



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

(21) **PI0615882-0 A2**

(22) Data de Depósito: 07/09/2006
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



(51) Int.Cl.:
C07D 309/10 2006.01
C07H 7/00 2006.01
A61P 3/10 2006.01
A61K 31/351 2006.01

(54) Título: **FORMAS CRISTALINAS DE 1-CLORO-4-(BETA-D-GLICOPIRANOS-1-IL)-2-(4-ETINIL-BENZIL)-BENZENO, MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO E O USO PARA PREPARAR MEDICAMENTOS DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 08/09/2005 EP 05 019527.0

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

(72) Inventor(es): FRANK HIMMELSBACH, HANS-JÜRGEN MARTIN, MARTIN SCHÜHLE, MATHIAS ECKHARDT, TANJA BUTZ

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006066107 de 07/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/028814 de 15/03/2007

(57) Resumo: FORMAS CRISTALINAS DE 1-CLORO-4-(BETA-D-GLICOPIRANOS-1-IL)-2-(4-ETINIL-BENZIL)-BENZENO, MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO E O USO PARA PREPARAR MEDICAMENTOS DO MESMO A presente invenção refere-se a um hidrato cristalino de 1-cloro-4-(β-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno e aos complexos cristalinos entre 1-cloro-4-(β-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno e um aminoácido natural, aos métodos de sua preparação, assim como aos usos dos mesmos para preparar medicamentos.

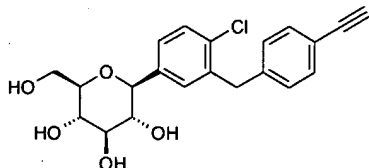


Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMAS CRISTALINAS DE 1-CLORO-4-(BETA-D-GLICOPIRANOS-1-IL)-2-(4-ETINIL-BENZIL)-BENZENO, MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO E O USO PARA PREPARAR MEDICAMENTOS DO MESMO**".

5 A presente invenção refere-se a um hidrato cristalino e a complexos cristalinos de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno, aos métodos para a sua preparação do mesmo, assim como seu uso do mesmo para preparar medicamentos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 O composto 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno (a seguir referido como "composto A") é descrito no pedido de patente internacional WO 2005/092877 e tem a estrutura química de acordo com a fórmula A



A

15 Os compostos descritos nesse ponto têm um efeito inibitório valioso no co-transportador de glicose dependente de sódio SGLT, particularmente SGLT2. O método de produção do composto A, conforme descrito nesse ponto, não produz uma forma cristalina.

Certa atividade farmacêutica é, claramente, o pré-requisito básico a ser preenchido por um agente farmacêuticamente ativo antes do mesmo ser aprovado como um medicamento no mercado. Entretanto, há uma variedade de requerimentos adicionais que um agente farmacêuticamente ativo tem que atender. Esses requerimentos são baseados em vários parâmetros os quais estão conectados com a natureza da própria substância ativa. Sem ser restritivo, exemplos desses parâmetros são a estabilidade do agente ativo sob várias condições ambientais, sua estabilidade durante a produção da formulação farmacêutica e a estabilidade do agente ativo nas composições do medicamento final. A substância farmacêuticamente ativa usada para preparar as composições farmacêuticas deve ser tão pura quan-

to possível e sua estabilidade na estocagem por longo prazo deve ser garantida sob várias condições ambientais. Isso é essencial para prevenir o uso de composições farmacêuticas as quais contêm, além da substância ativa eficaz, seus produtos de decomposição, por exemplo. Em tais casos, o conteúdo da substância ativa no medicamento deve ser menor do que aquele especificado.

A distribuição uniforme do medicamento na formulação é um fator crítico, particularmente quando o medicamento tem que ser dado em baixas doses. Para assegurar a distribuição uniforme, o tamanho de partícula da substância ativa pode ser reduzido até um nível adequado, por exemplo, por trituração. Uma vez que a decomposição da substância farmacêuticamente ativa como um efeito colateral da trituração (ou micronização) tem que ser evitada o tanto quanto possível, apesar das duras condições requeridas durante o processo, é essencial que a substância ativa deva ser altamente estável por todo o processo de trituração. Somente se a substância ativa for suficientemente estável durante o processo de trituração é possível produzir uma formulação farmacêutica homogênea a qual sempre contém a quantidade especificada de substância ativa de uma forma reproduzível.

Outro problema o qual pode aparecer no processo de trituração para preparar a formulação farmacêutica desejada é a alimentação de energia causada por esse processo e o estresse na superfície dos cristais. Isso pode, em certas circunstâncias, levar a alterações polimórficas, ao amorfismo ou a uma alteração no entrelaçamento do cristal. Uma vez que a qualidade farmacêutica de uma formulação farmacêutica requer que a substância ativa deva sempre ter a mesma morfologia cristalina, a estabilidade e as propriedades da substância ativa cristalina são sujeitas aos requerimentos estridentes a partir desse ponto de vista da mesma forma.

A estabilidade de uma substância farmacêuticamente ativa também é importante em composições farmacêuticas para determinar a vida de prateleira do medicamento particular; a vida de prateleira é a extensão de tempo durante a qual o medicamento pode ser administrado sem qualquer risco. A alta estabilidade de um medicamento nas composições farmacêuti-

cas acima mencionadas sob várias condições de estocagem é, dessa forma, uma vantagem adicional tanto para o paciente quanto para o fabricante.

A absorção de umidade reduz o conteúdo de substância farmacologicamente ativa como resultado do peso aumentado causado pela absorção de água. Composições farmacêuticas com uma tendência de absorver umidade têm que ser protegidas de umidade durante a estocagem, por exemplo, pela adição de agentes secantes adequados ou pela estocagem do fármaco em um ambiente onde ele é protegido de umidade. Preferivelmente, dessa forma, uma substância farmacologicamente ativa deve ser somente levemente higroscópica.

Além disso, a disponibilidade de uma forma cristalina bem-definida permite a purificação da substância do fármaco por recristalização.

Além dos requerimentos indicados acima, deve-se ter de um modo geral em mente que qualquer alteração para o estado sólido de uma composição farmacêutica a qual é capaz de melhorar a sua estabilidade física e química proporciona uma vantagem significativa em relação a formas menos estáveis do mesmo medicamento.

A meta da invenção é, dessa forma, proporcionar uma forma cristalina estável nova do composto A a qual atende a requerimentos importantes compostos nas substâncias farmacologicamente ativas conforme mencionado acima.

OBJETO DA INVENÇÃO

Em um primeiro aspecto a presente invenção se refere a um complexo cristalino entre um ou mais aminoácidos naturais e 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno.

À luz da eficácia farmacêutica do composto A e das propriedades físico-químicas vantajosas do complexo cristalino, um segundo aspecto da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica ou a um medicamento compreendendo um ou mais complexos cristalinos conforme definido mais acima ou mais abaixo.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção se refere a um hidrato cristalino de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-

benzeno.

Em vista da eficácia farmacêutica do composto A, um quarto aspecto da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica ou medicamento compreendendo um ou mais hidratos cristalinos conforme definido mais acima ou mais abaixo.

Em um outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de um ou mais complexos cristalinos ou hidratos cristalinos conforme definido mais acima ou mais abaixo para preparar uma composição farmacêutica a qual é adequada para o tratamento ou prevenção de doenças ou condições as quais podem ser influenciadas pela inibição do co-transportador de glicose dependente de sódio SGLT, preferivelmente SGLT2.

Ainda em um outro aspecto a presente invenção se refere ao uso de um ou mais complexos cristalinos ou hidratos cristalinos conforme definido mais acima ou mais abaixo para preparar uma composição farmacêutica a qual é adequada para o tratamento ou prevenção de distúrbios metabólicos.

Em um outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de um ou mais complexos cristalinos ou hidratos cristalinos conforme definido mais acima ou mais abaixo para preparar uma composição farmacêutica para inibir o co-transportador de glicose dependente de sódio SGLT2.

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de um ou mais complexos cristalinos ou hidratos cristalinos conforme definido mais acima ou mais abaixo para preparar uma composição farmacêutica para prevenir a degradação das células beta-pancreáticas e/ou para melhorar e/ou restabelecer a funcionalidade das células beta-pancreáticas.

