administração sequencial dos agentes ativos ou a administração separada dos agentes ativos separados. O período de tempo entre as múltiplas etapas de administração pode se situar na faixa, poucos minutos a várias horas, dependendo das propriedades de cada agente farmacêutico, como potência, solubilidade, biodisponibilidade, meia-vida de plasma e perfil cinético do agente farmacêutico. A variação circadiana da concentração de molécula-alvo também pode determinar o intervalo de dose ideal.

**[0174]** Além disso, os compostos descritos no presente documento também podem ser usados em combinação com

procedimentos que podem fornecer benefício adicional ou sinérgico para o paciente. Apenas a título de exemplo, espera-se que o paciente encontre benefício terapêutico e/ou profilático nos métodos no presente documento, em que a composição farmacêutica de um composto revelado no presente documento e/ou combinações com outros componentes terapêuticos são combinadas com teste genético para determinar se aquele indivíduo é um carreador de um gene mutante que está correlacionado a certas doenças ou condições.

**[0175]** Os compostos descritos no presente documento e terapias de combinação podem ser administrados antes, durante ou após a ocorrência de uma doença ou condição, e a temporização de administração da composição contendo um composto pode variar. Assim, por exemplo, os compostos podem ser usados como um componente profilático e pode ser administrado continuamente a indivíduos com uma propensão de desenvolver condições ou doenças a fim de prevenir a ocorrência da doença ou condição. A administração inicial pode ser através de qualquer via prática, como, por exemplo, uma injeção intravenosa, uma injeção de bolo, infusão por mais de cerca de 5 minutos a cerca de 5 horas, uma pílula, uma cápsula, emplastro transdérmico, aplicação bucal e similares ou combinação dos mesmos. Um composto é, preferencialmente, administrado assim que possível após o início de uma doença ou condição ser detectada ou suspeita, e por uma duração de tempo necessária para o tratamento da doença ou condição. A duração de tratamento pode variar para cada indivíduo, e a duração pode ser determinada com o uso de critérios específicos.

**Kits/Artigos de Fabricação**

**[0176]** Para uso nos métodos de uso terapêuticos descritos no presente documento, kits e artigos de fabricação também são descritos no presente documento. Tais kits incluem um carreador, embalagem ou recipiente que é compartimentado para receber um ou mais recipientes, como frascos, tubos e similares, cada um dos recipientes compreendendo um dos elementos separados a ser usado em um método descrito no presente documento. Os recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas e tubos de ensaio. Em uma modalidade, os recipientes são formados a partir de uma variedade de materiais, como vidro ou plástico.

**[0177]** Os artigos de fabricação proporcionados no presente documento contêm materiais de embalagem. Materiais de embalagem para uso em embalagem de produtos farmacêuticos incluem, por exemplo, a Patente n° US 5.323.907. Exemplos de materiais de embalagem farmacêutica incluem, mas sem limitação a, pacotes do tipo blister, garrafas, tubos, sacolas, recipientes, garrafas e qualquer material de embalagem adequado para uma formulação selecionada e modo de administração e tratamento pretendidos.

**[0178]** Em algumas modalidades, os compostos, ou composições, descritos no presente documento são apresentados em uma embalagem ou dispositivo dispensador que pode conter uma ou mais formas de dosagem unitária contendo o ingrediente ativo. O composto ou composição descrito no presente documento é embalado sozinho ou embalado com outro composto ou outro ingrediente ou

aditivo. Em algumas modalidades, a embalagem contém um ou mais recipientes preenchidos com um ou mais dos ingredientes das composições farmacêuticas. Em algumas modalidades, a embalagem compreende folha de metal ou plástico, como um pacote do tipo blister. Em algumas modalidades, a embalagem ou dispositivo dispensador é acompanhado por instruções para administração, como instruções para administrar os compostos ou composições para tratar uma doença neoplástica. Em algumas modalidades, a embalagem ou dispensador é acompanhado com um aviso associado ao recipiente na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, o uso ou a venda de componentes farmacêuticos, cujo aviso reflete a aprovação da agência da forma do fármaco para administração humana ou veterinária. Em algumas modalidades, tal aviso, por exemplo, consiste na rotulagem aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para prescrição de fármacos ou na bula de produto aprovado. Em algumas modalidades, composições incluem um composto descrito no presente documento formulado em um carreador farmacêutico compatível são preparadas, colocadas em um recipiente apropriado e rotuladas para tratamento de uma condição indicada.

**[0179]** Por exemplo, o recipiente (ou recipientes) inclui o Composto 1 cristalino, opcionalmente, em uma composição ou em combinação com outro agente como revelado no presente documento. Tais kits incluem opcionalmente uma descrição de identificação ou rótulo ou instruções relacionadas a seu uso nos métodos descritos no presente documento.

**[0180]** Um kit inclui tipicamente rótulos que listam conteúdos e/ou instruções para uso, e bulas de embalagem

com instruções para uso. Um conjunto de instruções também será incluído tipicamente.

**[0181]** Em uma modalidade, um rótulo está no ou é associado ao recipiente. Em uma modalidade, um rótulo está em um recipiente quando letras, números ou outras características que formam o rótulo são fixos, moldados ou gravados no próprio recipiente; um rótulo é associado a um recipiente quando está presente dentro de um receptáculo ou carreador que também contém o recipiente, por exemplo, como uma bula de pacote. Em uma modalidade, um rótulo é usado para indicar que os conteúdos devem ser usados para uma aplicação terapêutica específica. O rótulo também indica direções para uso dos conteúdos, como nos métodos descritos no presente documento.

**[0182]** Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas são apresentadas em um pacote ou um dispositivo dosador que contém uma ou mais formas de dosagem unitária contendo um composto proporcionado no presente documento. O pacote contém, por exemplo, folha de metal ou plástico, como um pacote do tipo blister. Em uma modalidade, o pacote ou dispositivo dispensador é acompanhado por instruções para administração. Em uma modalidade, o pacote ou dispensador também é acompanhado com um aviso associado ao recipiente na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, o uso ou a venda de componentes farmacêuticos, cujo aviso reflete a aprovação da agência da forma do fármaco para administração humana ou veterinária. Tal aviso, por exemplo, consiste na rotulagem aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para prescrição de fármacos ou na bula de produto

aprovado. Em uma modalidade, composições contendo um composto proporcionado no presente documento, formulado em um veículo farmacêutico compatível, colocadas em um recipiente apropriado e rotuladas para tratamento de uma condição indicada.

#### **EXEMPLOS**

##### **Lista de abreviaturas**

**[0183]** Como usado ao longo da descrição da invenção, as seguintes abreviaturas, salvo se indicado de outro modo, devem ser entendidas como tendo os seguintes significados:

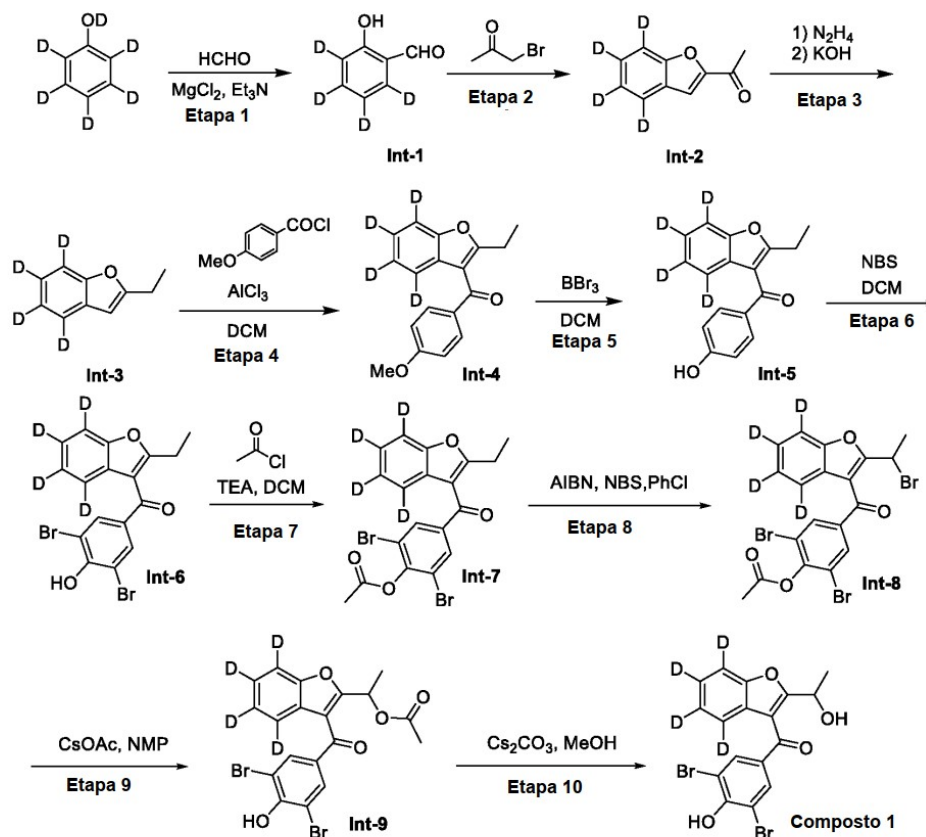
ACN ou MeCN	acetonitrila
Bn	benzila
BOC ou Boc	carbamato de <i>terc</i> -butila
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butila
Cy	ciclo-hexila
DCE	dicloroetano (ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl)
DCM	diclorometano (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
DIPEA ou DIEA	di-isopropiletilamina
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq ou equiv	equivalente (ou equivalentes)
Et	etila
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etila
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
Me	metila

