



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 051**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06793305 .1**  
96 Fecha de presentación : **07.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1926720**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2008**

54 Título: **Formas cristalinas de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno, métodos para su preparación y su uso para preparar medicamentos.**

30 Prioridad: **08.09.2005 EP 05019527**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.05.2011**

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE  
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.  
KG.**

72 Inventor/es: **Eckhardt, Matthias;  
Himmelsbach, Frank;  
Butz, Tanja;  
Schühle, Martin y  
Martin, Hans-Jürgen**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

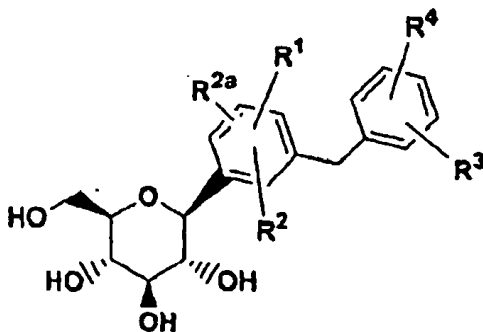
ES 2 358 051 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

La invención se refiere a un hidrato cristalino y a complejos cristalinos de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno, a métodos para la preparación de los mismos, así como a su uso para preparar medicamentos.

5 El documento WO 02/083066 describe complejos aminoácidos de C-arilglucósidos de la fórmula



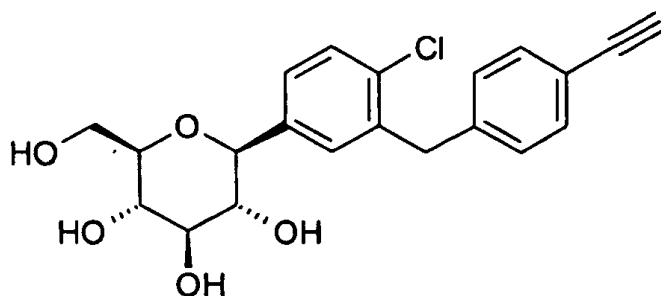
para el tratamiento de la diabetes. La definición de los sustituyentes R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no incluye alquínilo.

10

Antecedentes de la invención

El compuesto 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno (en lo sucesivo denominado "compuesto A") se describe en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 y tiene la estructura química de acuerdo con la fórmula

15 A



A

Los compuestos descritos en este documento tienen un valioso efecto inhibitor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2. El método de fabricación del compuesto A como se describe en este documento no produce una forma cristalina.

20

Por supuesto, el pre-requisito básico que debe cumplir un agente farmacéuticamente activo antes de que sea aprobado como medicamento en el mercado, es una determinada actividad farmacéutica. Sin embargo, existe una diversidad de requisitos adicionales que tiene que cumplir un agente

farmacéuticamente activo. Estos requisitos se basan en diversos parámetros que están relacionados con la naturaleza de la propia sustancia activa. Sin ser restrictivos, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad del agente activo en diversas condiciones ambientales, su estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad del agente activo en las composiciones del medicamento final. La sustancia farmacéuticamente activa utilizada para preparar las composiciones farmacéuticas debe ser tan pura como sea posible y su estabilidad en almacenamiento a largo plazo debe ser garantizada en diferentes condiciones ambientales. Esto es esencial para evitar el uso de composiciones farmacéuticas que contengan, además de la sustancia activa real, productos de degradación de la misma, por ejemplo. En estos casos, el contenido de sustancia activa en el medicamento podría ser menor que el especificado. La distribución uniforme del medicamento en la formulación es un factor crítico, particularmente cuando el medicamento se tiene que administrar en dosis bajas. Para asegurar una distribución uniforme, el tamaño de partículas de la sustancia activa se puede reducir hasta un nivel adecuado, por ejemplo por trituración. Dado que se tiene que evitar en la medida de lo posible la degradación de la sustancia farmacéuticamente activa como un efecto secundario de la trituración (o micronización), a pesar de las duras condiciones requeridas durante el proceso, es esencial que la sustancia activa sea muy estable a lo largo del proceso de trituración. Sólo si la sustancia activa es suficientemente estable durante el proceso de trituración, es posible producir una formulación farmacéutica homogénea que contenga siempre la cantidad especificada de sustancia activa de una manera reproducible.

Otro problema que puede surgir en el proceso de trituración para preparar la formulación farmacéutica deseada es el aporte de energía producida por este proceso y la tensión sobre la superficie de los cristales. En ciertas circunstancias, esto puede ocasionar cambios polimórficos, una amorfización o un cambio en la red cristalina. Puesto que la calidad farmacéutica de una formulación farmacéutica requiere que la sustancia activa tenga siempre la misma morfología cristalina, también desde este punto de vista la estabilidad y las propiedades de la sustancia activa cristalina están sujetas a exigencias rigurosas.

La estabilidad de una sustancia farmacéuticamente activa también es importante en las composiciones farmacéuticas para determinar el periodo de validez del medicamento particular; el periodo de validez es el periodo de tiempo durante el cual el medicamento se puede administrar sin ningún riesgo. Por lo tanto, es una ventaja adicional tanto para el paciente como para el fabricante, la alta estabilidad de un medicamento en las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en diferentes condiciones de almacenamiento.

La absorción de humedad reduce el contenido de sustancia farmacéuticamente activa como resultado del aumento de peso debido a la captación de agua. Las composiciones farmacéuticas con tendencia a absorber humedad tienen que ser protegidas de la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo mediante la adición  
5 de agentes de secado adecuados o almacenando el fármaco en un entorno en el que esté protegido de la humedad. Por lo tanto, preferiblemente, una sustancia farmacéuticamente activa debe ser sólo ligeramente higroscópica.

Además, la disponibilidad de una forma cristalina bien definida permite la purificación del fármaco por recristalización.

10 Aparte de los requisitos indicados anteriormente, en general se debe tener presente que cualquier cambio en el estado sólido de una composición farmacéutica que sea capaz de mejorar su estabilidad física y química proporciona una ventaja significativa con respecto a formas menos estables del mismo medicamento.

De esta manera, el objetivo de la invención es proporcionar una nueva forma  
15 cristalina estable del compuesto A que satisface requisitos importantes impuestos sobre las sustancias farmacéuticamente activas como los mencionados anteriormente.

#### Objeto de la invención

En un primer aspecto la presente invención se refiere a un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales y el 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-  
20 etinil-bencil)-benceno.

En vista de la eficacia farmacéutica del compuesto A y de las ventajosas propiedades físicas y químicas del complejo cristalino, un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o medicamento que comprende uno o más complejos cristalinos como se han definido en lo que antecede  
25 y se definen en lo sucesivo.