Em um outro aspecto, a presente invenção se refere a um método para fazer um ou mais complexos cristalinos conforme definido mais acima e mais abaixo, o referido método compreendendo as seguintes etapas:

(a) preparar uma solução de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno e um ou mais aminoácidos naturais em um solvente ou em uma mistura de solventes;

(b) estocar a solução para precipitar o complexo cristalino para fora da solução;

(c) remover o precipitado da solução; e

(d) secar o precipitado opcionalmente até qualquer excesso do referido solvente ou mistura de solventes terem sido removidos.

Ainda outro aspecto da presente invenção se refere a um método para fazer um ou mais hidratos cristalinos conforme definido mais acima ou mais abaixo, o referido método compreendendo os seguintes etapas:

(a) dissolver 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno em um solvente ou mistura de solventes para formar uma solução, preferivelmente uma solução quase saturada, saturada ou supersaturada, com a condição de que o material de partida de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno e/ou o referido solvente ou mistura de solventes contém uma quantidade de H₂O a qual é pelo menos a quantidade requerida para formar um hidrato, preferivelmente pelo menos 1,5 mol de água por mol de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno;

(b) estocar a solução para precipitar o hidrato cristalino para fora da solução;

(c) remover o precipitado da solução; e

(d) secar o precipitado opcionalmente até qualquer excesso do referido solvente ou mistura de solventes terem sido removidos.

Outros aspectos da presente invenção se tornam aparentes para uma pessoa versada na técnica a partir da seguinte descrição detalhada da invenção e dos exemplos.

25 BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 mostra um difractograma de pó de raio x do complexo cristalino entre o composto A e prolina (1:1).

A figura 2 mostra a determinação do ponto de fusão através de DSC do complexo cristalino entre o composto A e prolina (1:1).

30 A figura 3 mostra um difractograma de pó de raio x do hidrato cristalino do composto A.

A figura 4 mostra a termoanálise e determinação do ponto de

fusão através de DSC do hidrato cristalino do composto A.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Surpreendentemente, foi descoberto que existe um complexo cristalino entre aminoácidos naturais e o composto A. Tais complexos pre-
 5 enchem importantes requerimentos mencionados mais acima. Concor-
 dantemente, a presente invenção se refere a um complexo cristalino entre um
 ou mais aminoácidos naturais e o composto A.

Preferivelmente, o aminoácido natural está presente ou na sua
 forma enantiomérica (D) ou (L), mais preferivelmente como o enantiômero
 10 (L).

Além disso, aqueles complexos cristalinos de acordo com essa
 invenção são preferidos, os quais são formados entre um aminoácido natural
 e o composto A, mais preferivelmente entre o enantiômero (L) de um amino-
 ácido natural e o composto A.

15 Aminoácidos preferidos de acordo com essa invenção são sele-
 cionados a partir do grupo consistindo em fenilalanina e prolina, particular-
 mente (L)-prolina e (L)-fenilalanina.

De acordo com uma modalidade preferida, o complexo cristalino
 é caracterizado pelo fato de que o aminoácido natural é prolina, particular-
 20 mente (L)-prolina.

Preferivelmente, a proporção molar do aminoácido natural e o
 composto A está na faixa de cerca de 1:1 até 2:1, mais preferivelmente de
 cerca de 1:1. A seguir, é referido nessa modalidade como "complexo (1:1)"
 ou "complexo 1:1".

25 Conseqüentemente, um complexo cristalino preferido de acordo
 com essa invenção é um complexo (1:1) entre o composto A e prolina; parti-
 cularmente do composto A e L-prolina.

O referido complexo cristalino do composto A e prolina podem
 ser identificados e distinguidos de outras formas cristalinas através de seus
 30 padrões de difração de pó de raio x característicos (XRPD).

O referido complexo cristalino é preferivelmente caracterizado
 por um padrão de difração de pó de raio x que compreende picos em 16,75,

17,55 e 18,91 grau 2θ ($\pm 0,05$ grau 2θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}\alpha_1$.

Particularmente, o referido padrão de difração de pó de raio x compreende picos em 5,07, 16,75, 17,55, 18,91 e 21,62 grau 2θ ($\pm 0,05$ grau 2θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}\alpha_1$.

Mais especificamente, o referido padrão de difração de pó de raio x compreende picos em 5,07, 7,28, 16,75, 17,55, 18,91, 20,34, 21,62 e 28,75 grau 2θ ($\pm 0,05$ grau 2θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}\alpha_1$.

Ainda mais especificamente, o complexo cristalino do composto A e prolina é caracterizado por um padrão de difração de pó de raio x, feito usando radiação $\text{CuK}\alpha_1$, o qual compreende picos em grau 2θ ($\pm 0,05$ grau 2θ), conforme contidos na Tabela 1.

15 TABELA 1: PADRÃO DE DIFRAÇÃO DE PÓ DE RAIOS X DO COMPLEXO CRISTALINO DO COMPOSTO A E PROLINA (SOMENTE PICOS ATÉ 30 ° EM 2 θ ESTÃO LISTADOS):

2 θ [°]	Valor-d [Å]	Intensidade I/I ₀ [%]
5,07	17,43	37
7,28	12,14	34
10,08	8,77	15
14,28	6,20	8
14,50	6,10	12
15,23	5,81	5
16,75	5,29	61
17,55	5,05	70
18,91	4,69	100
19,19	4,62	7
20,34	4,36	31
20,63	4,30	8
20,98	4,23	19
21,62	4,11	42
22,12	4,01	10
23,21	3,83	26
23,48	3,79	3

2 Θ [°]	Valor-d [Å]	Intensidade I/I ₀ [%]
23,77	3,74	12
24,25	3,67	3
24,82	3,59	25
25,02	3,56	5
25,96	3,43	4
26,19	3,40	11
26,92	3,31	4
28,75	3,10	31
29,00	3,08	7
29,20	3,06	7
29,58	3,02	1

Ainda mais especificamente, o referido complexo cristalino é caracterizado por um padrão de difração de pó de raio x feito usando radiação CuK $_{\alpha 1}$, o qual compreende picos em grau 2 Θ ($\pm 0,05$ grau 2 Θ) conforme mostrado na figura 1.

- 5 Além disso, o referido complexo cristalino é caracterizado por um ponto de fusão de cerca de 197 °C \pm 3 °C (determinado via DSC; avaliado como temperatura de início; taxa de aquecimento de 10 K/min). A curva DSC obtida é mostrada na figura 2. Dependendo do método de produção e da estocagem do complexo cristalino, uma perda de peso de cerca de 1% de
- 10 água pode ser observada por gravimetria térmica. Tal perda de peso pode, por exemplo, resultar pela liberação de água absorvida na superfície dos referidos cristais.

- Além disso, foi descoberto que existe um hidrato cristalino do composto A. Concordantemente, a presente invenção se refere a um hidrato
- 15 cristalino do composto A.

O hidrato cristalino do composto A pode ser identificado e distinto de outras formas cristalinas através de seus padrões de difração de pó de raio x característicos (XRPD).

- O hidrato cristalino é preferivelmente caracterizado por um padrão de difração de pó de raio x que compreende picos em 17,16, 18,53 e
- 20 22,94 grau 2 Θ ($\pm 0,05$ grau 2 Θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação CuK $_{\alpha 1}$.

Particularmente, o referido padrão de difração de pó de raio x compreende picos em 4,53, 13,11, 17,16, 18,53 e 22,94 grau 2Θ ($\pm 0,05$ grau 2Θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

- 5 Mais especificamente, o referido padrão de difração de pó de raio x compreende picos em 4,53, 13,11, 17,16, 18,53, 19,10, 21,64 e 22,94 grau 2Θ ($\pm 0,05$ grau 2Θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

- 10 Ainda mais especificamente, o hidrato cristalino é caracterizado por um padrão de difração de pó de raio x, feito usando radiação $\text{CuK}_{\alpha 1}$, o qual compreende picos em grau 2Θ ($\pm 0,05$ grau 2Θ) conforme contidos na Tabela 2.