MeOH	metanol
MS	espectroscopia de massa
GC	cromatografia gasosa
h	hora (ou horas)
KF	Karl Fischer
min	minutos
MsOH	ácido metanossulfônico
RMN	ressonância magnética nuclear
RP-HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa
t.a.	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina
V	volumes

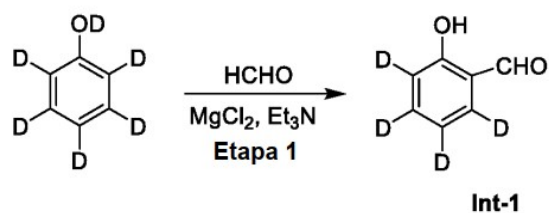
### **I. Síntese Química**

**[0184]** Salvo se observado de outro modo, reagentes e solventes foram usados como recebidos de fornecedores comerciais. Solventes anidros e vidraria seca em forno foram usados para transformações sintéticas sensíveis à umidade e/ou oxigênio. Os rendimentos não foram otimizados. Os tempos de reação são aproximados e não foram otimizados. A cromatografia em coluna e a cromatografia de camada fina (TLC) foram realizadas em gel de sílica salvo se estabelecido de outro modo.

**Exemplo 1: Preparação de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d<sub>4</sub>)metanona (Composto 1)**



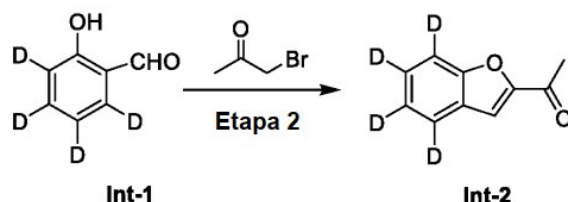
### Etapa 1: 2-Hidroxibenzaldeído-3,4,5,6- $d_4$ (Int-1)



**[0185]** Uma solução de fen- $d_6$ -ol (1,0 eq), cloreto de magnésio (1,5 eq) e trietilamina (3,7 eq) em ACN (10 V) foi agitada a 20°C por 0,5 h. Adicionou-se formaldeído (8,0 eq) e a mistura de reação foi aquecida em refluxo por 3 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se solução de HCl a 10 % (10V). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 6V). As camadas orgânicas

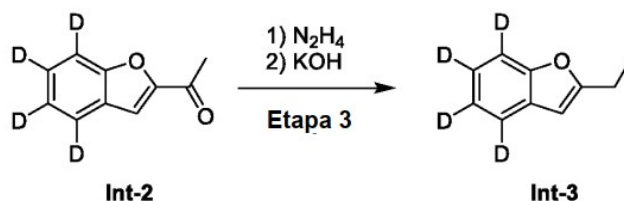
combinadas foram lavadas com salmoura (6 V), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas para gerar 2-hidroxibenzaldeído-3,4,5,6- $d_4$  (**Int-1**) como um óleo amarelo.

**Etapa 2: 1-(Benzofuran-2-il-4,5,6,7- $d_4$ )etan-1-ona (Int-2)**



**[0186]** Uma solução de 2-hidroxibenzaldeído-3,4,5,6- $d_4$  (**Int-1**) (1,0 eq), bromopropanona (1,0 eq) e carbonato de potássio (3,0 eq) em acetona (14 V) foi aquecida em refluxo por 6 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado e o produto bruto recristalizado (éter de petróleo/EtOAc em 10:1) para gerar 1-(benzofuran-2-il-4,5,6,7- $d_4$ )etan-1-ona (**Int-2**) como um sólido amarelo.

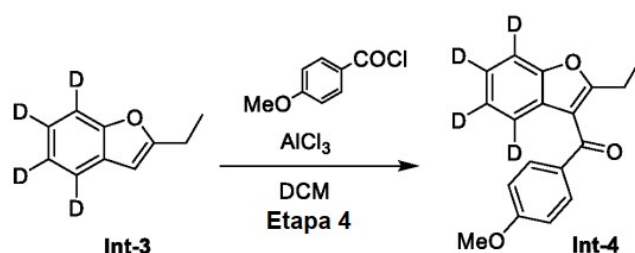
**Etapa 3: 2-Etilbenzofuran-4,5,6,7- $d_4$  (Int-3)**



**[0187]** Uma solução de 1-(benzofuran-2-il-4,5,6,7- $d_4$ )etan-1-ona (**Int-2**) (1,0 eq) em dietileno glicol (16 V) foi aquecida a  $120^\circ\text{C}$ . Adicionou-se  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2,0 eq) e água (1V). A mistura de reação foi aquecida a  $180^\circ\text{C}$  por 10 min e, então, resfriada a  $120^\circ\text{C}$ . Adicionou-se KOH (2,0 eq) e a mistura de reação foi aquecida a  $120^\circ\text{C}$  por 6 h. A mistura de reação foi resfriada, vertida em água e extraída com EtOAc (20 V x 3). As camadas orgânicas combinadas foram

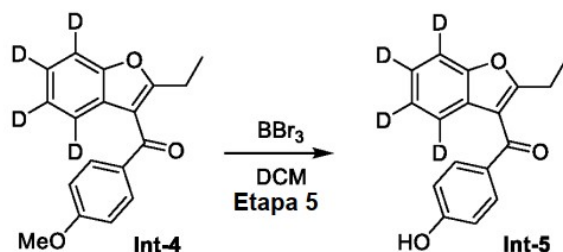
lavadas com salmoura (20 V) e concentradas para gerar 2-etilbenzofuran-4,5,6,7- $d_4$  (**Int-3**) como um óleo incolor.

**Etapa 4: (2-Etilbenzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ ) (4-metoxifenil)metanona (**Int-4**)**



[0188] Uma solução de 2-etilbenzofuran-4,5,6,7- $d_4$  (**Int-3**) (1,0 eq) e cloreto de 4-metoxibenzoíla (1,15 eq) em DCM (30 V) foi resfriada a 0°C e carregada com AlCl<sub>3</sub> (1,1 eq). A mistura de reação foi agitada por 2 h a 0°C. D<sub>2</sub>O (2 V) foi adicionado por gotejamento à mistura a 5°C e a mistura foi agitada por 0,5 h. Adicionou-se água (8 V). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (10 V), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo a 40°C para gerar (2-etilbenzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ ) (4-metoxifenil)metanona (**Int-4**) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,81-7,77 (dd, 2H), 7,12-7,08 (dd, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,86-2,78 (q, 2H), 1,28-1,23 (t, 3H); LCMS: 285 [M+H]<sup>+</sup>.

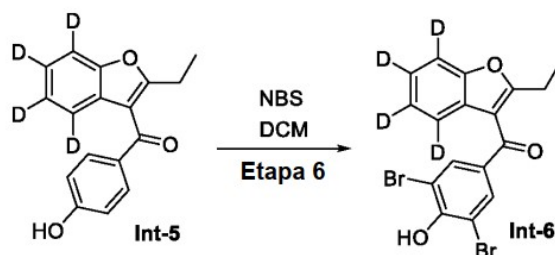
**Etapa 5: (2-Etilbenzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ ) (4-hidroxifenil)metanona (**Int-5**)**



[0189] A uma solução de (2-etilbenzofuran-3-il-4,5,6,7-

$d_4$ ) (4-metoxifenil)metanona (**Int-4**) (1,0 eq) em DCM (10 V) a 0°C, adicionou-se por gotejamento  $BBr_3$  (2,2 eq) a 0-5°C. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 14 h. Adicionou-se água gelada (10 V) e a mistura foi agitada por 0,5 h. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (10 V), seca com  $Na_2SO_4$  e concentrada sob vácuo a 40°C para gerar (2-etilbenzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ ) (4-hidroxifenil)metanona (**Int-5**) como um sólido marrom.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,47 (s, 1H), 7,71-7,68 (dd, 2H), 6,92-6,88 (dd, 2H), 2,84-2,78 (q, 2H), 1,28-1,24 (t, 3H); LCMS: 271  $[M+H]^+$ .