En un tercer aspecto la presente invención se refiere a un hidrato cristalino del 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno.

En vista de la eficacia farmacéutica del compuesto A, un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o medicamento que  
30 comprende uno o más hidratos cristalinos como se han definido en lo que antecede y se definen en lo sucesivo.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de uno o más complejos cristalinos o hidratos cristalinos como se han definido en lo que antecede o se definen en lo sucesivo, para preparar una composición farmacéutica que sea  
35 adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en las que puede influir la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, preferiblemente SGLT2.

También en un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de uno o más complejos cristalinos o hidratos cristalinos como se han definido en lo que antecede o se definen en lo sucesivo, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de trastornos metabólicos.

5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de uno o más complejos cristalinos o hidratos cristalinos como se han definido en lo que antecede o se definen en lo sucesivo, para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2.

10 En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a uno o más complejos cristalinos o hidratos cristalinos como se han definido en lo que antecede o se definen en lo sucesivo, para preparar una composición farmacéutica para prevenir la degeneración de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas.

15 En un aspecto adicional la presente invención se refiere a un método para preparar uno o más complejos cristalinos como se han definido en lo que antecede o se definen en lo sucesivo, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- (a) preparar una solución de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno y uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o en una mezcla de disolventes;
- 20 (b) almacenar la solución para que precipite el complejo cristalino en la solución;
- (c) retirar el precipitado de la solución; y
- (d) secar opcionalmente el precipitado hasta que se haya eliminado cualquier exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes.

25 Todavía en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para preparar uno o más hidratos cristalinos como se han definido en lo que antecede o se definen en lo sucesivo, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- (a) disolver el 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno en un disolvente o en una mezcla de disolventes para formar una solución, preferiblemente una solución casi saturada, saturada o sobresaturada, con la
- 30 condición de que el material de partida de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno y/o dicho disolvente o mezcla de disolventes contengan una cantidad de H<sub>2</sub>O que sea al menos la cantidad requerida para formar un hidrato, preferiblemente al menos 1,5 moles de agua por mol de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno;
- 35 (b) almacenar la solución para que precipite el hidrato cristalino en la solución;
- (c) retirar el precipitado de la solución; y

(d) secar opcionalmente el precipitado hasta que se haya eliminado cualquier exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes.

Otros aspectos de la presente invención serán obvios para el experto en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada de la invención y de los ejemplos.

5 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X en polvo del complejo cristalino entre el compuesto A y la prolina (1:1).

La Figura 2 muestra la determinación del punto de fusión por DSC, del complejo cristalino entre el compuesto A y la prolina (1:1).

10 La Figura 3 muestra un difractograma de rayos X en polvo del hidrato cristalino del compuesto A.

La Figura 4 muestra el análisis térmico y la determinación del punto de fusión por DSC, del hidrato cristalino del compuesto A.

Descripción detallada de la invención

15 Sorprendentemente, se ha encontrado que existen complejos cristalinos entre los aminoácidos naturales y el compuesto A. Dichos complejos satisfacen requisitos importantes mencionados en lo que antecede. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales y el compuesto A.

20 Preferiblemente, el aminoácido natural está presente en su forma enantiómera (D) o (L), lo más preferiblemente como el enantiómero (L).

Además se prefieren los complejos cristalinos de acuerdo con esta invención que se forman entre un aminoácido natural y el compuesto A, lo más preferiblemente entre el enantiómero (L) de un aminoácido natural y el compuesto A.

25 Los aminoácidos preferidos de acuerdo con esta invención se seleccionan del grupo que consiste en fenilalanina y prolina, en particular (L)-prolina y (L)-fenilalanina.

De acuerdo con una realización preferida, el complejo cristalino se caracteriza porque el aminoácido natural es prolina, en particular (L)-prolina.

30 Preferiblemente la relación molar del aminoácido natural y el compuesto A está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a 2:1; lo más preferiblemente, aproximadamente 1:1. En el texto que sigue, esta realización se denomina "complejo (1:1)" o "complejo 1:1".

35 Por lo tanto un complejo cristalino preferido según esta invención es un complejo (1:1) entre el compuesto A y la prolina; en particular del compuesto A y la L-prolina.

Dicho complejo cristalino del compuesto A y prolina se puede identificar y distinguir de las otras formas cristalinas por medio de sus patrones característicos de

difracción de rayos X en polvo (XRPD).

Dicho complejo cristalino se caracteriza preferiblemente por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 16,75, 17,55 y 18,91 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ .

En particular dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 5,07, 16,75, 17,55, 18,91 y 21,62 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ .

Más específicamente, dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 5,07, 7,28, 16,75, 17,55, 18,91, 20,34, 21,62 y 28,75 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ .

Incluso más específicamente, el complejo cristalino del compuesto A y la prolina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ , que comprende picos a grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ) como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1: Patrón de difracción de rayos X del complejo cristalino del compuesto A y la prolina (sólo se listan los picos hasta  $30^\circ$  en  $2\Theta$ ):

<b><math>2\Theta</math> [°]</b>	<b>valor d [Å]</b>	<b>Intensidad <math>I/I_0</math> [%]</b>
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

<b>2<math>\Theta</math></b> <b>[°]</b>	<b>valor d</b> <b>[Å]</b>	<b>Intensidad I/I<sub>0</sub></b> <b>[%]</b>
23.21	3,83	26
23,48	3,79	3
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

Incluso más específicamente, dicho complejo cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ , que comprende picos a grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ) como se muestra en la Figura 1.

5 Además dicho complejo cristalino se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente  $197\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  (determinado por DSC; evaluado como temperatura de inicio; velocidad de calentamiento  $10\text{ K/min}$ ). La curva de DSC obtenida se muestra en la Figura 2. Dependiendo del método de fabricación y del almacenamiento del complejo cristalino se puede observar por gravimetría térmica una pérdida de peso de  
10 aproximadamente  $1\%$  de agua. Esta pérdida de peso puede resultar, por ejemplo, de la liberación de agua adsorbida en la superficie de dichos cristales.

Además; se ha encontrado que existe un hidrato cristalino del compuesto A. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un hidrato cristalino del compuesto A.

15 El hidrato cristalino del compuesto A se puede identificar y distinguir de otras formas cristalinas por medio de sus patrones característicos de difracción de rayos X en polvo (XRPD).

El hidrato cristalino se caracteriza preferiblemente por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a  $17,16$ ,  $18,53$  y  $22,94$  grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$   
20 grados  $2\Theta$ ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ .

En particular dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 4,53, 13,11, 17,16, 18,53 y 22,94 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ .

Más específicamente dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a, 4,53, 13,11, 17,16, 18,53, 19,10, 21,64 y 22,94 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ .

Incluso más específicamente, el hidrato cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ , que comprende picos a grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ) como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2: Patrón de difracción de rayos X en polvo del hidrato cristalino:

<b><math>2\Theta</math> [°]</b>	<b>valor d [Å]</b>	<b>Intensidad I/I<sub>0</sub> [%]</b>
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

<b>2<math>\Theta</math></b> <b>[<math>^{\circ}</math>]</b>	<b>valor d</b> <b>[<math>\text{\AA}</math>]</b>	<b>Intensidad I/I<sub>0</sub></b> <b>[%]</b>
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

Incluso más específicamente, el hidrato cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ , que comprende picos a grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ) como se muestra en la Figura 3.

5 Además el hidrato cristalino se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente  $69\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  (determinado por DSC; evaluado como temperatura de inicio; velocidad de calentamiento 10 K/min). La curva de DSC obtenida se muestra en la Figura 4.

10 El hidrato cristalino del compuesto A se caracteriza también por gravimetría térmica (TG) con una pérdida de peso de aproximadamente  $6,7 \pm 2,3\%$  de agua hasta aproximadamente  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , como se representa por la línea de puntos en la Figura 4. La pérdida de peso observada indica que el hidrato cristalino representa una forma de hidrato con una estequiometría en el intervalo de aproximadamente 1 a 2 moles de agua por mol de compuesto A.

15 Los patrones de difracción de rayos X en polvo se registran, dentro del alcance de la presente invención, usando un difractor STOE - STADI P en modo de transmisión equipado con un detector sensible a la localización (OED) y un ánodo de C como fuente de rayos X (radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ ,  $\lambda = 1,5406\text{ \AA}$ , 40 kV, 40 mA). En las Tablas 1 y 2 anteriores, los valores " $2\Theta$  [ $^{\circ}$ ]" indican el ángulo de difracción en grados y  
20 los valores " $d$  [ $\text{\AA}$ ]" indican las distancias especificadas en  $\text{\AA}$  entre los planos reticulares. La intensidad mostrada en las Figuras 1 y 3 se da en unidades de cps (cuentas por segundo).

25 Para tener en cuenta el error experimental, los valores  $2\Theta$  descritos anteriormente se deben considerar exactos a  $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ . Es decir, cuando se evalúa si una muestra dada de cristales del compuesto A es una forma cristalina de acuerdo con la invención, un valor de  $2\Theta$  que se observe experimentalmente para la muestra se debería considerar idéntico a un valor característico descrito antes si está dentro de  $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$  del valor característico.

El punto de fusión se determina por DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido) usando un DSC 821 (Mettler Toledo). La pérdida de peso se determina por gravimetría térmica (TG) usando un TGA 851 (Mettler Toledo).

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para preparar el complejo cristalino de la presente invención como se ha definido en lo que antecede o se define en lo sucesivo, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- (a) preparar una solución del compuesto A y uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o en una mezcla de disolventes;
- (b) almacenar la solución para que precipite el complejo cristalino en la solución;
- (c) retirar el precipitado de la solución; y
- (d) secar opcionalmente el precipitado hasta que se haya eliminado cualquier exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes.

De acuerdo con la etapa (a) se prepara una solución del compuesto A y uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o en una mezcla de disolventes. Preferiblemente la solución es saturada o al menos casi saturada o incluso sobresaturada con respecto al complejo cristalino. En la etapa (a) el compuesto (A) se puede disolver en una solución que comprende los uno o más aminoácidos naturales, o los uno o más aminoácidos naturales se pueden disolver en una solución que comprende el compuesto A. De acuerdo con un procedimiento alternativo, el compuesto A se disuelve en un disolvente o mezcla de disolventes para dar una primera solución y los uno o más aminoácidos naturales se disuelven en un disolvente o mezcla de disolventes para dar una segunda solución. Después, dicha primera solución y dicha segunda solución se reúnen para formar la solución de acuerdo con la etapa (a).

Preferiblemente, la relación molar del aminoácido natural y el compuesto A en la solución corresponde a la relación molar del aminoácido natural y el compuesto A en el complejo cristalino que se va a obtener. Por lo tanto, una relación molar preferida está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a 2:1; lo más preferiblemente, aproximadamente 1:1.

Los disolventes adecuados se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en alcanos  $C_{1-4}$ , agua, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, y mezclas de dos o más de estos disolventes.

Los disolventes más preferidos se seleccionan del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, agua y mezclas de dos o más de estos disolventes, en particular mezclas de uno o más de dichos disolventes orgánicos con agua.

Los disolventes particularmente preferidos se seleccionan del grupo que

consiste en etanol, isopropanol, agua y mezclas de etanol y/o isopropanol con agua.

En caso de que se tome una mezcla de agua y uno o más alcoholes  $C_{1-4}$ , en particular metanol, etanol y/o isopropanol, lo más preferiblemente etanol, una relación preferida en volumen de agua:alcohol está en el intervalo de aproximadamente 99:1 a 5 1:99; más preferiblemente de aproximadamente 50:1 a 1:80; aún más preferiblemente de aproximadamente 10:1 a 1:60.

Preferiblemente, la etapa (a) se lleva a cabo aproximadamente a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) o a una temperatura elevada de hasta aproximadamente el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes 10 usados.

Con el fin de reducir la solubilidad del complejo cristalino de acuerdo con esta invención en la solución, en la etapa (a) y/o en la etapa (b) se pueden añadir uno o más antidisolventes, preferiblemente durante la etapa (a) o al principio de la etapa (b). El agua es un ejemplo de un antidisolvente adecuado. La cantidad de antidisolvente se 15 elige preferiblemente para obtener una solución sobresaturada o saturada con respecto al complejo cristalino.

En la etapa (b) la solución se almacena durante un tiempo suficiente para obtener un precipitado, es decir el complejo cristalino. La temperatura de la solución en la etapa (b) es aproximadamente la misma o menor que la de la etapa (a). Durante 20 el almacenamiento la temperatura de la solución preferiblemente se reduce, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 0 °C o incluso más baja. La etapa (b) se puede llevar a cabo con o sin agitación. Como sabe el experto en la técnica, por medio del periodo de tiempo y de la diferencia de temperatura en la etapa (b), se pueden controlar el tamaño, forma y calidad de los cristales obtenidos. Además, 25 la cristalización se puede inducir por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por medios mecánicos tales como rascando o frotando la superficie de contacto del recipiente de reacción, por ejemplo, con una varilla de vidrio. Opcionalmente, la solución (casi) saturada o sobresaturada se puede inocular con cristales semilla.