TABELA 2: PADRÃO DE DIFRAÇÃO DE PÓ DE RAIOS X DO HIDRATO CRISTALINO:

2Θ [°]	Valor-d [Å]	Intensidade I/I ₀ [%]
4,53	19,48	40
9,07	9,75	9
9,70	9,12	7
11,65	7,59	13
13,11	6,75	36
13,60	6,51	14
15,91	5,56	21
16,59	5,34	7
17,16	5,16	43
18,18	4,88	20
18,53	4,79	100
19,10	4,64	31
19,61	4,52	24
20,16	4,40	28
20,52	4,33	20
20,86	4,26	28
21,64	4,10	30
22,43	3,96	21
22,94	3,87	55
23,42	3,80	14
24,83	3,58	4
25,66	3,47	7

2 Θ [°]	Valor-d [Å]	Intensidade I/I ₀ [%]
25,94	3,43	14
26,38	3,38	24
27,65	3,22	8
27,79	3,21	9
28,32	3,15	24
29,44	3,03	15

Ainda mais especificamente, o hidrato cristalino é caracterizado por um padrão de difração de pó de raio x feito usando radiação CuK $_{\alpha 1}$, o qual compreende picos em grau 2 Θ ($\pm 0,05$ grau 2 Θ) conforme mostrado na figura 3.

5 Além disso, o hidrato cristalino é caracterizado por um ponto de fusão de cerca de 69 °C \pm 3 °C (determinado via DSC; avaliado como temperatura inicial; taxa de aquecimento de 10 K/min). A curva de DSC obtida é mostrada na figura 4.

10 O hidrato cristalino do composto A também é caracterizado por gravimetria térmica (TG) com uma perda de peso de cerca de 6,7 \pm 2,3% de água até aproximadamente 100 °C conforme descrito pela linha pontilhada na figura 4. A perda de peso observada indica que o hidrato cristalino representa uma forma de hidrato com uma estequiometria na faixa de cerca de 1 até 2 mols de água por mol do composto A.

15 Os padrões de difração de pó de raio x são registrados, dentro do escopo da presente invenção, usando um P-difratômetro STOE – STADI no modo de transmissão ajustado com um detector sensível ao local (OED) e um Canode como fonte de raio x (radiação CuK $_{\alpha 1}$, $\lambda = 1,5406$ Å, 40 KV, 40 mA). Nas Tabelas 1 e 2 acima, os valores "2 Θ [°]" denotam o ângulo de difração em graus e os valores "d[Å]" denotam as distâncias especificadas em Å entre os planos entrelaçados. A intensidade mostrada nas figuras 1 e 3 é dada em unidades de cps (contagens por segundo).

25 Para permitir o erro experimental, os valores 2 Θ acima descritos devem ser considerados precisos até $\pm 0,05$ grau 2 Θ . Em outras palavras, quando avaliando se uma dada amostra de cristais do composto A é uma forma cristalina de acordo com a invenção, um valor 2 Θ o qual é experimen-

talmente observado para a amostra deve ser considerado idêntico com um valor característico descrito acima se ele cair dentro de $\pm 0,05$ grau 2θ do valor característico.

5 O ponto de fusão é determinado por DSC (Calorimetria de Varredura Diferencial) usando um DSC 821 (Mettler Toledo). A perda de peso é determinada por gravimetria térmica (TG) usando um TGA 851 (Mettler Toledo).

10 Um outro aspecto da presente invenção se refere a um método para fazer o complexo cristalino da presente invenção conforme definido mais acima e a seguir, o referido método compreendendo as seguintes etapas:

- (a) preparar uma solução do composto A e um ou mais aminoácidos naturais em um solvente ou em uma mistura de solventes;
- (b) estocar a solução para precipitar o complexo cristalino para
15 fora da solução;
- (c) remover o precipitado da solução; e
- (d) secar o precipitado opcionalmente até qualquer excesso do referido solvente ou mistura de solventes terem sido removidos.

20 De acordo com a etapa (a), uma solução do composto A e um ou mais aminoácidos naturais em um solvente ou mistura de solventes é preparada. Preferivelmente, a solução é saturada ou pelo menos quase saturada ou ainda supersaturada em relação ao complexo cristalino. Na etapa (a), o composto (A) pode ser dissolvido em uma solução compreendendo um ou mais aminoácidos naturais ou um ou mais aminoácidos naturais pode ser
25 dissolvido em uma solução compreendendo os compostos A. De acordo com um procedimento alternativo, o composto A é dissolvido em um solvente ou mistura de solventes para produzir uma primeira solução e um ou mais aminoácidos naturais são dissolvidos em um solvente ou mistura de solventes para produzir uma segunda solução. Conseqüentemente, a referida primeira
30 solução e a referida segunda solução são combinadas para formar a solução de acordo com a etapa (a).

Preferivelmente, a proporção molar do aminoácido natural e o

composto A na solução correspondem a proporção molar do aminoácido natural e o composto A no complexo cristalino a ser obtido. Conseqüentemente, uma proporção molar preferida está na faixa de cerca de 1:1 até 2:1, mais preferivelmente de cerca de 1:1.

- 5 Solventes adequados são preferivelmente selecionados do grupo consistindo em alcanóis C_{1-4} , água, acetato de etila, acetonitrila, acetona, éter dietílico, tetraidrofurano e mistura de dois ou mais desses solventes.

- 10 Solventes mais preferidos são selecionados do grupo consistindo em metanol, etanol, isopropanol, água e uma mistura de dois ou mais desses solventes, particularmente de misturas de um ou mais dos referidos solventes orgânicos com água.

Solventes particularmente preferidos são selecionados do grupo consistindo em etanol, isopropanol, água e misturas de etanol e/ou isopropanol com água.

- 15 ~~No caso, uma mistura de água e um ou mais alcanóis C_{1-4} , particularmente de metanol, etanol e/ou isopropanol, mais preferivelmente de etanol, é tomada, uma proporção de volume preferida de água: do álcool está na faixa de cerca de 99:1 até 1:99; mais preferivelmente de cerca de 50:1 até 1:80, ainda mais preferivelmente de cerca de 10:1 até 1:60.~~

- 20 Preferivelmente, a etapa (a) é executada aproximadamente na temperatura ambiente (cerca de 20 °C) ou em uma temperatura elevada até aproximadamente o ponto de ebulição do solvente ou mistura de solventes usado.

- 25 Para reduzir a solubilidade do complexo cristalino de acordo com essa invenção na solução, na etapa (a) e/ou na etapa (b), um ou mais anti-solventes podem ser adicionados, preferivelmente durante a etapa (a) ou no início da etapa (b). Água é um exemplo de um anti-solvente adequado. A quantidade de anti-solvente é preferivelmente escolhida para obter uma solução supersaturada ou saturada em relação ao complexo cristalino.

- 30 Na etapa (b), a solução é estocada por um tempo suficiente para obter um precipitado, isto é, o complexo cristalino. A temperatura da solução na etapa (b) é aproximadamente a mesma ou inferior àquela na etapa

(a). Durante a estocagem, a temperatura da solução é preferivelmente abaixada, preferivelmente até uma temperatura na faixa de 20 °C até 0 °C ou ainda mais baixa. A etapa (b) pode ser executado com ou sem agitação. Conforme conhecido por uma pessoa versada na técnica pelo período de tempo e a diferença de temperatura na etapa (b) o tamanho, forma e qualidade dos cristais obtidos podem ser controlados. Além disso, a cristalização pode ser induzida por métodos conforme são conhecidos na técnica, por exemplo, por meios mecânicos tais como esfregando ou atritando a superfície de contato do recipiente reacional, por exemplo, com um bastão de vidro.

5

10 Opcionalmente, a solução (quase) saturada ou supersaturada pode ser inoculada com grãos de cristais.

Na etapa (c), o(s) solvente(s) pode ser removido do precipitado por métodos conhecidos como, por exemplo, filtração, filtração por sucção, decantação ou centrifugação.