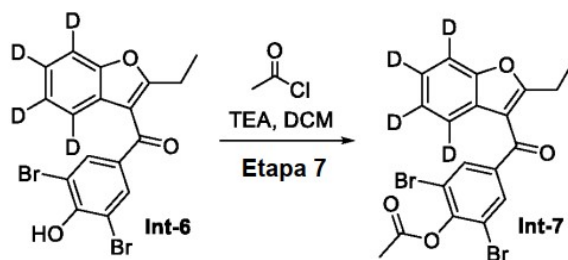
**Etapa 6: (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etilbenzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona (Int-6)**



**[0190]** A uma solução de (2-etilbenzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ ) (4-hidroxifenil)metanona (**Int-5**) (1,0 eq) em DCM (10 V) a 10°C, foi adicionado por gotejamento NBS (1,7 eq) a 0-5°C. A mistura de reação foi aquecida a 18°C e agitada por 16 h. A mistura de reação foi carregada com NBS adicional (0,14 eq) a 10°C e agitada por 16 h a 18°C. A mistura de reação foi carregada com NBS adicional (0,05 eq) a 10°C e agitada por 3 h a 18°C. Adicionou-se água (15 V) e a mistura foi agitada por 0,5 h. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (15 V), seca com  $Na_2SO_4$  and

concentrada sob vácuo a 40°C para gerar um sólido amarelo. O sólido amarelo foi transformado em pasta fluida sem EtOAc/n-heptano (1 V/10 V) a 60°C por 2 h. A mistura foi resfriada a 10°C e filtrada para gerar (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-etilbenzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona (**Int-6**) como um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,05 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 2,84-2,75 (q, 2H), 1,27-1,20 (t, 3H); LCMS: 429 [M+H] $^+$ .

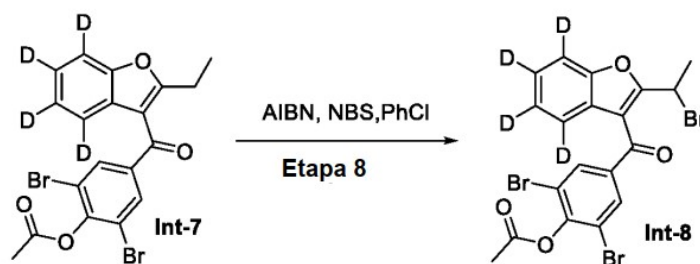
**Etapa 7: Acetato de 2,6-dibromo-4-(2-etilbenzofuran-3-carbonil-4,5,6,7- $d_4$ )fenila (Int-7)**



**[0191]** A uma solução de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-etilbenzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona (**Int-6**) (1,0 eq) e trietilamina (2,5 eq) em DCM (10 V) a 0°C, adicionou-se por gotejamento cloreto de acetila (2,0 eq) a 0-5°C. A mistura de reação foi aquecida a 15°C e agitada por 2 h. Adicionou-se água (10 V). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (10 V), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo a 40°C para gerar um sólido bruto. O sólido bruto foi descolorido com carvão ativado (0,5 p/p) em EtOAc (10 V) a 50°C por 1 h. A mistura foi resfriada a 30°C e filtrada com auxiliar de kieselguhr para remover o carvão ativado. O filtrado foi concentrado sob vácuo a 40°C. O resíduo foi dissolvido em i-PrOH (2 V) e aquecido a 60°C por 1 h. A

solução foi resfriada a 45°C, carregada com cristais de semente (0,5 % em p/p) e agitada por 1 h. A mistura foi resfriada a 25°C e agitada por 16 h. A mistura foi filtrada e o sólido seco para gerar acetato de 2,6-dibromo-4-(2-etilbenzofuran-3-carbonil-4,5,6,7- $d_4$ )fenila (**Int-7**) como um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,08 (s, 2H), 2,81-2,74 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,27-1,22 (t, 3H); LCMS: 471  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

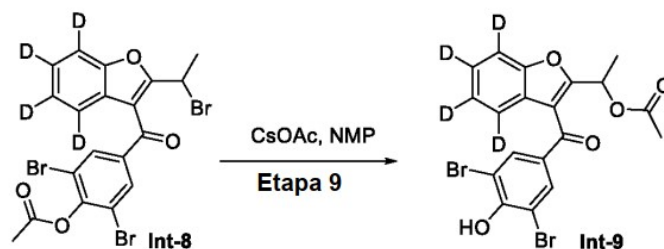
**Etapa 8: Acetato de 2,6-dibromo-4-(2-(1-bromoetil)benzofuran-3-carbonil-4,5,6,7- $d_4$ )fenila (Int-8)**



**[0192]** Uma mistura de acetato de 2,6-dibromo-4-(2-etilbenzofuran-3-carbonil-4,5,6,7- $d_4$ )fenila (**Int-7**) (1,0 eq), NBS (1,1 eq) e AIBN (0,1 eq) em clorobenzeno (10 V) foi aquecida a 55°C por 6 h com agitação. A mistura de reação foi resfriada a 25°C, adicionou-se água (10 V), e a mistura agitada por 1 h. A camada orgânica foi separada, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada a 1,5 a 2 V sob vácuo. A solução foi carregada com heptano (5 V) e concentrada a 1,5 a 2 V sob vácuo. Isso se repetiu três vezes. Uma solução foi carregada com heptano (3 V), resfriada a 5°C e agitada por 4 h. A mistura foi filtrada e o sólido lavado com heptano (1 V x 2) e seca para gerar acetato de 2,6-dibromo-4-(2-(1-bromoetil)benzofuran-3-carbonil-4,5,6,7- $d_4$ )fenila

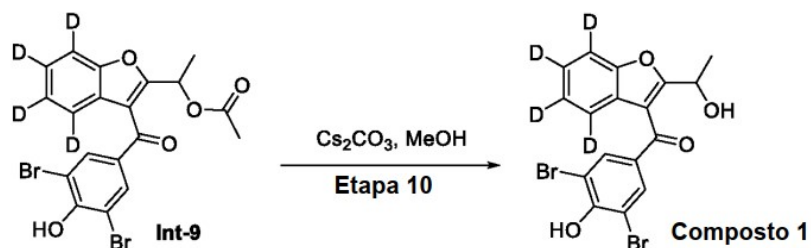
(**Int-8**) como um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,11 (s, 2H), 5,47-5,40 (q, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,05-2,03 (d, 3H); LCMS: 469  $[\text{M}+\text{H} - \text{HBr}]^+$ .

**Etapa 9: Acetato de 1-(3-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzoil)benzofuran-2-il-4,5,6,7- $d_4$ )etila (Int-9)**



[0193] Uma mistura de acetato de 2,6-dibromo-4-(2-(1-bromoetil)benzofuran-3-carbonil-4,5,6,7- $d_4$ )fenila (**Int-8**) (1,0 eq) e  $\text{CsOAc}$  (5,0 eq) em N-metilpirrolidina (8 V) foi agitada a  $25^\circ\text{C}$  por 12 h. A mistura de reação foi filtrada. Ao filtrado, adicionou-se água (15 V) e  $\text{EtOAc}$  (10 V). O pH da mistura resultante foi ajustado para 2-3 com  $\text{HCl}$  a 12 N. A mistura foi agitada por 1 h e, então, deixada em repouso por 0,5 h. A solução orgânica foi coletada e a solução aquosa extraída com  $\text{EtOAc}$  (10 V). A solução orgânica combinada foi lavada com água (10 V x 3), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica para gerar acetato de 1-(3-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzoil)benzofuran-2-il-4,5,6,7- $d_4$ )etila (**Int-9**) como um sólido esbranquiçado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,93 (s, 2H), 5,88-5,87 (q, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,63-1,61 (d, 3H); LCMS: 427  $[\text{M}+\text{H} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}]^+$ .