En la etapa (c), el disolvente o disolventes se pueden separar del precipitado 30 por métodos conocidos como por ejemplo filtración, filtración por succión, decantación o centrifugación.

En la etapa (d), se separa un exceso del disolvente o disolventes del precipitado por métodos conocidos por el experto en la técnica como por ejemplo reduciendo la presión parcial del disolvente o disolventes, preferiblemente al vacío, y/o 35 calentando por encima de aprox. 20 °C, preferiblemente en un intervalo de temperatura por debajo de 150 °C, aún más preferiblemente por debajo de 100 °C.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para

preparar el hidrato cristalino de la presente invención como se ha definido en lo que antecede o se define en lo sucesivo, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- 5 (a) disolver el compuesto A en un disolvente o en una mezcla de disolventes para formar una solución, preferiblemente una solución casi saturada, saturada o sobresaturada, con la condición de que el material de partida del compuesto A y/o dicho disolvente o mezcla de disolventes contengan una cantidad de H<sub>2</sub>O que sea al menos la cantidad necesaria para formar un hidrato, preferiblemente al menos 1,5 moles de agua por mol de compuesto A;
- 10 (b) almacenar la solución para que precipite el hidrato cristalino en la solución;
- (c) retirar el precipitado de la solución; y
- (d) secar opcionalmente el precipitado hasta que se haya eliminado cualquier exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes.

De acuerdo con este aspecto de la invención, las expresiones "saturada" o 15 "casi saturada" se refieren al material de partida del compuesto A como se usa en la etapa (a). Por ejemplo, una solución que es saturada con respecto al material de partida del compuesto A puede ser sobresaturada con respecto a su hidrato cristalino.

Los disolventes adecuados se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en alcoholes C<sub>1-4</sub>, agua, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, éter dietílico, 20 tetrahidrofurano, y mezclas de dos o más de estos disolventes.

Los disolventes más preferidos se seleccionan del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, agua y mezclas de dos o más de estos disolventes, en particular mezclas de uno o más de dichos disolventes orgánicos con agua.

Los disolventes particularmente preferidos se seleccionan del grupo que 25 consiste en agua, etanol, isopropanol y mezclas de etanol y/o isopropanol con agua.

En caso de que se tome una mezcla de agua y uno o más alcoholes C<sub>1-4</sub>, en particular metanol, etanol y/o isopropanol, lo más preferiblemente etanol, una relación preferida en volumen de agua:alcohol está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a 90:1; más preferiblemente de aproximadamente 2:1 a 10:1.

30 La condición para el material de partida del compuesto A y/o el disolvente y mezclas de disolventes es que contengan una cantidad de H<sub>2</sub>O que sea al menos la cantidad necesaria para formar un hidrato del compuesto A; en particular al menos 1 mol, preferiblemente al menos 1,5 moles de agua por mol de compuesto A. Incluso más preferiblemente la cantidad de agua es al menos 2 moles de agua por mol de 35 compuesto A. Esto significa que o el compuesto A como material de partida o dicho disolvente o mezcla de disolventes, o el compuesto de la fórmula A junto con dicho disolvente o mezcla de disolventes contienen una cantidad de H<sub>2</sub>O como se ha

especificado antes. Por ejemplo, si el material de partida del compuesto A en la etapa (a) contiene suficiente agua como se ha especificado antes, no es obligatorio un contenido de agua del disolvente o disolventes.

Preferiblemente, la etapa (a) se lleva a cabo aproximadamente a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) o a una temperatura elevada de hasta 5 aproximadamente el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes utilizados.

Con el fin de reducir la solubilidad del compuesto A en la solución, en la etapa (a) y/o en la etapa (b) se pueden añadir uno o más antidisolventes, preferiblemente 10 durante la etapa (a) o al principio de la etapa (b). El agua es un ejemplo de un antidisolvente adecuado. La cantidad de antidisolvente se elige preferiblemente para obtener una solución sobresaturada o casi sobresaturada con respecto al hidrato cristalino.

En la etapa (b), la solución se almacena durante un periodo de tiempo 15 suficiente para obtener un precipitado. La temperatura de la solución en la etapa (b) es aproximadamente la misma o menor que la de la etapa (a). Durante el almacenamiento la temperatura de la solución que contiene el compuesto A preferiblemente se reduce, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 0 °C o incluso más baja. La etapa (b) se puede llevar a cabo con o sin agitación. 20 Como sabe el experto en la técnica, por medio del periodo de tiempo y de la diferencia de temperatura en la etapa (b), se pueden variar el tamaño, forma y calidad de los cristales obtenidos. Además, la cristalización se puede inducir por métodos que se conocen bien en la técnica, por ejemplo rascando o frotando. Opcionalmente, la solución (casi) saturada o sobresaturada se puede inocular con cristales semilla.

En la etapa (c), el disolvente o disolventes se pueden separar del precipitado 25 por métodos conocidos como por ejemplo filtración, filtración por succión, decantación o centrifugación.

En la etapa (d), se separa un exceso del disolvente o disolventes del precipitado por métodos conocidos por el experto en la técnica como por ejemplo 30 reduciendo la presión parcial del disolvente o disolventes, preferiblemente al vacío, y/o calentando por encima de aprox. 20 °C, preferiblemente en un intervalo de temperatura por debajo de 65 °C, aún más preferiblemente por debajo de 50 °C.

El compuesto A se puede sintetizar por métodos que se describen o citan específica y/o generalmente en la solicitud internacional WO 2005/092877. Además 35 las propiedades biológicas del compuesto A se pueden investigar como se describe en la solicitud internacional WO 2005/092877.

El complejo cristalino y el hidrato cristalino de acuerdo con la invención se usan

preferiblemente como sustancias farmacológicamente activas en forma sustancialmente pura, es decir, esencialmente libres de otras formas cristalinas del compuesto A. Sin embargo, la invención también incluye el complejo cristalino o el hidrato cristalino mezclado con otra forma o formas cristalinas. Aunque la sustancia farmacológicamente activa podría ser una mezcla de formas cristalinas, se prefiere que la sustancia comprenda al menos 50 % en peso del complejo cristalino como se describe en esta memoria, o al menos 50 % en peso del hidrato cristalino como se describe en esta memoria.