15 Na etapa (d), um excesso do(s) solvente(s) é removido do precipitado por métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica como, por exemplo, pela redução da pressão parcial do(s) solvente(s), preferivelmente em vácuo, e/ou pelo aquecimento acima de ca. 20 °C, preferivelmente em uma faixa de temperatura abaixo de 150 °C, ainda mais preferivelmente

20 abaixo de 100 °C.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método para fazer o hidrato cristalino da presente invenção conforme definido mais acima e a seguir, o referido método compreendendo as seguintes etapas:

(a) dissolver o composto A em um solvente ou mistura de solventes para formar uma solução, preferivelmente, uma solução quase saturada, saturada ou supersaturada, com a condição de que o material de partida do composto A e/ou o referido solvente ou mistura de solventes contém uma quantidade de H₂O a qual é pelo menos a quantidade requerida para formar um hidrato, preferivelmente pelo menos 1,5 mol de água por mol do

25

30 composto A;

(b) estocar a solução para precipitar o complexo cristalino para fora da solução;

(c) remover o precipitado da solução; e

(d) secar o precipitado opcionalmente até qualquer excesso do referido solvente ou mistura de solventes terem sido removidos.

De acordo com esse aspecto da invenção, os termos "saturado" ou "quase saturado" são referidos ao material de partida do composto A conforme usado na etapa (a). Por exemplo, uma solução a qual é saturada em relação ao material de partida do composto A pode ser supersaturada em relação ao seu hidrato cristalino.

Solventes adequados são preferivelmente selecionados do grupo consistindo em alcanóis C_{1-4} , água, acetato de etila, acetonitrila, acetona, éter dietílico, tetraidrofurano e uma mistura de dois ou mais desses solventes.

Solventes mais preferidos são selecionados do grupo consistindo em metanol, etanol, isopropanol, água e uma mistura de dois ou mais desses solventes, particularmente misturas de um ou mais dos referidos solventes orgânicos com água.

Solventes particularmente preferidos são selecionados do grupo consistindo em água, etanol, isopropanol e misturas de etanol e/ou isopropanol com água.

No caso, uma mistura de água e um ou mais alcanóis C_{1-4} , particularmente de metanol, etanol e/ou isopropanol, mais preferivelmente de etanol, é tomada, uma proporção de volume preferida de água:do álcool está na faixa de cerca de 1:1 até 90:1, mais preferivelmente de cerca de 2:1 até 10:1.

A condição para o material de partida do composto A e/ou do solvente e misturas de solvente é que esses contenham uma quantidade de H_2O a qual seja pelo menos a quantidade requerida para formar um hidrato do composto A; particularmente pelo menos 1 mol, preferivelmente pelo menos 1,5 mol de água por mol de composto A. Ainda mais preferivelmente a quantidade de água é pelo menos 2 mols de água por mol de composto A. Isso significa que ou o composto A como material de partida ou o referido solvente ou mistura de solventes, ou o composto de fórmula A juntamente

com o referido solvente ou mistura de solventes contém uma quantidade de H₂O conforme especificada acima. Por exemplo, se o material de partida do composto A na etapa (a) não contém água suficiente conforme especificado acima, um conteúdo do(s) solvente(s) não é mandatório.

- 5 Preferivelmente, a etapa (a) é executada aproximadamente na temperatura ambiente (cerca de 20 °C) ou em uma temperatura elevada até aproximadamente o ponto de ebulição do solvente ou mistura de solventes usados.

- 10 Para reduzir a solubilidade do composto A na solução, na etapa (a) e/ou na etapa (b) um ou mais anti-solventes podem ser adicionados, preferivelmente durante a etapa (a) ou no início da etapa (b). Água é um exemplo de um anti-solvente adequado. A quantidade de anti-solvente é preferivelmente escolhida para obter uma solução supersaturada ou aproximadamente saturada em relação ao hidrato cristalino.

- 15 Na etapa (b) a solução é estocada por um tempo suficiente para obter um precipitado. A temperatura da solução na etapa (b) é aproximadamente a mesma que ou inferior àquela na etapa (a). Durante a estocagem, a temperatura da solução contendo o composto A é preferivelmente reduzida, preferivelmente até uma temperatura na faixa de 20 °C até 0 °C ou ainda
20 mais baixa. A etapa (b) pode ser executada com ou sem agitação. Conforme conhecido por uma pessoa versada na técnica pelo período de tempo e a diferença de temperatura na etapa (b) o tamanho, forma e qualidade dos cristais obtidos podem ser variados. Além disso, a cristalização pode ser induzida por métodos conforme conhecido na técnica, por exemplo, através de
25 esfregação ou atrito. Opcionalmente, a solução (quase) saturada ou supersaturada pode ser inoculada com grãos de cristais.

Na etapa (c), o(s) solvente(s) pode(m) ser removido(s) do precipitado por métodos conhecidos como, por exemplo, por filtração, filtração por sucção, decantação ou centrifugação.

- 30 Na etapa (d), um excesso do(s) solvente(s) é removido do precipitado por métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica tais como, por exemplo, pela redução da pressão parcial do(s) solvente(s), prefe-

riavelmente em vácuo, e/ou pelo aquecimento acima de ca. 20 °C, preferivelmente em uma faixa de temperatura abaixo de 65 °C, ainda mais preferivelmente abaixo de 50 °C.

O composto A pode ser sintetizado por métodos conforme especificamente e/ou geralmente descritos ou citados no pedido internacional WO 2005/092877. Além disso, as propriedades biológicas do composto A podem ser investigadas conforme é descrito no pedido internacional WO 2005/092877, o qual é na sua totalidade incorporado aqui por referência.

O complexo cristalino e o hidrato cristalino de acordo com a invenção são preferivelmente empregados como substâncias de fármaco em uma forma substancialmente pura, em outras palavras, essencialmente livres de outras formas cristalinas do composto A. Todavia, a invenção também abarca o complexo cristalino ou o hidrato cristalino em mistura com outra forma ou formas cristalinas. Se a substância do fármaco ativa for uma mistura de formas cristalinas, é preferível que a substância compreenda pelo menos 50% em peso do complexo cristalino conforme descrito aqui ou pelo menos 50% em peso do hidrato cristalino conforme aqui descrito.

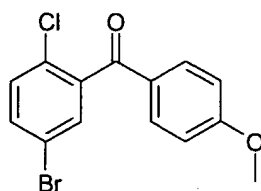
Em vista de suas capacidades de inibir a atividade SGLT, o complexo cristalino de acordo com a invenção e o hidrato cristalino de acordo com essa invenção são adequados para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento e/ou o tratamento preventivo de todas aquelas condições ou doenças as quais podem ser afetadas pela inibição da atividade SGLT, particularmente da atividade SGLT-2. Conseqüentemente, o complexo cristalino de acordo com a invenção e o hidrato cristalino de acordo com essa invenção são particularmente adequados para a preparação de composições farmacêuticas para a prevenção ou tratamento de doenças, particularmente distúrbios metabólicos, ou condições tais como diabetes mellitus do tipo 1 e do tipo 2, complicações de diabetes (tais como, por exemplo, retinopatia, nefropatia ou neuropatias, pé diabético, úlceras, macroangiopatias), acidose ou cetose metabólica, hipoglicemia reativa, hiperinsulinemia, distúrbio metabólico da glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica, dislipidemias de origens diferentes, aterosclerose e doenças rela-

- cionadas, obesidade, pressão sanguínea elevada, falência cardíaca crônica, edema e hiperuricacemia. O complexo cristalino de acordo com a invenção e o hidrato cristalino de acordo com essa invenção são também adequados para a preparação de composições farmacêuticas para prevenir a degeneração de células beta tais como, por exemplo, apoptose ou necrose das células beta-pancreáticas. O complexo cristalino de acordo com a invenção e o hidrato cristalino de acordo com essa invenção também são adequados para a preparação de composições farmacêuticas para melhorar ou restabelecer a funcionalidade das células pancreáticas, e também para aumentar a quantidade e tamanho das células beta-pancreáticas. O complexo cristalino de acordo com a invenção e o hidrato cristalino de acordo com essa invenção também podem ser usados para a preparação de composições farmacêuticas úteis como diuréticos ou antiipertensivos e adequada para a prevenção e tratamento de falência renal aguda.
- 15 Particularmente, o complexo cristalino de acordo com a invenção e o hidrato cristalino de acordo com essa invenção são adequados para a preparação de composições farmacêuticas para a prevenção ou tratamento de diabetes, particularmente de diabetes mellitus do tipo 1 e do tipo 2, e/ou complicações diabéticas.
- 20 A dosagem requerida para alcançar a atividade correspondente para o tratamento ou prevenção geralmente depende do paciente, da natureza e gravidade da doença ou condição e do método e frequência de administração e é para o doutor do paciente decidir. Aconselhavelmente, a dosagem pode ser de 1 a 100 mg, preferivelmente de 1 a 3 mg, por via intravenosa, e 1 a 1000 mg, preferivelmente 1 a 100 mg, por via oral, em cada caso
- 25 administrada de 1 a 4 vezes ao dia. Para esse propósito, as composições farmacêuticas de acordo com essa invenção preferivelmente compreendem o complexo cristalino de acordo com a invenção ou o hidrato cristalino de acordo com essa invenção juntamente com um ou mais veículos e/ou diluentes convencionais inertes. Tais composições farmacêuticas podem ser formuladas como preparações galênicas convencionais tais como comprimidos
- 30 planos ou revestidos, cápsulas, pós, suspensões ou supositórios.