**Etapa 10: (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona (Composto 1)**



**[0194]** A uma mistura de acetato de 1-(3-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzoil)benzofuran-2-il-4,5,6,7- $d_4$ ) etila (**Int-9**) (1,0 eq) em metanol (10 V), adicionou-se  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,0 eq). A mistura de reação foi agitada a 28°C por 12 h. Adicionou-se água (20 V) e o pH da mistura resultante foi ajustado para 2-3 com HCl a 12 N. A mistura foi agitada por 1 h. A mistura foi filtrada e a torta de filtro foi lavada com água (2 V x 2). Uma solução da torta de filtro, EtOAc (15 V) e HCl a 1 N (5 V) foi agitada por 1 h a 25°C. A solução orgânica foi coletada, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada a 2 a 3 V sob vácuo. A solução foi aquecida a 50°C por 1 h, carregada com cristais de semente (1 % em p/p) e aquecida a 50°C por 2 h. n-Heptano (10 V) foi adicionado por gotejamento e a mistura foi aquecida a 50°C por 2 h. A mistura foi resfriada a 25°C e agitada por 12 horas. O sólido foi coletado por filtração e seco para gerar (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ ) metanona (**Composto 1**) como um sólido esbranquiçado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11,11 (bs, 1H), 7,95 (s, 1H), 5,60 (bs, 1H), 4,88-4,83 (q, 1H), 1,49-1,48 (d, 3H); LCMS: 427  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ .

## II. Caracterização de Polimorfos

### Exemplo 2: Difração de Raios X de Pó (XRPD)

**[0195]** Estudos de difração de raios X de pó foram

realizados com o uso de um Bruker D8 Advance com os seguintes parâmetros de instrumento:

Varredura: 3° (2θ) a 40° (2θ)

Incremento: 0,02° (2θ)

Velocidade de varredura: 0,3 s/etapa

Tensão: 40 KV

Corrente: 40 mA

Rotação: Ligada

Retenção de amostra: Suporte de amostra de fundo zero

**[0196]** A análise de XRPD da Forma 3 de Composto 1 (**Figura 1**) mostrou a Forma 3 como sendo cristalina com picos característicos em 6,8° 2-Teta, 13,6° 2-Teta, 14,6° 2-Teta, 21,2° 2-Teta, 24,2° 2-Teta, 24,7° 2-Teta, 26,7° 2-Teta e 27,5° 2-Teta.

**[0197]** A análise de XRPD da Forma 2 de Composto 1 (**Figura 4**) mostrou a Forma 2 como sendo cristalina com picos característicos em 8,3° 2-Teta, 10,7° 2-Teta, 16,6° 2-Teta, 19,7° 2-Teta, 23,7° 2-Teta, 25,0° 2-Teta, 25,6° 2-Teta e 27,1° 2-Teta.

**[0198]** A análise de XRPD da Forma 1 de Composto 1 (**Figura 7**) mostrou a Forma 1 como sendo cristalina com picos característicos em 5,6° 2-Teta, 11,5° 2-Teta, 13,8° 2-Teta, 14,3° 2-Teta, 17,0° 2-Teta, 18,9° 2-Teta, 27,9° 2-Teta e 31,4° 2-Teta.

### **Exemplo 3: Microscopia de Luz Polarizada (PLM)**

**[0199]** Estudos de microscopia de luz foram realizados com o uso de um Nikon Eclipse LV100N POL. O sólido foi colocado na lâmina de vidro e dispersado por um óleo de cedro, então, observado com ampliação adequada.

**[0200]** A análise de PLM da Forma 3 de Composto 1 mostrou

cristais irregulares de tamanhos até 50  $\mu\text{m}$ .

**[0201]** A análise de PLM da Forma 2 de Composto 1 mostrou partículas irregulares de tamanhos até 100  $\mu\text{m}$ .

**[0202]** A análise de PLM da Forma 1 de Composto 1 mostrou cristais semelhantes à agulha de tamanhos até 50  $\mu\text{m}$ .

#### **Exemplo 4: Análise Termogravimétrica**

**[0203]** A análise termogravimétrica de sólido foi realizada com o uso de TA Discovery TGA 55 ou equivalente. A amostra foi colocada em uma panela de alumínio aberta, a quantidade foi pesada automaticamente. A amostra foi aquecida na taxa de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  até a temperatura final.

**[0204]** TGA da Forma 3 de Composto 1 (**Figura 2**) não mostrou nenhuma perda de peso antes da decomposição com início a cerca de 147  $^{\circ}\text{C}$ .

**[0205]** TGA da Forma 2 de Composto 1 (**Figura 5**) não mostrou nenhuma perda de peso antes da decomposição com início a cerca de 139  $^{\circ}\text{C}$ .

**[0206]** TGA da Forma 1 de Composto 1 (**Figura 8**) mostrou cerca de 4 % de perda de peso antes de 100  $^{\circ}\text{C}$  consistente com um mono-hidrato.

#### **Exemplo 5: Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC)**

**[0207]** Estudos de DSC foram realizados com o uso de TA Discovery DSC 250. A amostra foi pesada em panela de alumínio com orifício pequeno e a quantidade precisa foi gravada. A amostra foi aquecida na taxa de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  com purga de nitrogênio de 50 ml/min de 25  $^{\circ}\text{C}$  até a temperatura final.

**[0208]** A análise de DSC da Forma 3 de Composto 1 (**Figura 3**) mostrou uma endotermia de fusão aguda com início a 147

°C (81 J/g).

**[0209]** A análise de DSC da Forma 2 de Composto 1 (**Figura 6**) mostrou uma endotermia de fusão aguda com início a 139 °C (77 J/g).

**[0210]** A análise de DSC da Forma 1 de Composto 1 (**Figura 9**) mostrou uma endotermia ampla com início a 80 °C (74 J/g).

#### **Exemplo 6: Sorção Dinâmica de Vapor (DVS)**

**[0211]** Estudos de DVS foram realizados com o uso de um DVS Intrínseco (SMS, Reino Unido) ou IGASORP (Hiden, Reino Unido). 10 a 50 mg de composto foram transferidos na DVS e a alteração de peso foi gravada em relação a uma umidade atmosférica variada a 25 °C com o uso dos seguintes parâmetros:

Secagem a 40 °C até  $dm/dt < \pm 0,002$  %/min

Tempo mínimo: 30 min, Tempo máximo: 120 min (para IGASORP)

Equilíbrio: 60 min

Ciclo: 0, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 0

Caracteriza a amostra após o experimento de DVS por XRPD

**[0212]** A análise de DVS da Forma 3 de Composto 1 (**Figura 10**) mostrou 0,04 % de absorção de umidade entre 0-90 % de UR. A análise após GVS por XRPD não mostrou nenhuma alteração. O material não foi higroscópico.

**[0213]** A análise de DVS da Forma 2 de Composto 1 (**Figura 11**) mostrou 0,08 % de absorção de umidade entre 0-90 % de UR. A análise após GVS por XRPD não mostrou nenhuma alteração. O material não foi higroscópico.

**[0214]** A análise de DVS da Forma 1 de Composto 1 (**Figura**

12) mostrou a forma desidratada convertida em forma hidratada à UR  $\geq$  20 %.

### III. Triagem de Polimorfo

[0215] O Composto 1, Forma 1, foi usado para os Exemplos de triagem de polimorfo 7, 8 e 9.

#### Exemplo 7: Estudo de Solvente Binário

[0216] O estudo de solvente binário foi realizado com o uso de uma combinação de 13 solventes (acetona, acetonitrila, 2-butanona, etanol, acetato de etila, heptano, isopropanol, acetato de isopropila, metanol, éter t-butil metílico (MTBE), tetra-hidrofurano (THF), tolueno e água) utilizando evaporação lenta. 91 frascos, cada um contendo o Composto 1, Forma 1 (40-80 mg) foram preenchidos com 3 ml de solvente. 2 ml do Composto 1 solução/suspensão foram filtrados em um tudo de centrífuga (o 1 ml restante de suspensões de Composto 1 foi usado no Exemplo 8). 100  $\mu$ l de cada filtrado foram distribuídos em placas de 96 poços. A placa foi coberta por película de vedação com orifícios pequenos e deixada para evaporar lentamente em uma capela sob condições ambientes. 21 amostras sólidas foram testadas por XRPD. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

Amostra	Solvente 1	Solvente 2	Resultado de XRPD
S-1	Metanol	Metanol	Forma 1
S-2	Metanol	Metanol	Forma 1
S-3	Metanol	Etanol	Forma 1
S-4	Metanol	Isopropanol	Forma 1
S-5	Metanol	Heptano	Forma 1

<b>Amostra</b>	<b>Solvente 1</b>	<b>Solvente 2</b>	<b>Resultado de XRPD</b>
S-6	Metanol	Acetona	Forma 1
S-7	Metanol	água	Forma 1
S-8	Metanol	Acetato de etila	Forma 1
S-9	Metanol	Acetato de isopropila	Forma 1
S-10	Etanol	Isopropanol	Forma 1
S-11	Isopropanol	Isopropanol	Forma 1
S-12	Isopropanol	Heptano	Forma 1
S-13	Heptano	THF	Forma 1
S-14	2-butanona	Acetona	Forma 1
S-15	2-butanona	Acetato de etila	Forma 1
S-16	Acetonitrila	Acetonitrila	Forma 1
S-17	Acetonitrila	MTBE	Forma 1
S-18	MTBE	MTBE	Forma 1
S-19	MTBE	Tolueno	Forma 1
S-20	Acetato de etila	Acetato de etila	Forma 1
S-21	Acetato de etila	Acetato de isopropila	Forma 1