En vista de su capacidad para inhibir la actividad del SGLT, el complejo cristalino de acuerdo con la invención y el hidrato cristalino de acuerdo con esta invención son adecuados para preparar composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o el tratamiento preventivo de todas aquellas afecciones o enfermedades que puedan ser afectadas por la inhibición de la actividad del SGLT, en particular la actividad del SGLT-2. Por lo tanto, el complejo cristalino de acuerdo con la invención y el hidrato cristalino de acuerdo con esta invención son particularmente adecuados para preparar composiciones farmacéuticas para la prevención o tratamiento de enfermedades, en particular trastornos metabólicos, o afecciones tales como la diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2, complicaciones de la diabetes (tales como por ejemplo retinopatía, nefropatía, o neuropatías, el pie diabético, úlceras, macroangiopatías), acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia. El complejo cristalino de acuerdo con la invención y el hidrato cristalino de acuerdo con esta invención también son adecuados para preparar composiciones farmacéuticas para prevenir la degeneración de las células beta, tal como por ejemplo, la apoptosis o necrosis de células beta pancreáticas. El complejo cristalino de acuerdo con la invención y el hidrato cristalino de acuerdo con esta invención también son adecuados para preparar composiciones farmacéuticas para mejorar o restablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, y también para aumentar el número y tamaño de las células beta pancreáticas. El complejo cristalino de acuerdo con la invención y el hidrato cristalino de acuerdo con esta invención también se pueden usar para preparar composiciones farmacéuticas útiles como diuréticos o antihipertensivos y adecuadas para la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

En particular, el complejo cristalino de acuerdo con la invención y el hidrato cristalino de acuerdo con esta invención son adecuados para preparar composiciones farmacéuticas para para la prevención o tratamiento de la diabetes, en particular la

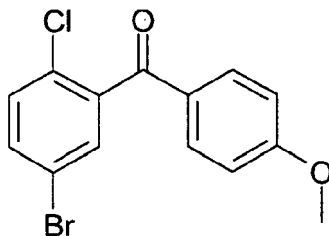
diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2, y/o las complicaciones diabéticas.

La dosis requerida para conseguir la actividad correspondiente para el tratamiento o prevención depende normalmente del paciente, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección y del método y frecuencia de administración, y debe ser elegida por el médico del paciente. De forma conveniente, la dosificación puede ser de 1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg, por vía intravenosa, y de 1 a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, por vía oral, administradas en cada caso 1 a 4 veces al día. Para este propósito, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención comprenden preferiblemente el complejo cristalino de acuerdo con la invención o el hidrato cristalino de acuerdo con esta invención junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma de preparaciones galénicas convencionales tales como comprimidos simples o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

El siguiente ejemplo de síntesis sirve para ilustrar un método para preparar el compuesto A y su complejo cristalino y un hidrato cristalino. Se debe considerar sólo como un método posible descrito a modo de ejemplo, sin restringir la invención a sus contenidos.

#### **Preparación de los compuestos de partida:**

##### Ejemplo I



##### (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxifenil)metanona

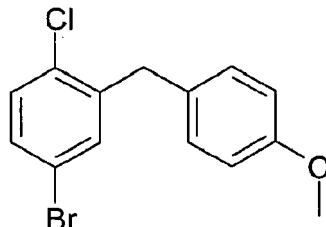
Se añaden 38,3 mL de cloruro de oxalilo y 0,8 mL de dimetilformamida a una mezcla de 100 g de ácido 5-bromo-2-cloro-benzoico en 500 mL de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción durante 14 h, después se filtra y se separan todos los constituyentes volátiles en un rotavapor. Se disuelve el residuo en 150 mL de diclorometano, se enfría la solución hasta -5 °C, y se añaden 46,5 g de anisol. Después se añaden en tandas 51,5 g de tricloruro de aluminio, de forma que la temperatura no exceda de 5 °C. Se agita la solución durante 1 h más a 1-5 °C y después se vierte sobre hielo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa otras tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico acuoso 1 M, dos veces con una solución de hidróxido de sodio 1 M y con salmuera. Después se seca la fase orgánica, se separa el disolvente y el residuo se

recristaliza en etanol.

Rendimiento: 86,3 g (64 % del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 325/327/329 (Br+Cl) [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo II



5

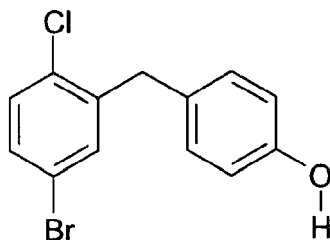
4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxibencil)benzeno

Una solución de 86,2 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona y 101,5 mL de trietilsilano en 75 mL de diclorometano y 150 mL de acetonitrilo, se enfría hasta 10 °C. Después, con agitación, se añaden 50,8 mL de eterato de trifluoruro de boro de forma que la temperatura no exceda de 20 °C. Se agita la solución durante 14 h a temperatura ambiente, antes de añadir otros 9 mL de trietilsilano y 4,4 mL de eterato de trifluoruro de boro. Se agita la solución durante 3 h más a 45-50 °C y después se enfría hasta temperatura ambiente. Se añade una solución de 28 g de hidróxido potásico en 70 mL de agua y se agita la mezcla durante 2 h. Después se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con éter diisopropílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con una solución de hidróxido de potasio 2 M y una vez con salmuera, y después se secan sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, se agita el residuo en etanol, se separa de nuevo y se seca a 60 °C.

Rendimiento: 50.0 g (61 % del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 310/312/314 (Br+Cl) [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo III



25 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol

Una solución de 14,8 g de 4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-benzeno en 150 mL de diclorometano se enfría en un baño de hielo. Después se añaden 50 mL de una solución de tribromuro de boro en diclorometano 1 M, y se agita la solución durante 2 h

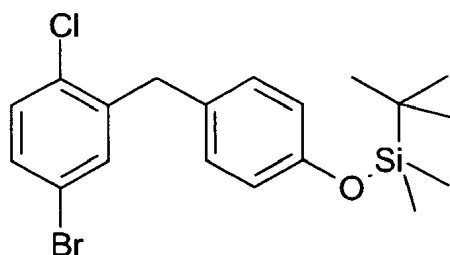
a temperatura ambiente. Se enfría entonces de nuevo la solución en un baño de hielo, y se añade gota a gota una solución saturada de carbonato de potasio. A temperatura ambiente, se ajusta la mezcla con ácido clorhídrico 1 M a un pH de 1, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa otras tres veces con acetato de etilo. Las

5 fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente completamente.