O seguinte exemplo de síntese serve para ilustrar um método de preparação do composto A e de seu complexo cristalino e de um hidrato cristalino. É para ser considerado somente como um método possível a título de exemplo, sem restringir a invenção aos seus conteúdos.

5 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE PARTIDA:

EXEMPLO I



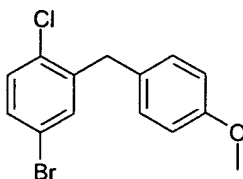
(5-BROMO-2-CLOROFENIL)-(4-METÓXI-FENIL)-METANONA

- 38,3 mL de cloreto de oxalila e 0,8 mL de dimetilformamida são adicionados a uma mistura de 100 g de ácido 5-bromo-2-clorobenzóico em
- 10 500 mL de diclorometano. A mistura reacional é agitada por 14 h, a seguir filtrada e separada de todos os constituintes voláteis no rotaevaporador. O resíduo é dissolvido em 150 mL de diclorometano, a solução é esfriada até -
- 5 °C, e 46,5 g de anisol são adicionados. A seguir, 51,5 g de tricloreto de alumínio são adicionados em batelada de forma que a temperatura não ex-
- 15 ceda 5 °C. A solução é agitada por mais 1 h em 1 – 5 °C e, a seguir, vertida em gelo. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída outras três vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com ácido clorídrico a 1 M aquoso, duas vezes com solução de hidróxido de sódio a 1 M e com salmoura. A fase orgânica é seca, o solvente é removido e o
- 20 resíduo é recristalizado a partir de etanol.

Rendimento: 86,3 g (64% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 325/327/329 (BR+Cl) [M+H]⁺.

EXEMPLO II



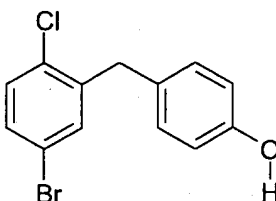
4-BROMO-1-CLORO-2-(4-METÓXI-BENZIL)-BENZENO

- 25 Uma solução de 86,2 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metóxi-

fenil)-metanona e 101,5 mL de trietilsilano em 75 mL de diclorometano e 150 mL de acetonitrila é esfriada até 10 °C. A seguir, com agitação, 50,8 mL de eterato de trifluoreto de boro são adicionados de forma que a temperatura não exceda 20 °C. A solução é agitada por 14 h em temperatura ambiente, antes de outros 9 mL de trietilsilano e 4,4 mL de eterato de trifluoreto de boro serem adicionados. A solução é agitada por mais 3 h a 45 – 50 °C e, a seguir, esfriada até a temperatura ambiente. Uma solução de 28 g de hidróxido de potássio em 70 mL de água é adicionada e a mistura é agitada por 2 h. A seguir, a fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída três vezes com éter diisopropílico. As fases orgânicas combinadas são lavadas duas vezes com solução de hidróxido de potássio a 2 M e uma vez com salmoura e, a seguir, secas em sulfato de sódio. Depois de o solvente ter sido eliminado, o resíduo é agitado em etanol, removido por separação novamente e seco a 60 °C. Rendimento: 50,0 g (61% da teoria).

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 310/312/314 (Br+Cl) [M+H]⁺.

EXEMPLO III



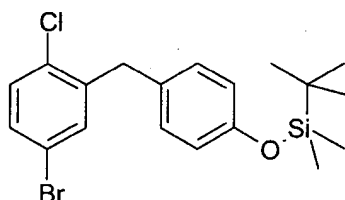
4-(5-BROMO-2-CLORO-BENZIL)-FENOL

Uma solução de 14,8 g de 4-bromo-1-cloro-2-(4-metóxi-benzil)-benzeno em 150 mL de diclorometano é esfriada em banho de gelo. A seguir, 50 mL de uma solução a 1 M de tribrometo de boro em diclorometano são adicionados, e a solução é agitada por 2 h em temperatura ambiente. A solução é, a seguir, esfriada novamente em banho de gelo e solução de carbonato de potássio saturado é adicionada gota a gota. Em temperatura ambiente, a mistura é ajustada com ácido clorídrico a 1 M aquoso até um pH de 1, a fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída mais três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secas em sulfato de sódio e o solvente é completamente removido.

Rendimento: 13,9 g (98% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁻): m/z = 295/297/299 (Br+Cl) [M-H]⁻

EXEMPLO IV



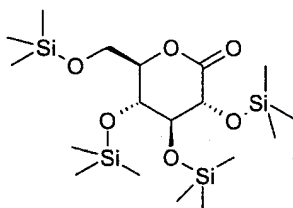
[4-(5-BROMO-2-CLORO-BENZIL)-FENÓXI]-TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANO

Uma solução de 13,9 g de 4-(5-bromo-2-cloro-benzil)-fenol em
 5 140 mL de diclorometano é esfriada em um banho de gelo. A seguir, 7,54 g
 de terc-butildimetilsililcloro em 20 mL de diclorometano são adicionados,
 seguido por 9,8 mL de trietilamina e 0,5 g de dimetilaminopiridina. A solução
 é agitada por 16 h em temperatura ambiente e, a seguir, diluída com 100 mL
 de diclorometano. A fase orgânica é lavada duas vezes com ácido clorídrico
 10 a 1 M aquoso e uma vez com solução de hidrogenocarbonato de sódio a-
 quosa e, a seguir, seca em sulfato de sódio. Depois de o solvente ter sido
 removido, o resíduo é filtrado através de sílica-gel (cicloexano/acetato de
 etila 100:1).

Rendimento: 16,8 g (87% da teoria)

15 Espectro de massa (EI): m/z = 410/412/414 (Br+Cl)[M]⁺.

EXEMPLO V



2,3,4,6-TETRAQUIS-O-(TRIMETILSILIL)-D-GLICOPIRANONA

Uma solução de 20 g de D-glucono-1,5-lactona e 98,5 mL de N-
 metilmorfolino em 200 mL de tetraidrofurano é esfriada até -5 °C. A seguir,
 20 85 mL de trimetilsililcloro são adicionados gota a gota de forma que a tem-
 peratura não exceda 5 °C. A solução é, a seguir, agitada por 1 h em tempe-
 ratura ambiente, 5 h a 35 °C e novamente por 14 h em temperatura ambien-
 te. Depois da adição de 300 mL de tolueno, a solução é esfriada no banho
 de gelo, e 500 mL de água são adicionados de forma que a temperatura não

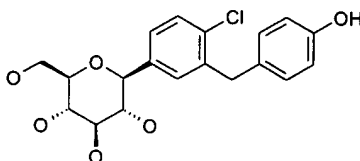
exceda 10 °C. A fase orgânica é, a seguir, separada e lavada em cada caso uma vez com solução de diidrogenofosfato de sódio aquosa, água e salmoura. O solvente é removido e o resíduo é azeotropicamente seco com tolueno.

Rendimento: 52,5 g (aproximadamente 90% puro).

5

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 467 [M+H]⁺.