### **Exemplo 8: Estudo de Pasta Fluida**

[0217] As suspensões de Composto 1 restantes do Exemplo 7 foram agitadas por quatro dias. O sólido foi coletado por filtração e analisado por XRPD. Além disso, as pastas fluidas de Composto 1, Forma 1 (50 mg) em 1,5 ml de solvente foram aquecidas a 50 °C por um tempo específico. O

sólido foi coletado por filtração e analisado por XRPD. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2

<b>Solvente</b>	<b>Temperatura</b>	<b>Tempo</b>	<b>XRPD</b>
Heptano	t.a.	4 d	Forma 1
Tolueno	t.a.	4 d	Forma 1
H <sub>2</sub> O	t.a.	4 d	Forma 1
Heptano	50 °C	7 h	Forma 2
H <sub>2</sub> O	50 °C	7 h	Forma 1

**Exemplo 9: Estudo de Precipitação de Antissolvente**

**[0218]** O Composto 1, Forma 1 (aproximadamente 50 mg) foi pesado em frascos de amostra e vários solventes foram adicionados para dissolver o sólido. Heptano foi adicionado gradualmente para fazer uma suspensão e a suspensão foi agitada à temperatura ambiente ou a 50 °C por um tempo especificado. Quaisquer sólidos foram coletados por filtração e analisados por XRPD. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3

<b>Solvente</b>	<b>Volume de solvente (µl)</b>	<b>Volume de antissolvente (µl)</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>	<b>Resultado</b>
Acetato de metila	200	100	t.a.	1 h	Forma 1
Acetato de etila	300	100	t.a.	1 h	Forma 1
IPA	300	100	t.a.	1 h	Forma 1
2-butanona	500	100	t.a.	1 h	Forma 1

<b>Solvente</b>	<b>Volume de solvente (µl)</b>	<b>Volume de antissolvente (µl)</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>	<b>Resultado</b>
Acetato de isopropila	400	1300	t.a.	1 h	Forma 1
Acetato de metila	200	3000	50 °C	Durante a noite	Forma 1
Acetato de etila	300	3000	50 °C	Durante a noite	Forma 2
IPA	300	3000	50 °C	Durante a noite	Forma 1
2-butanona	500	3000	50 °C	Durante a noite	Forma 1
Acetato de isopropila	400	3000	50 °C	Durante a noite	Forma 1
Tolueno	3000	5000	50 °C	6 h	Forma 3

#### **Exemplo 10: Estudo de Interconversão**

[0219] A mesma quantidade de Composto 1, Forma 2 e de Composto 1, Forma 3 foi adicionada a misturas de EtOAc/heptano e agitada à temperatura ambiente (t.a.) ou a 50 °C por um tempo específico. O sólido foi coletado por filtração e analisado por XRPD. Resultados de interconversão mostraram que a Forma 3 foi a forma mais estável a alta temperatura e t.a. Os resultados são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4

<b>Forma 2 (mg)</b>	<b>Forma 3 (mg)</b>	<b>Volume de antissolvente (µl)</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>	<b>Resultado</b>

Forma 2 (mg)	Forma 3 (mg)	Volume de antissolvente ( $\mu$ l)	Temp.	Tempo	Resultado
12	12	EtOAc - heptano (1:9), 30V	50	Durante a noite	Forma 3
21	21	EtOAc - heptano (2:8), 20V	t.a	2 d	Forma 3

#### IV Dados Biológicos

##### Exemplo 11: Estudos de Interação *In vitro* de Composto 1 e Benzbromarona com o Transportador de Absorção de URAT1 Humano

[0220] Os experimentos de absorção foram realizados com o uso de células MDCKII que expressam estavelmente o transportador de absorção de URAT1 humano. Células foram cultivadas a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  em uma atmosfera de 95:5 de ar:CO<sub>2</sub> e foram colocados em placa nas placas de cultura de tecido de 96 poços padrão no número de célula descrito na Tabela 5.

Tabela 5

Transportador	Linhagem celular de controle	Número de célula/poço	Meio de cultura	Incubação antes do ensaio	Tampão
URAT1 humano	MDCKII transfec tado por simulado	$1 \times 10^5$	DMEM 4,5 g/l de glicose	24 h	HBSS w/o Cl <sup>-</sup> (pH 7,4)

DMEM: Meio Eagle Modificado da Dulbecco; HBSS: solução as lina balanceada de Hank; w/o: sem

[0221] Antes do experimento, o meio foi removido e as

células foram lavadas duas vezes com 100 µl de HBSS sem Cl<sup>-</sup>. Experimentos de absorção foram executados a 37 ± 1 °C em 50 µl de HBSS sem Cl<sup>-</sup>, pH 7,4 contendo o substrato de sonda (20 µM de ácido úrico) e o artigo de teste (TA) ou solvente. A concentração de solvente orgânico foi igual em todos os poços, e não excedeu 1 % (v/v).

**[0222]** Os grupos de tratamento são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6

<b>Grupos de tratamento no formato de placa de 96 poços</b>	<b>n° de poços</b>
TA em tampão de ensaio (0,01, 0,04, 0,12, 0,37, 1,11, 3,33 e 10,0 µM) em células transfectadas	3 por concentração de TA
TA em tampão de ensaio (0,01, 0,04, 0,12, 0,37, 1,11, 3,33 e 10,0 µM) em células de controle	3 por concentração de TA
controle de 1 % de DMSO em células transfectadas	3
controle de 1 % de DMSO em células de controle	3
Inibidor de referência em tampão de ensaio com 1 % de DMSO em células transfectadas	3
Inibidor de referência em tampão de ensaio com 1 % de DMSO em células de controle	3

**[0223]** Após o experimento, as células foram lavadas duas vezes com 100 µl de HBSS gelada sem Cl<sup>-</sup> e lisadas com 50 µl

de NaOH a 0,1 M. O transporte de substrato de sonda radiomarcado foi determinado ao medir uma alíquota (35 µl) de cada poço para contagem de cintilação líquida.

**[0224]** Resultados: Ambos os artigos de teste (Composto 1 e benzbromarona) foram solúveis em tampão de HBSS em todas as concentrações testadas; a concentração testada mais alta sendo 10 µM. O Composto 1 inibiu acúmulo de ácido úrico mediado por URAT1 em 100 % em uma concentração de 10 µM com um  $IC_{50} = 0,067 \mu M$ . A Benzbromarona inibiu acúmulo de ácido úrico mediado por URAT1 em 98 % em uma concentração de 10 µM com um  $IC_{50} = 0,196 \mu M$ .

**REIVINDICAÇÕES**

1. Forma cristalina **caracterizada por** ser de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona ou solvato da mesma.

2. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1, sendo a forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxi-etil)benzofuran-3-il-4,5,6,7- $d_4$ )metanona **caracterizada por** ser a Forma 3 que tem pelo menos uma das seguintes propriedades:

- (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 1**;
- (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $6,8^\circ$  2-Teta,  $13,6^\circ$  2-Teta,  $14,6^\circ$  2-Teta,  $21,2^\circ$  2-Teta,  $24,2^\circ$  2-Teta,  $24,7^\circ$  2-Teta,  $26,7^\circ$  2-Teta e  $27,5^\circ$  2-Teta;
- (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 2**;
- (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 3**;
- (e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $147^\circ\text{C}$ ;
- (f) não higroscopicidade; ou
- (g) combinações dos mesmos.

3. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 1**.

4. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1

ou 2, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em 6,8° 2-Teta, 13,6° 2-Teta, 14,6° 2-Teta, 21,2° 2-Teta, 24,2° 2-Teta, 24,7° 2-Teta, 26,7° 2-Teta e 27,5° 2-Teta.

5. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 2**.

6. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 3**.

7. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de 147 °C.

8. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ser não higroscópica.

9. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 2, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter as propriedades (a), (b), (c), (d), (e) e (f).

10. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ser obtida a partir de tolueno, tolueno/heptano ou acetato de etila/heptano.

11. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1, sendo a forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona

**caracterizada por** ser a Forma 2 que tem pelo menos uma das seguintes propriedades:

- (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 4**;
- (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $8,3^\circ$  2-Teta,  $10,7^\circ$  2-Teta,  $16,6^\circ$  2-Teta,  $19,7^\circ$  2-Teta,  $23,7^\circ$  2-Teta,  $25,0^\circ$  2-Teta,  $25,6^\circ$  2-Teta e  $27,1^\circ$  2-Teta;
- (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 5**;
- (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 6**;
- (e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $139^\circ\text{C}$ ;
- (f) não higroscopicidade; ou
- (g) combinações dos mesmos.

12. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 11, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 4**.

13. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 11, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $8,3^\circ$  2-Teta,  $10,7^\circ$  2-Teta,  $16,6^\circ$  2-Teta,  $19,7^\circ$  2-Teta,  $23,7^\circ$  2-Teta,  $25,0^\circ$  2-Teta,  $25,6^\circ$  2-Teta e  $27,1^\circ$  2-Teta.

14. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 11, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar

àquela apresentada na **Figura 5**.

15. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 11, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um termograma de DSC substancialmente similar àquela apresentado na **Figura 6**.

16. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 11, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de 139 °C.

17. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 11, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ser não higroscópica.

18. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 11, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter as propriedades (a), (b), (c), (d), (e) e (f).

19. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11-18, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ser obtida a partir de heptano ou acetato de etila/heptano.

20. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ser não solvatada.

21. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ser anidra.

22. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1, sendo a forma cristalina de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona **caracterizada por** ser a Forma 1 que tem pelo menos uma das seguintes propriedades:

- (a) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 7**;
- (b) um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $5,6^\circ$  2-Teta,  $11,5^\circ$  2-Teta,  $13,8^\circ$  2-Teta,  $14,3^\circ$  2-Teta,  $17,0^\circ$  2-Teta,  $18,9^\circ$  2-Teta,  $27,9^\circ$  2-Teta e  $31,4^\circ$  2-Teta;
- (c) uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 8**;
- (d) um termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 9**;
- (e) um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de  $80^\circ\text{C}$ ; ou
- (f) combinações dos mesmos.

23. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 22, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) substancialmente igual ao mostrado na **Figura 7**.

24. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 22, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com picos característicos em  $5,6^\circ$  2-Teta,  $11,5^\circ$  2-Teta,  $13,8^\circ$  2-Teta,  $14,3^\circ$  2-Teta,  $17,0^\circ$  2-Teta,  $18,9^\circ$  2-Teta,  $27,9^\circ$  2-Teta e  $31,4^\circ$  2-Teta.

25. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 22, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter uma análise termogravimétrica (TGA) substancialmente similar àquela apresentada na **Figura 8**.

26. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 22, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um

termograma de DSC substancialmente similar àquele apresentado na **Figura 9**.

27. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 22, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter um termograma de DSC com uma endotermia que tem um início a cerca de 80 °C.

28. Forma cristalina, de acordo com 22, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ter as propriedades (a), (b), (c), (d) e (e).

29. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22-28, sendo a forma cristalina **caracterizada por** ser obtida a partir de metanol, etanol, isopropanol, tolueno, água, acetonitrila, heptano, acetona, éter *terc*-butil metílico, 2-butanona, acetato de etila, acetato de isopropila, tetra-hidrofurano ou combinações dos mesmos.

30. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-29, **caracterizada por** ser para uso na medicina.

31. Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender a forma cristalina conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1-29 e pelo menos um ingrediente inativo selecionado a partir de carreadores, diluentes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

32. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizada por** ser formulada para administração oral, intravenosa, intramuscular ou subcutânea.

33. Método para tratar hiperuricemia ou gota em um indivíduo em necessidade do mesmo **caracterizado por**

compreender administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1-29.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizado pelo** fato de que a forma cristalina é administrada oralmente.

35. Método, de acordo com a reivindicação 33 ou 34, **caracterizado pelo** fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz é tomada com alimento.

36. Método, de acordo com a reivindicação 33 ou 34, **caracterizado pelo** fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz é tomada sem alimento.

37. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33-36, **caracterizado pelo** fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz é administrada ao indivíduo uma vez por dia.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33-36, **caracterizado pelo** fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz é administrada ao indivíduo duas vezes por dia.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33-38, **caracterizado por** compreender administrar pelo menos um agente terapêutico adicional.

40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33-39, **caracterizado por** compreender administrar um inibidor de xantina oxidase.

41. Método, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado pelo** fato de que o inibidor de xantina oxidase é alopurinol, oxipurinol, febuxostat, topiroxostat ou inositol.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33-41, **caracterizado por** compreender administrar um inibidor de SGLT2.

43. Método, de acordo com a reivindicação 42, **caracterizado pelo** fato de que o inibidor de SGLT2 é canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, empagliflozina/linagliptina, empagliflozina/metformina ou dapagliflozina/metformina.