Rendimiento: 13,9 g (98 % del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 295/297/299 (Br+Cl) [M-H]<sup>-</sup>

#### Ejemplo IV



10

#### 14-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi]-terc-butildimetilsilano

Una solución de 13,9 g de 4-(5-bromo-2-clorobencil)fenol en 140 mL de diclorometano se enfría en un baño de hielo. Después se añaden 7,54 g de cloruro de terc-butildimetilsililo en 20 mL de diclorometano seguido de 9,8 mL de trietilamina y 0,5

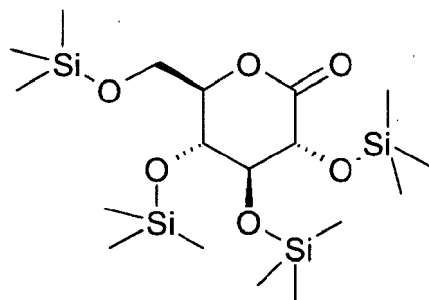
15 g de dimetilaminopiridina. Se agita la solución durante 16 h a temperatura ambiente y después se diluye con 100 mL de diclorometano. Se lava la fase orgánica dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M y una vez con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y después se seca sobre sulfato de sodio. Después de

20 de etilo 100:1).

Rendimiento: 16,8 g (87 % del valor teórico)

Espectro de masas (EI): m/z = 410/412/414 (Br+Cl) [M]<sup>+</sup>

#### Ejemplo V



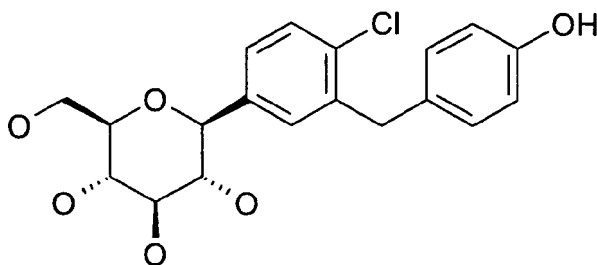
#### 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano

Una solución de 20 g de D-glucono-1,5-lactona y 98,5 mL de N-metilmorfolina en 200 mL de tetrahidrofurano se enfría hasta -5 °C. Después se añaden gota a gota 85 mL de cloruro de trimetilsililo de forma que la temperatura no exceda de 5 °C. Se agita entonces la solución durante 1 h a temperatura ambiente, durante 5 h a 35 °C y de nuevo durante 14 h a temperatura ambiente. Después de añadir 300 mL de tolueno, se enfría la solución en un baño de hielo, y se añaden 500 mL de agua de forma que la temperatura no exceda de 10 °C. Después, se separa la fase orgánica y se lava en cada caso una vez con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio, agua y salmuera. Se elimina el disolvente y se evapora el residuo azeotrópicamente con tolueno.

Rendimiento: 52,5 g (con una pureza de aprox. 90 %)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 467 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo VI



#### 15 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno

Una solución de 4,0 g de [4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-terc-butil-dimetilsilano en 42 mL de éter dietílico seco, se enfría a -80 °C en atmósfera de argón. A la solución enfriada se le añaden lentamente y gota a gota 11,6 mL de una solución 1,7 M de terc-butil-litio en pentano y después se agita la solución durante 30 min a -80 °C. Después se añade esta solución gota a gota a través de una aguja de transferencia, que se enfría con hielo seco, a una solución de 4,78 g de 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano en 38 mL de éter dietílico enfriado hasta -80 °C. La solución resultante se agita a -78 °C durante 3 h. Después se añade una solución de 1,1 mL de ácido metanosulfónico en 35 mL de metanol y se agita la solución durante 16 h a temperatura ambiente. Después se neutraliza la solución con hidrogenocarbonato de sodio, se añade acetato de etilo y se separa el metanol junto con el éter. Se añade solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la solución restante que después se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se disuelve el residuo en 30 mL de acetonitrilo y 30 mL de diclorometano y se enfría la solución a -10 °C. Después de añadir 4,4 mL de trietilsilano se añaden gota a gota 2,6 mL de eterato de trifluoruro de boro de forma que la temperatura no exceda de -5 °C. Después de la adición, se agita

la solución durante otras 5 h de -5 a -10 °C y después se inactiva por adición de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente y el residuo se purifica utilizando gel de sílice. El producto así obtenido es una mezcla aproximadamente 6:1 de  $\beta/\alpha$  que se puede convertir en el anómero  $\beta$  puro por acetilación global de los grupos hidroxilo con anhídrido acético y piridina en diclorometano y recristalización del producto en etanol. El producto obtenido de esta manera se convierte en el compuesto del título mediante una reacción en metanol con una solución de hidróxido de potasio

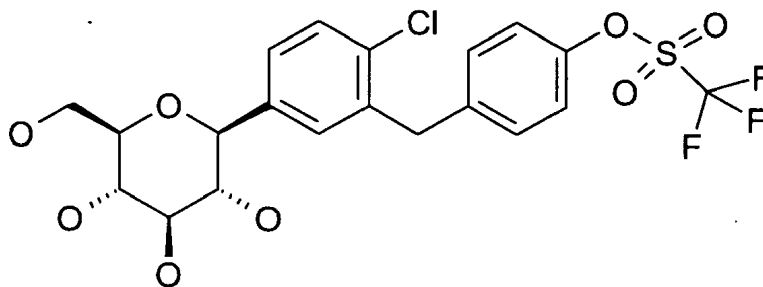
5

10 M.

Rendimiento: 1,6 g (46 % del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 398/400 (Cl) [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo VII



15 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)bencil]-benceno

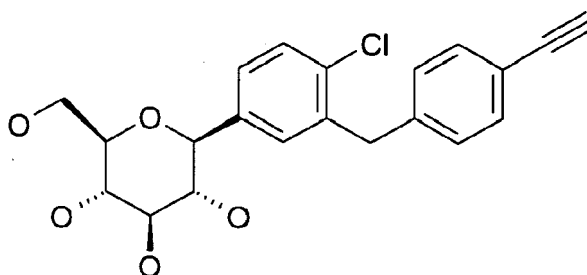
Se añaden 10 mg de 4-dimetilaminopiridina a una solución de 0,38 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno, 0,21 mL de trietilamina y 0,39 g de N,N-bis-(trifluorometanosulfonyl)-anilina en 10 mL de diclorometano seco. Se agita la solución durante 4 h a temperatura ambiente y después se combina con salmuera. La solución resultante se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->4:1).