EXEMPLO VI



1-CLORO-4-(β-GLICOPIRANOS-1-IL)-2-(4-HIDROXIBENZIL)-BENZENO

Uma solução de 4,0 g de [4-(5-bromo-2-cloro-benzil)-fenóxi]-
 10 terc-butil-dimetilsilano em 42 mL de éter dietílico seco é esfriada até -80 °C
 sob argônio. 11,6 mL de uma solução 1,7 M de terc-butil-lítio em pentano
 são lentamente adicionados gota a gota à solução esfriada, e a seguir a so-
 lução é agitada por 30 min a -80 °C. Essa solução é, a seguir, adicionada
 gota a gota através de uma agulha de transferência, a qual é esfriada em
 gelo seco, em uma solução de 4,78 g de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-
 15 glicopiranonona em 38 mL de éter dietílico esfriada até -80 °C. A solução resul-
 tante é agitada por 3 h a -78 °C, A seguir, uma solução de 1,1 mL de ácido
 metanossulfônico em 35 mL de metanol é adicionada e a solução é agitada
 por 16 h em temperatura ambiente. A solução é, a seguir, neutralizada com
 hidrogenocarbonato de sódio sólido, acetato de etila é adicionado e o meta-
 20 nol é removido juntamente com o éter. Solução de hidrogenocarbonato de
 sódio aquosa é adicionada ao restante da solução que é extraído, a seguir,
 quatro vezes com acetato de etila. As fases orgânicas são secas em sulfato
 de sódio e evaporadas. O resíduo é dissolvido em 30 mL de acetonitrila e 30
 mL de diclorometano e a solução é esfriada até -10 °C. Depois da adição de
 25 4,4 mL de trietilsilano, 2,6 mL de eterato de trifluoreto de boro são adiciona-
 dos gota a gota de forma que a temperatura não exceda -5 °C. Depois da
 adição, a solução é agitada por outras 5 h a -5 até -10 °C e, a seguir, inter-
 rompida pela adição de solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa. A
 fase orgânica é removida por separação e a fase aquosa é extraída quatro

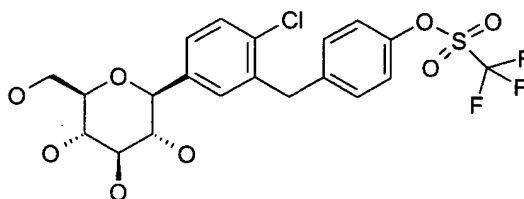
vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinada são secas em sulfato de sódio, o solvente é removido e o resíduo é purificado usando sílica-gel. O produto obtido dessa forma está em uma mistura aproximada de 6:1 de β/α , a qual pode ser convertida no β -anômero puro por acetilação global dos grupos hidróxi com anidrido acético e piridina em diclorometano e

5 global dos grupos hidróxi com anidrido acético e piridina em diclorometano e recristalização do produto a partir de etanol. O produto obtido dessa forma é convertido no composto título pela reação em metanol com solução de hidróxido de potássio a 4 M.

Rendimento: 1,6 g (46% da teoria)

10 Espectro de massa (ESI^+): $m/z = 398/400$ (Cl) $[\text{M}+\text{H}]^+$

EXEMPLO VII



1-CLORO-4-(β -D-GLICOPIRANOS-1-IL)-2-[4-(TRIFLUORMETILSULFONIL)-LÓXI)-BENZIL]-BENZENO

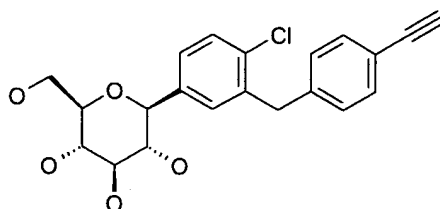
10 mg de 4-dimetilaminopiridina são adicionados em uma solução de 0,38 g de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibenzil)-benzeno, 0,21 mL de trietilamina e 0,39 g de N,N-bis-(trifluormetanossulfonil)-anilina em 10 mL de diclorometano seco. A solução é agitada por 4 h em temperatura ambiente e, a seguir, combinada com salmoura. A solução resultante é extraída com acetato de etila, os extratos orgânicos são secos em sulfato de sódio e o solvente é removido. O resíduo é

20 cromatografado através de sílica-gel (diclorometano/metanol 1:0 -> 4:1).

Rendimento: 0,33 g (64% da teoria)

Espectro de massa (ESI^+): $m/z = 530/532$ (Cl) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO A:



1-CLORO-4-(β -D-GLICOPIRANOS-1-IL)-2-(4-ETIL-BENZIL)-BENZENO

25 mg de iodeto de cobre, 44 mg de dicloreto de bis-(trifenilfosfino)-paládio, 0,30 mL de trietilamina e finalmente 0,14 mL de trimetilsililacetileno são adicionados sob argônio em uma solução de 0,32 g de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-[4-(trifluormetilsulfonilóxi)-benzil]-benzeno em 3 mL de dimetilformamida. O frasco é firmemente fechado e agitado por 8 h a 90 °C. A seguir, outros 25 mg de dicloreto de bis-(trifenilfosfino)-paládio e 0,1 mL de trimetilsililacetileno são adicionados e a solução é agitada por mais 10 h a 90 °C. A seguir, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa é adicionada, a mistura resultante é extraída três vezes com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas são secas em sulfato de sódio. Depois de o solvente ter sido eliminado, o resíduo é dissolvido em 5 mL de metanol e combinado com 0,12 g de carbonato e potássio. A mistura é agitada por 1 h em temperatura ambiente e, a seguir, neutralizada com ácido clorídrico a 1 M. A seguir, o metanol é removido por evaporação, o resíduo é combinado com salmoura e extraído com acetato de etila. Os extratos orgânicos coletados são secos em sulfato de sódio e o solvente é removido. O resíduo é cromatografado através de sílica-gel (diclorometano/metanol 1:0 -> 5:1).

20 Rendimento: 0,095 g (40% a teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 406/408 (Cl) [M+NH₄]⁺

PREPARAÇÃO DO COMPLEXO CRISTALINO (1:1) COM PROLINA:

156 mg de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno (obtido como descrito acima) e 46 mg de L-prolina são dissolvidos em 0,72 mL de mistura de água/etanol (proporção em volume de 1:30) no aquecimento até cerca de 60 °C. A solução é deixada esfriar até cerca de 20 °C em 4 a 5 h. Depois de cerca de 16 h o complexo cristalino é isolado como cristais brancos por filtração. Caso necessário, a cristalização pode ser iniciada esfregando com um bastão de vidro ou espátula de metal, por exemplo, ou pela inoculação com grãos de cristais. O solvente residual é removido pela estocagem dos cristais em temperatura elevada (50 a 60 °C) por cerca de 4 h para produzir 119 mg do complexo cristalino 1:1 entre L-prolina e 1-

cloro-4-(β -glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno.

O complexo cristalino obtido é caracterizado por um padrão de difração em pó de raio x conforme contido na Tabela 1 e conforme demonstrado na figura 1. Além disso, o complexo cristalino resultante é caracterizado por um ponto de fusão de $197\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

PREPARAÇÃO DO HIDRATO CRISTALINO:

Variante 1:

200 mg de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno (obtido conforme descrito acima) são dissolvidos em 10 mL de água com aquecimento até cerca de $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solução resultante é deixada esfriar por aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e estocada por cerca de 18 h. Caso necessário, a cristalização pode ser iniciada esfregando com um bastão de vidro ou espátula de metal, por exemplo, ou por inoculação usando grãos de cristais. Os cristais são isolados por métodos bem-conhecidos.

Variante 2:

200 mg de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno (obtido conforme descrito acima) são dissolvidos em 2 mL de etanol e a solução resultante é adicionada gota a gota com agitação para 10 mL de água em aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Depois da adição de um grão de cristal (obtido conforme descrito acima), a solução resultante é estocada aproximadamente a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. A cristalização também pode ser iniciada esfregando com um bastão de vidro ou espátula de metal, por exemplo. Depois de 16 h o precipitado cristalino é isolado por filtração. O solvente residual é removido por estocagem dos cristais em uma temperatura levemente elevada ($40\text{ a }50\text{ }^{\circ}\text{C}$) *in vacuo* por cerca de 4 h.