FIGURA 1

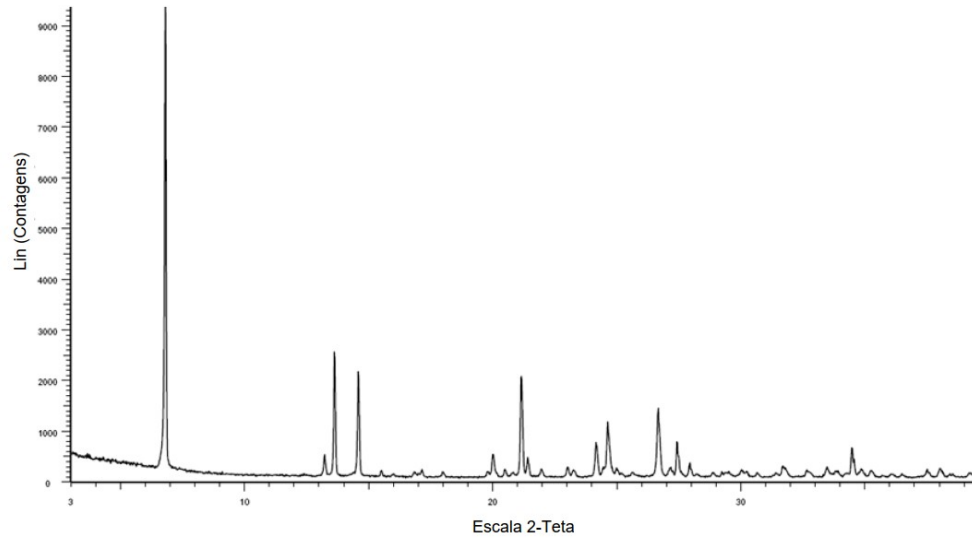


FIGURA 2

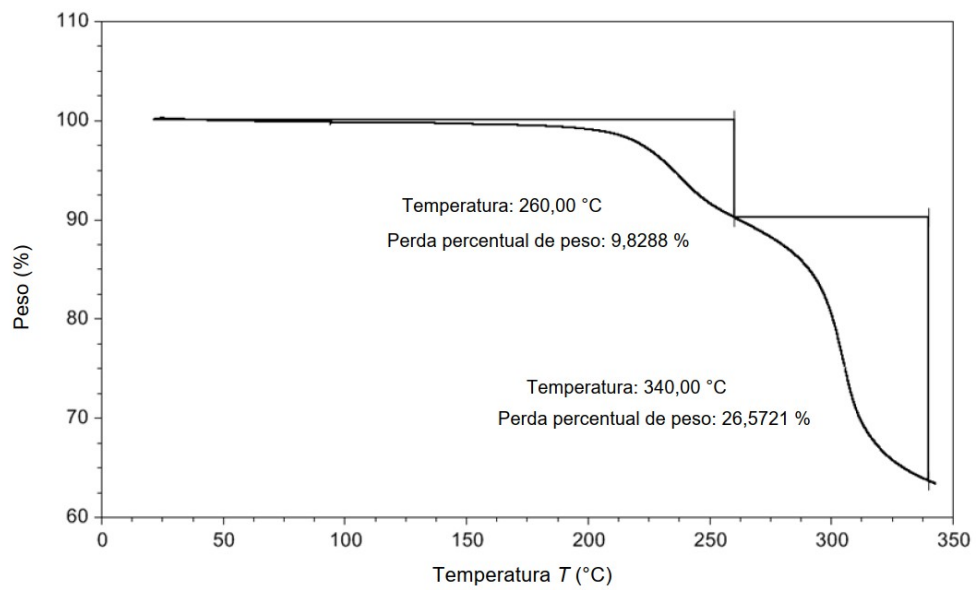


FIGURA 3

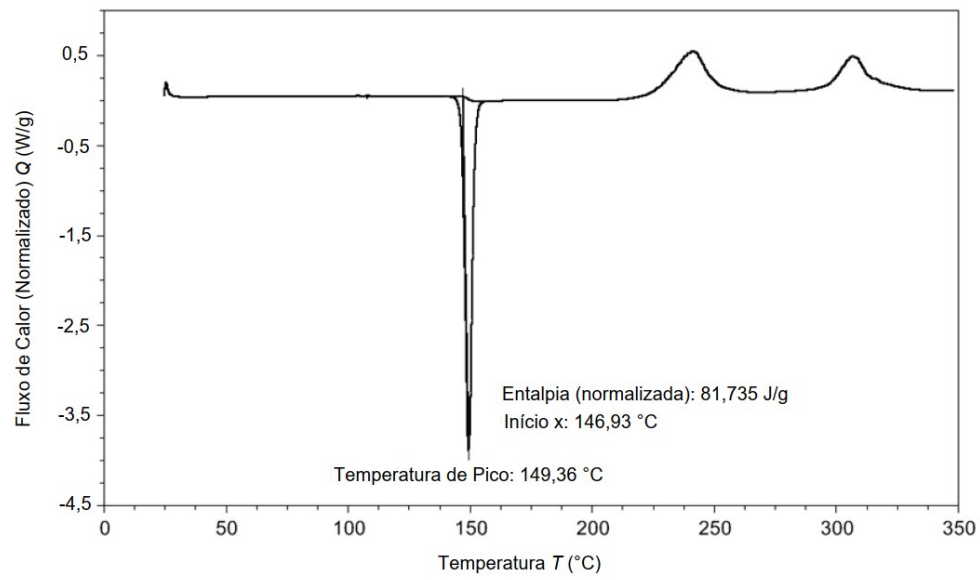


FIGURA 4

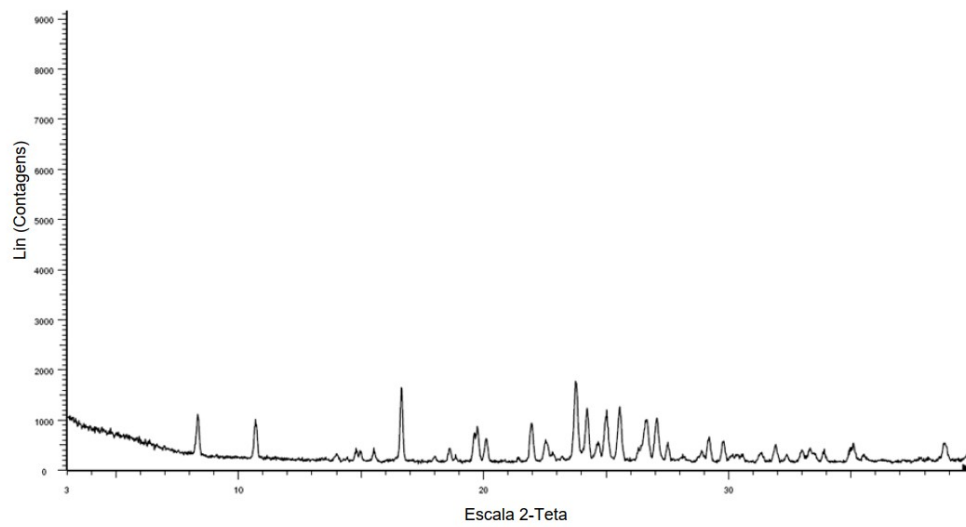


FIGURA 5

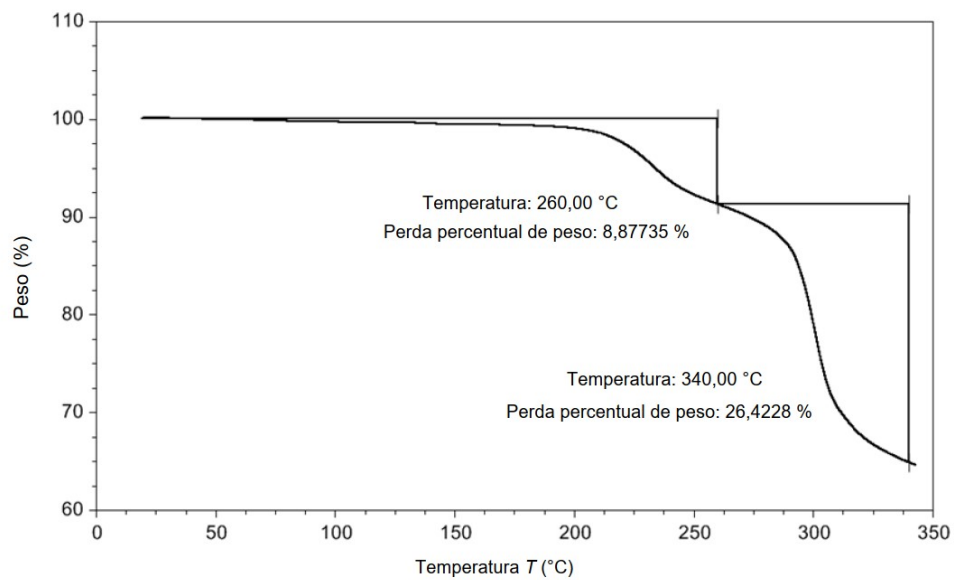


FIGURA 6

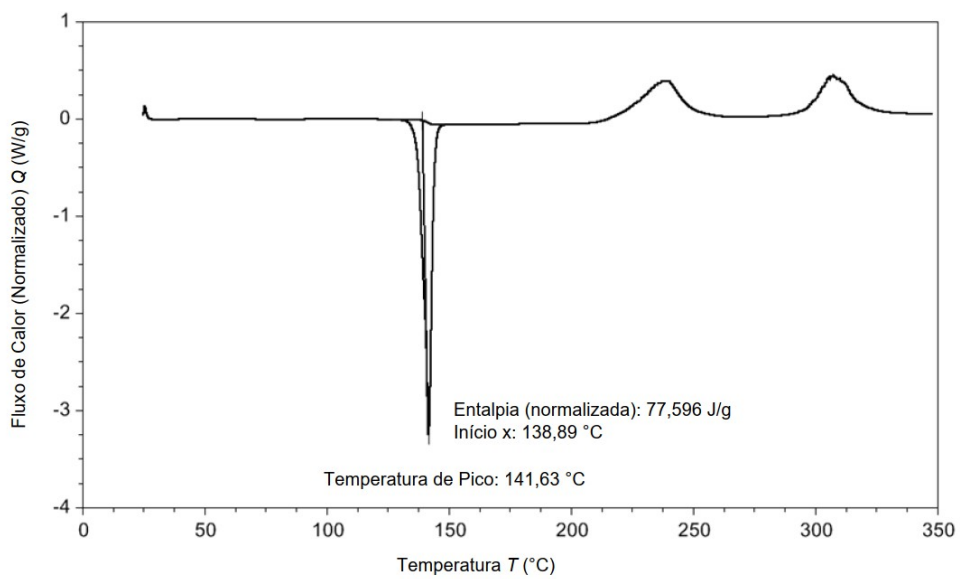


FIGURA 7

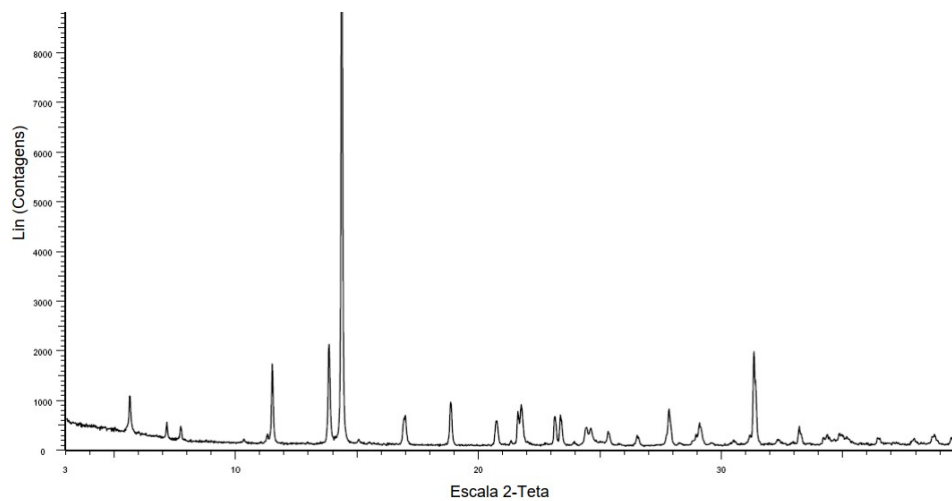
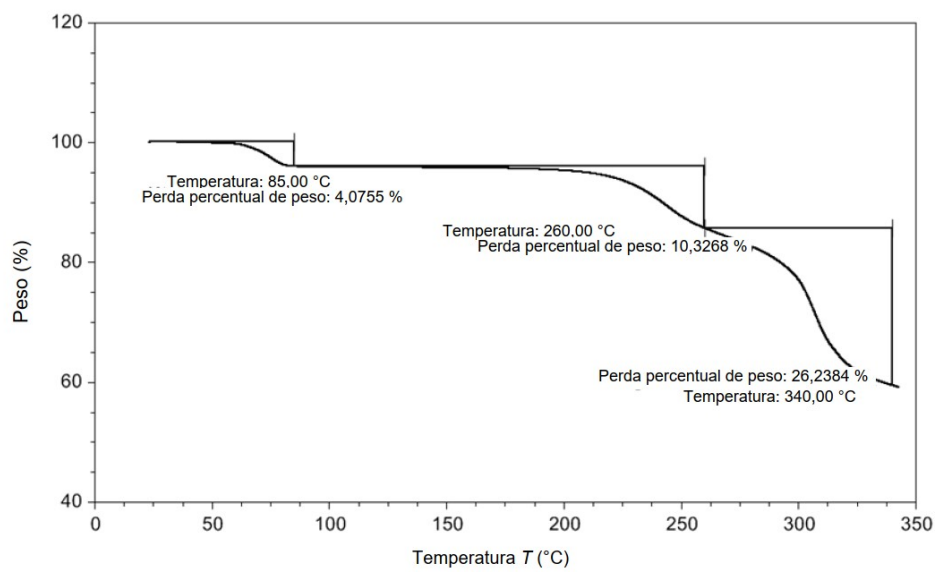
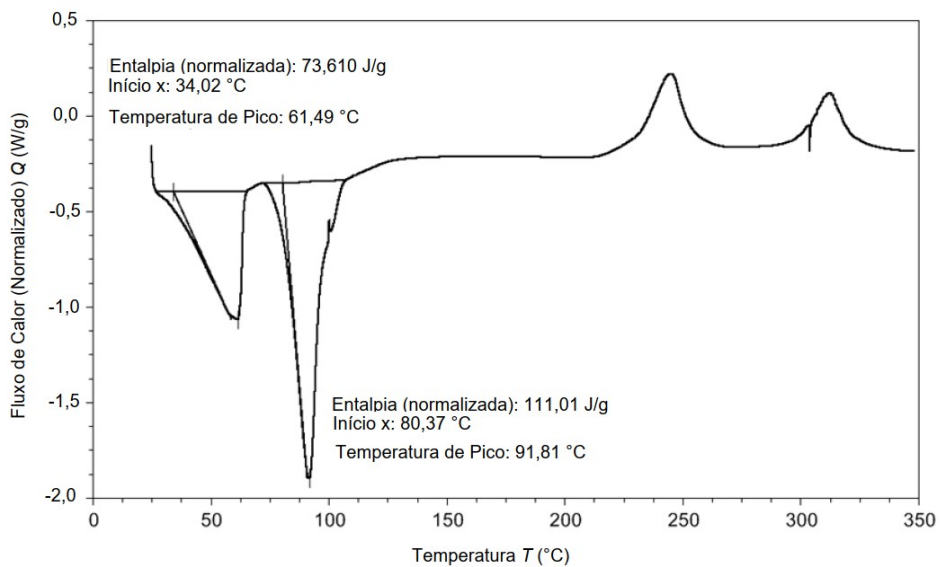


FIGURA 8