20

Rendimiento: 0,33 g (64 % del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530/532 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

25 **Preparación del compuesto A:**



1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno

Se añaden 25 mg de yoduro de cobre, 44 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio, 0,30 mL de trietilamina y, por último, 0,14 mL de trimetilsililacetileno, bajo argón, a una solución de 0,32 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonilo) bencil]-benceno en 3 mL de dimetilformamida. Se sella herméticamente el matraz y se agita durante 8 h a 90 °C. Después se añaden otros 25 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio y 0,1 mL de trimetilsililacetileno, y se agita la solución durante 10 h más a 90 °C. Después se añade solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae la mezcla resultante tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, se disuelve el residuo en 5 mL de metanol y se combina con 0,12 g de carbonato de potasio. Se agita la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. Después se evapora el metanol, se combina el residuo con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

Rendimiento: 0,095 g (40 % del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 406/408 (CI) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

#### 20 **Preparación del complejo cristalino (1:1) con prolina:**

Se disuelven 156 mg de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno (obtenido como se ha descrito antes) y 46 mg de L-prolina en 0,72 mL de una mezcla de agua/etanol (relación 1:30 en volumen) tras calentar a aproximadamente 60 °C. Se deja enfriar la solución hasta aproximadamente 20 °C en 4 a 5 h. Después de aproximadamente 16 h el complejo cristalino se aísla en forma de cristales blancos por filtración. Si es necesario, se puede iniciar la cristalización rascando con una varilla de vidrio o con una espátula metálica por ejemplo, o inoculando con cristales semilla. El disolvente residual se elimina por almacenamiento de los cristales a temperatura elevada (50 a 60 °C) durante aproximadamente 4 h para dar 119 mg de complejo cristalino 1:1 entre la L-prolina y el 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno.

El complejo cristalino obtenido se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo como el contenido en la Tabla 1 y representado en la Figura 1. Además, el complejo cristalino resultante se caracteriza por un punto de fusión de 197 °C ± 3 °C.

**Preparación del hidrato cristalino:**

Variante 1:

Se disuelven 200 mg de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno (obtenido como se ha descrito antes) en 10 mL de agua con calentamiento a aproximadamente 60 °C. Se deja enfriar la solución resultante a aproximadamente 20 °C y se almacena durante aproximadamente 18 h. Si es necesario se puede iniciar la cristalización rascando con una varilla de vidrio o con una espátula metálica por ejemplo, o por inoculación utilizando cristales semilla. Los cristales se aíslan por métodos bien conocidos.

10 Variante 2:

Se disuelven 200 mg de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno (obtenido como se ha descrito antes) en 2 mL de etanol y la solución resultante se añade gota a gota con agitación a 10 mL de agua a aproximadamente 20 °C. Después de añadir un cristal semilla (obtenido como se ha descrito antes) la solución resultante se almacena a aproximadamente 20 °C. También se puede iniciar la cristalización rascando con una varilla de vidrio o con una espátula metálica por ejemplo. Después de 16 h se aísla el precipitado cristalino por filtración. El disolvente residual se elimina almacenando los cristales a temperatura ligeramente elevada (40 a 50 °C) a vacío durante aproximadamente 4 h.

20 El hidrato cristalino obtenido se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo como el contenido en la Tabla 2 y representado en la Figura 3. Además, el complejo cristalino resultante se caracteriza por un punto de fusión de  $69\text{ C} \pm 3\text{ °C}$ .

**REIVINDICACIONES**

1. Un complejo cristalino entre el 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno y uno o más aminoácidos naturales.
2. El complejo cristalino según la reivindicación 1, caracterizado porque el aminoácido natural es la prolina.
3. El complejo cristalino según la reivindicación 1, caracterizado porque es un complejo de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno y prolina con una relación molar de 1:1.
4. El complejo cristalino según la reivindicación 2 o 3, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 16,75, 17,55 y 18,91 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ .
5. Un complejo entre el 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno y la prolina, en el que al menos 50 % de dicho complejo está presente en forma de complejo cristalino según la reivindicación 4.
6. Una composición farmacéutica que comprende uno o más complejos cristalinos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Un hidrato cristalino del 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno.
8. El hidrato cristalino según la reivindicación 7, caracterizado por un contenido de agua en el intervalo de 1 a 2 moles por mol de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno.
9. El hidrato cristalino según la reivindicación 7 u 8, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 17,16, 18,53 y 22,94 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\Theta$ ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ .
10. 1-Cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno en el que al menos 50 % de dicha sustancia está presente en forma de un hidrato cristalino según una o más de las reivindicaciones 7 a 9.
11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más hidratos cristalinos según una o más de las reivindicaciones 7 a 9.
12. El uso de uno o más complejos cristalinos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, o de uno o más hidratos cristalinos según una o más de las reivindicaciones 7 a 9, para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio, SGLT2.
13. El uso según la reivindicación 12, caracterizado porque la composición

farmacéutica es adecuada para el tratamiento o prevención de trastornos metabólicos, en particular de un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes, acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia.

5 14. El uso según la reivindicación 12, caracterizado porque la composición farmacéutica es adecuada para prevenir la degeneración de las células beta  
10 pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas.

15 15. Un método para preparar el complejo cristalino según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

(a) preparar una solución de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-  
15 benceno y uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o en una mezcla de disolventes;

(b) almacenar la solución para que precipite el complejo cristalino en la solución;

(c) retirar el precipitado de la solución; y

(d) secar opcionalmente el precipitado hasta que se haya eliminado cualquier  
20 exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes.

16. Un método para preparar el hidrato cristalino según una o más de las reivindicaciones 7 a 9, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

(a) disolver el 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno en un  
25 disolvente o en una mezcla de disolventes para formar una solución, con la condición de que el material de partida de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno y/o dicho disolvente o mezcla de disolventes contengan una cantidad de H<sub>2</sub>O que sea al menos la cantidad requerida para formar un hidrato;

(b) almacenar la solución para que precipite el hidrato cristalino en la solución;

(c) retirar el precipitado de la solución; y

(d) secar opcionalmente el precipitado hasta que se haya eliminado cualquier  
30 exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes.