O hidrato cristalino obtido é caracterizado por um padrão de difração de pó de raio x conforme contido na Tabela 2 e conforme demonstrado na figura 3. Além disso, o complexo cristalino resultante é caracterizado por um ponto de fusão de $69\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

REIVINDICAÇÕES

1. Complexo cristalino entre 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzil)-benzeno e um ou mais aminoácidos naturais.
2. Complexo cristalino, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o aminoácido natural é prolina.
3. Complexo cristalino, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ele é um complexo de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzil)-benzeno e prolina com uma proporção molar de 1:1.
4. Complexo cristalino, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado por um padrão de difração de pó de raio x que compreende picos em 16,75, 17,55 e 18,91 grau 2θ ($\pm 0,05$ grau 2θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}_{\alpha 1}$.
5. Complexo cristalino, de acordo com a reivindicação 4, em que o padrão de difração de pó de raio x compreende ainda picos em 5,07 e 21,62 grau 2θ ($\pm 0,05$ grau 2θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}_{\alpha 1}$.
6. Complexo cristalino de acordo com a reivindicação 4 ou 5, em que o padrão de difração de pó de raio x compreende picos em 7,28, 20,34 e 28,75 grau 2θ ($\pm 0,05$ grau 2θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}_{\alpha 1}$.
7. Complexo entre 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzil)-benzeno e prolina, em que pelo menos 50% do referido complexo está presente como complexo cristalino de acordo com a reivindicação 4, 5 ou 6.
8. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais complexos cristalinos como definidos em uma ou mais das reivindicações de 1 a 7.
9. Hidrato cristalino de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzil)-benzeno.
10. Hidrato cristalino, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por um conteúdo de água na faixa de cerca de 1 a 2 mols por mol de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzil)-benzeno.

11. Hidrato cristalino, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, tendo um padrão de difração de pó de raio x que compreende picos em 17,16, 18,53 e 22,94 grau 2Θ ($\pm 0,05$ grau 2Θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

5 12. Hidrato cristalino, de acordo com a reivindicação 11, em que o padrão de difração de pó de raio x compreende ainda picos em 4,53 e 13,11 grau 2Θ ($\pm 0,05$ grau 2Θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

10 13. Hidrato cristalino, de acordo com a reivindicação 12, em que o padrão de difração de pó de raio x compreende ainda picos em 19,10 e 21,64 grau 2Θ ($\pm 0,05$ grau 2Θ), em que o referido padrão de difração de pó de raio x é feito usando radiação $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

15 14. 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno, em que pelo menos 50% da referida substância está presente na forma de um hidrato cristalino como definidos em uma ou mais das reivindicações de 9 a 13.

15. Composição farmacêutica, compreendendo um ou mais hidratos cristalinos como definido em uma ou mais das reivindicações de 9 a 13.

20 16. Uso de um ou mais complexos cristalinos como definidos em uma ou mais das reivindicações de 1 a 7 ou de um ou mais hidratos cristalinos como definidos em uma ou mais das reivindicações de 9 a 13 para preparar uma composição farmacêutica a qual seja adequada para o tratamento ou prevenção de doenças ou condições as quais possam ser influenciadas
25 pela inibição do co-transportador de glicose dependente de sódio SGLT.

17. Uso de um ou mais complexos cristalinos como definidos em uma ou mais das reivindicações de 1 a 7 ou um ou mais hidratos cristalinos como definidos em uma ou mais das reivindicações de 9 a 13 para preparar uma composição farmacêutica a qual seja adequada para o tratamento ou
30 prevenção de distúrbios metabólicos, particularmente de um distúrbio metabólico selecionado do grupo consistindo em diabetes mellitus do tipo 1 e do tipo 2, complicações de diabetes, acidose ou cetose metabólica, hipoglice-

mia reativa, hiperinsulinemia, distúrbio metabólico da glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica, dislipidemias de diferentes origens, aterosclerose e distúrbios relacionados, obesidade, elevada pressão sanguínea, falência cardíaca crônica, edema e hiperuricacemia.

5 18. Uso de um ou mais complexos cristalinos como definidos em uma ou mais das reivindicações de 1 a 7 ou de um ou mais hidratos cristalinos como definidos em uma ou mais das reivindicações de 9 a 13 para preparar uma composição farmacêutica para inibir o co-transportador de glicose dependente de sódio SGLT2.

10 19. Uso de um ou mais complexos cristalinos como definidos em uma ou mais das reivindicações de 1 a 7 ou de um ou mais hidratos cristalinos como definidos em uma ou mais das reivindicações de 9 a 13 para preparar uma composição farmacêutica para prevenir a degeneração das células beta-pancreáticas e/ou melhorar e/ou restabelecer a funcionalidade das
15 células beta-pancreáticas.

20. Método para fazer o complexo cristalino como definidos em uma ou mais das reivindicações de 1 a 7, o referido método compreendendo os seguintes etapas:

(a) preparar uma solução de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-
20 (4-etinil-benzil)-benzeno e um ou mais aminoácidos naturais em um solvente ou em uma mistura de solventes;

(b) estocar a solução para precipitar o complexo cristalino para fora da solução;

(c) remover o precipitado da solução; e

25 (d) secar o precipitado opcionalmente até qualquer excesso do referido solvente ou mistura de solventes terem sido removidos.

21. Método para fazer o hidrato cristalino como definidos em uma ou mais das reivindicações de 9 a 13, o referido método compreendendo os seguintes etapas:

30 (a) dissolver 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno em um solvente ou mistura de solventes para formar uma solução, com a condição de que o material de partida de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-

1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno e/ou o referido solvente ou mistura de solventes contém uma quantidade de H_2O a qual é pelo menos a quantidade requerida para formar um hidrato;

- (b) estocar a solução para precipitar o complexo cristalino para
5 fora da solução;

(c) remover o precipitado da solução; e

(d) secar o precipitado opcionalmente até qualquer excesso do referido solvente ou mistura de solventes ter sido removido.

FIG.1: padrão de difração de pó de raio-X do complexo cristalino do composto A com prolina (1:1)

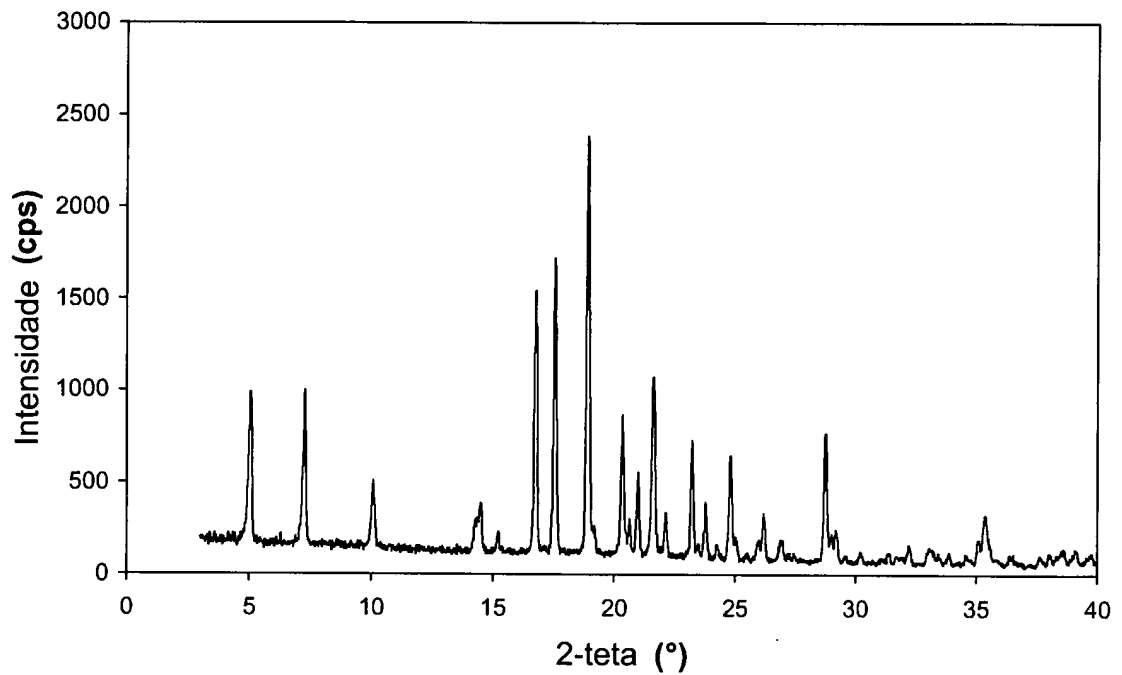


FIG.2: Diagrama DSC do complexo cristalino do composto A com prolina (1:1)