**FIGURA 9**



**FIGURA 10**

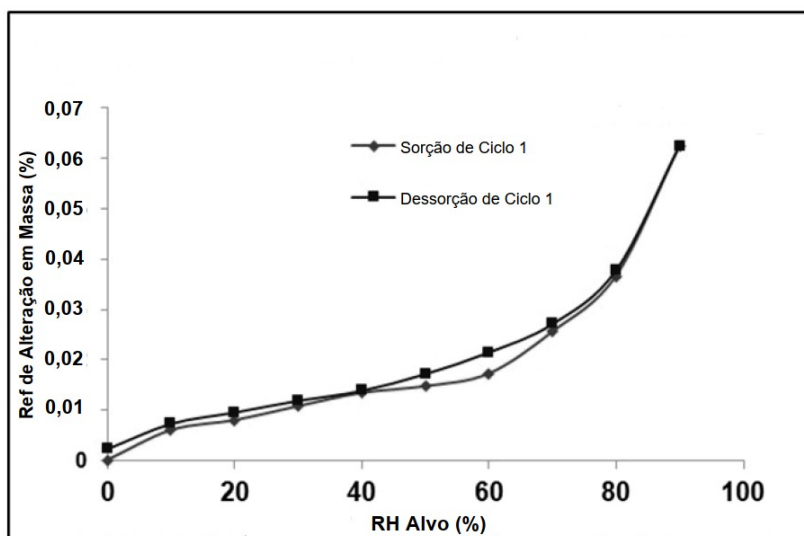


FIGURA 11

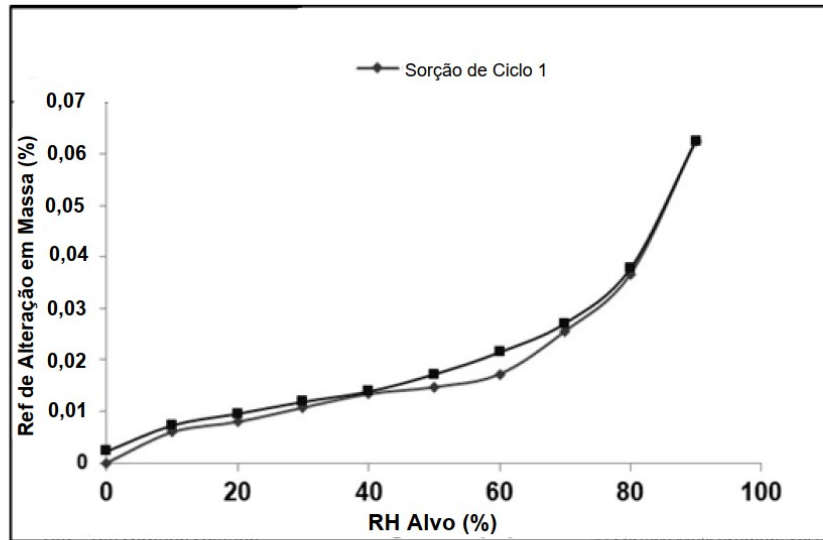
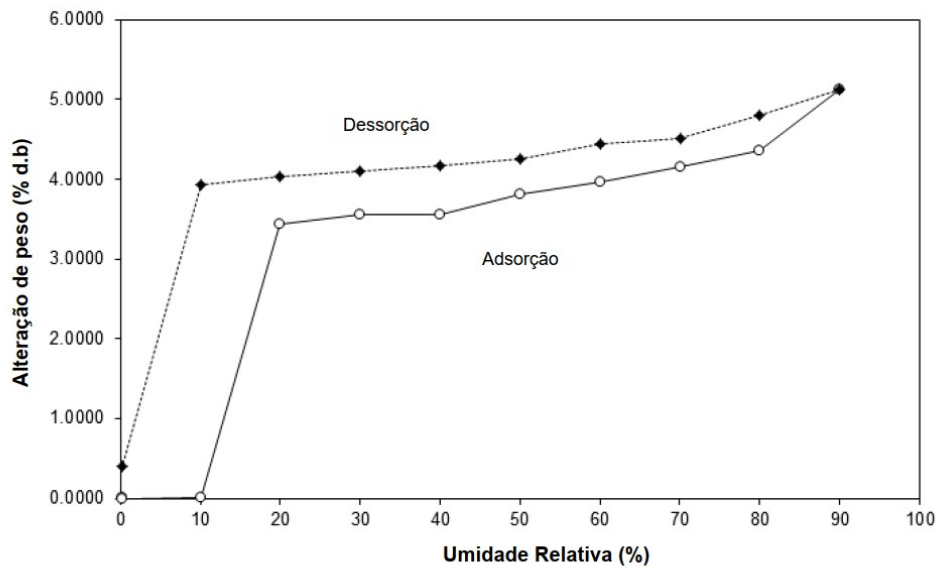


FIGURA 12



**RESUMO**

**"FORMAS CRISTALINAS DE UM COMPOSTO PARA TRATAR OU PREVENIR  
GOTA OU HIPERURICEMIA"**

São descritas no presente documento formas cristalinas de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil) (2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-*d*<sub>4</sub>)metanona e solvatos das mesmas.