Figura 1: Diagrama de difracción de rayos X de polvo del complejo cristalino del compuesto A con prolina (1:1)

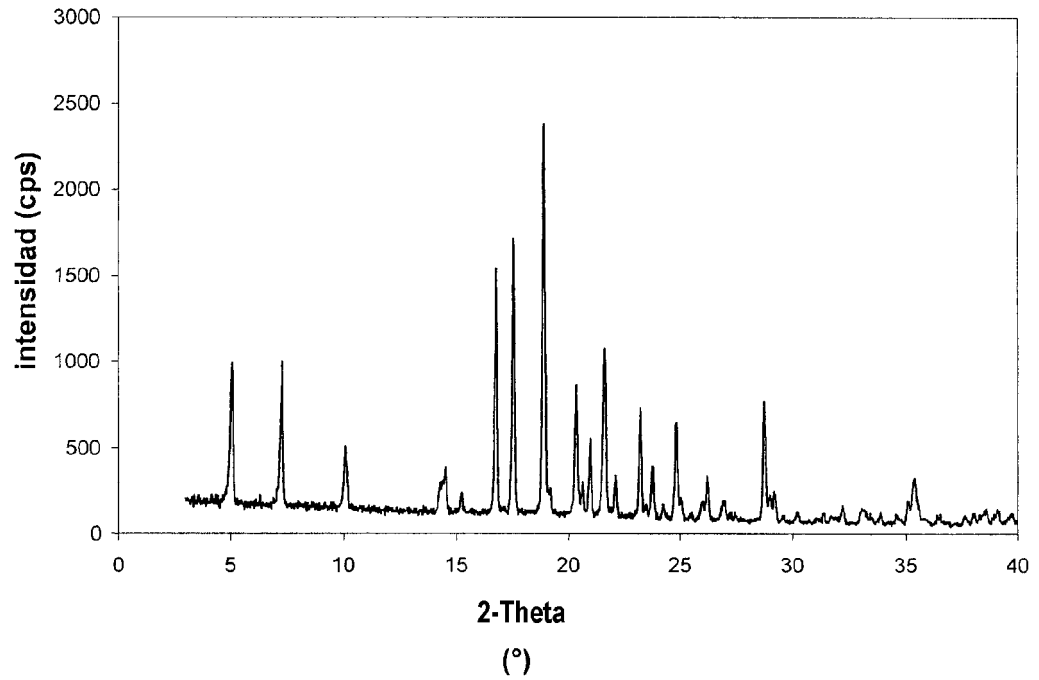


Figura 2: Diagrama de DSC del complejo cristalino del compuesto A con prolina (1:1)

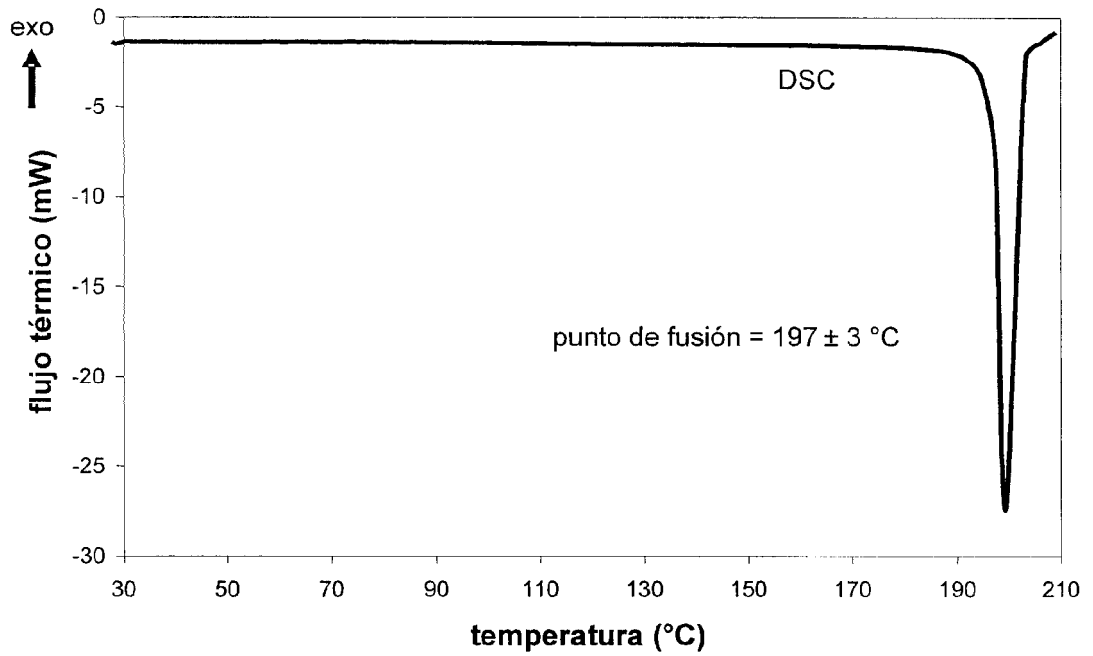


Figura 3: Patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrato cristalino del compuesto A

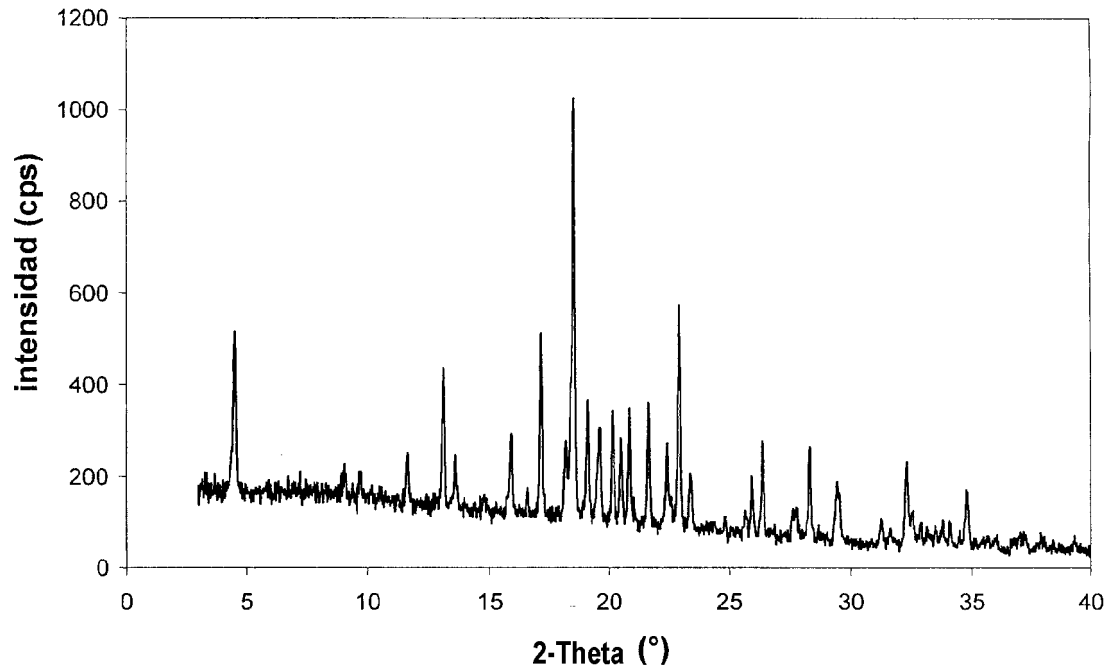


Figura 4: Diagrama de DSC y TG del hidrato cristalino del compuesto A