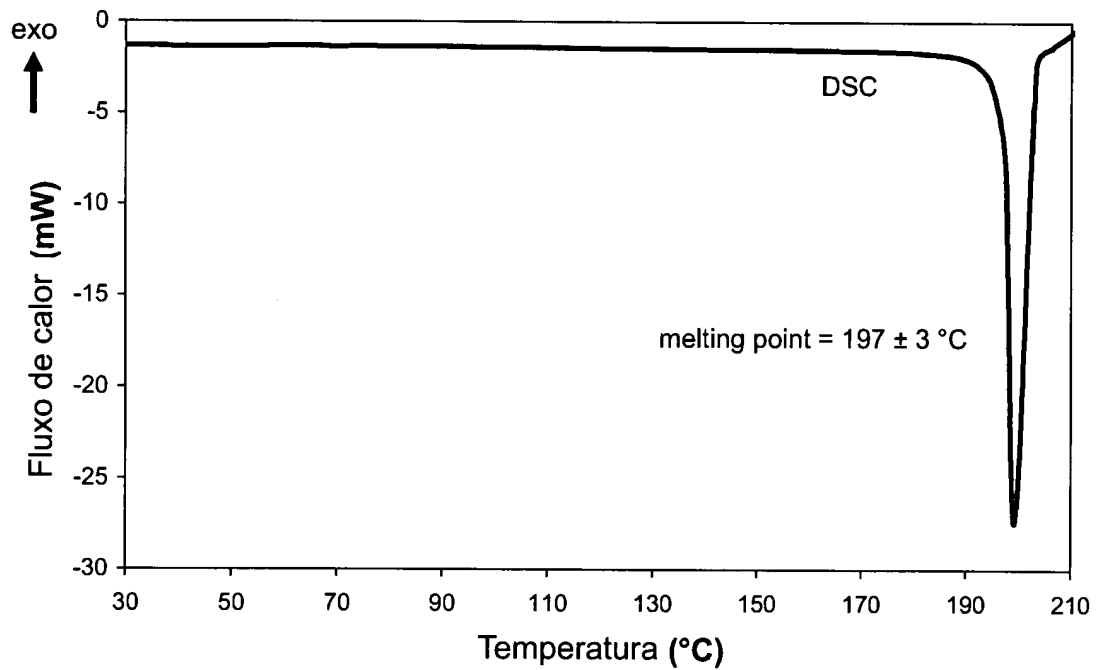


FIG.3 : padrão de difração de pó de raio-X do hidrato cristalino do composto A

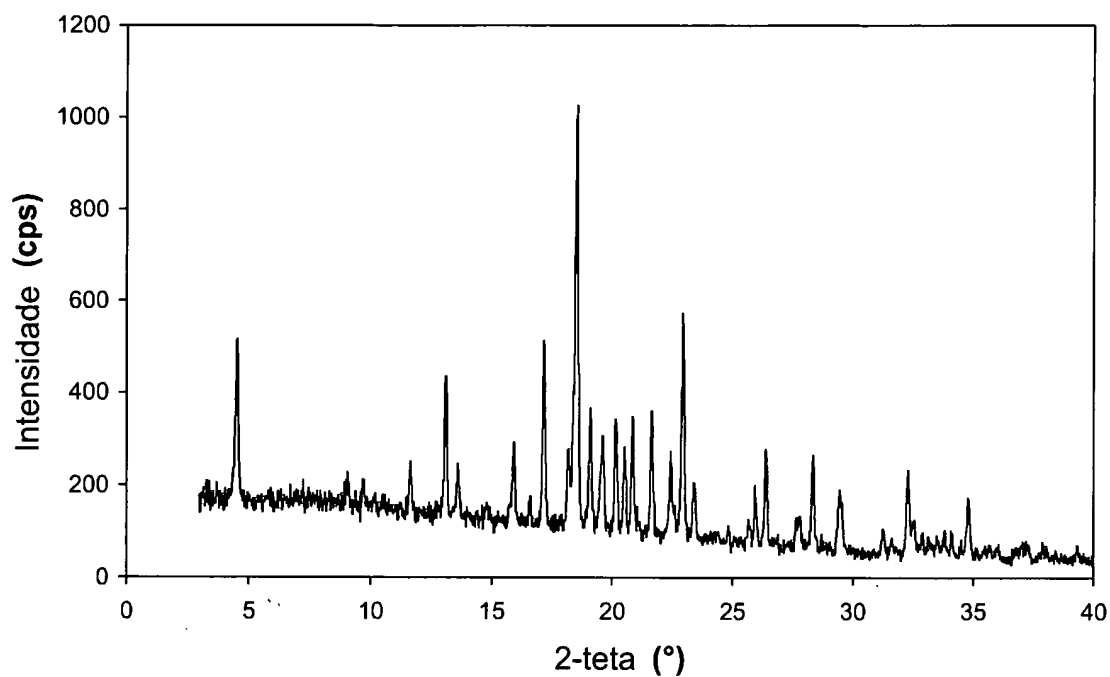
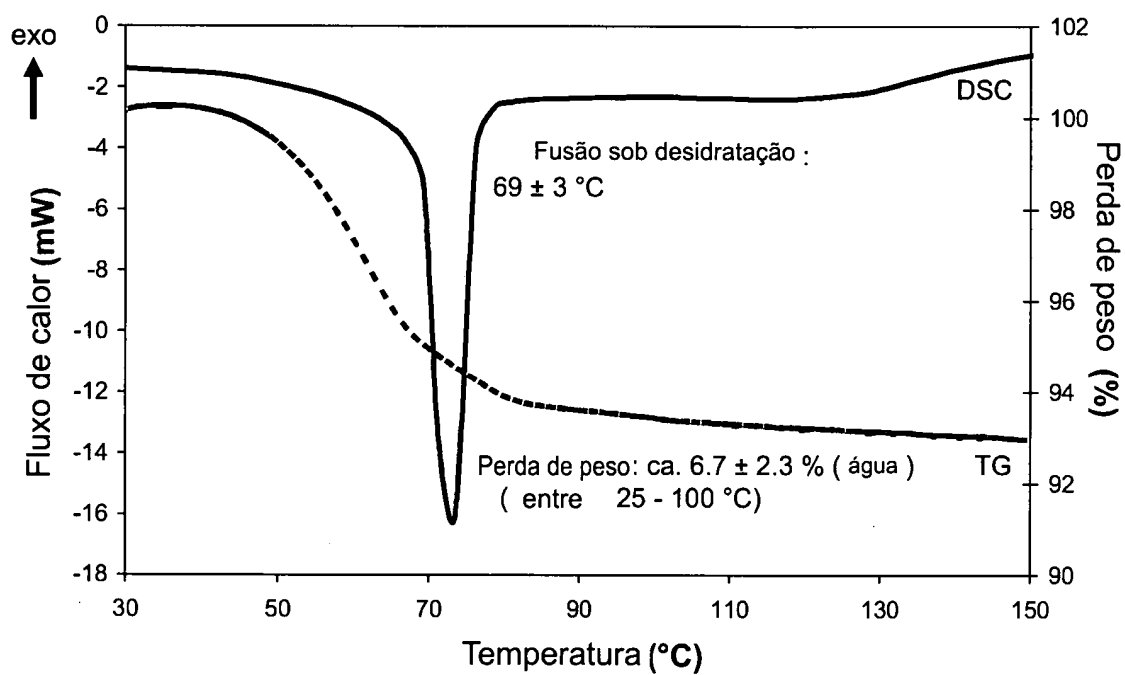


FIG.4.: Diagrama DSC e TG do hidrato cristalino do composto A



R0015882-0

RESUMO

Patente de Invenção: "FORMAS CRISTALINAS DE 1-CLORO-4-(BETA-D-GLICOPIRANOS-1-IL)-2-(4-ETINIL-BENZIL)-BENZENO, MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO E O USO PARA PREPARAR MEDICAMENTOS DO MESMO".

A presente invenção refere-se a um hidrato cristalino de 1-cloro-4-(β -D-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno e aos complexos cristalinos entre 1-cloro-4-(β -D-5-glicopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno e um aminoácido natural, aos métodos de sua preparação, assim como aos usos dos mesmos para preparar medicamentos.