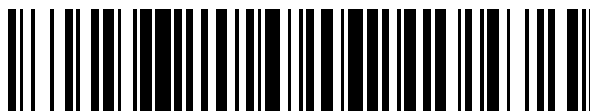


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 123**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2011 PCT/CN2011/075554**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011 WO11153953**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011 E 11791943 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2580225**

54 Título: **Forma cristalina del inhibidor de SGLT2 de bencilbenceno**

30 Prioridad:

12.06.2010 WO PCT/CN2010/073865

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.09.2018

73 Titular/es:

**THERACOS SUB, LLC (100.0%)
225 Cedar Hill Street, Suite 200
Marlborough, MA 01752, US**

72 Inventor/es:

**CAI, MENGZHUANG;
LIU, QIAN;
XU, GE;
LV, BINHUA;
SEED, BRIAN y
ROBERGE, JACQUES Y.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 683 123 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

Forma cristalina del inhibidor de SGLT2 de bencilbenceno

5 **Antecedentes de la invención**

Los cotransportadores de glucosa (SGLT) dependientes de sodio ("activos"), incluyendo SGLT1 (que se encuentra predominantemente en el borde en cepillo intestinal) y SGLT2 (localizado en el túbulo proximal renal), se han evaluado significativamente. En particular, se ha encontrado que SGLT2 es responsable de la mayoría de la recaptación de glucosa por los riñones. La inhibición de SGLT renal se considera ahora un enfoque útil para tratar la hiperglucemia al aumentar la cantidad de glucosa excretada en la orina (Arakawa K, et al., Br J Pharmacol 132:578-86, 2001; Oku A, et al., Diabetes 48:1794-1800, 1999). El potencial de este enfoque terapéutico se ve adicionalmente apoyado por hallazgos recientes de que las mutaciones en el gen SGLT2 tienen lugar en casos de glucosuria renal familiar, un síndrome aparentemente benigno caracterizado por la excreción de glucosa urinaria en presencia de niveles normales de glucosa en suero y ausencia de disfunción renal general u otro trastorno (Santer R, et al., J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003). Por lo tanto, los compuestos que inhiben SGLT, particularmente SGLT2, son candidatos prometedores para su uso como fármacos antidiabéticos (revisado en Washburn WN, Expert Opin Ther Patents 19:1485-99, 2009). Además, dado que las células cancerosas muestran un aumento en la captación de glucosa en comparación con sus homólogos normales, la inhibición de SGLT se ha propuesto como un método para tratar el cáncer al privar de alimento a las células cancerosas. Por ejemplo, los estudios sugieren que SGLT2 desempeña un papel en la captación de glucosa en lesiones metastásicas de cáncer de pulmón (Ishikawa N, et al., Jpn J Cancer Res 92:874-9, 2001). Por lo tanto, los inhibidores de SGLT2 también pueden ser útiles como agentes anticancerosos.

Además de la actividad farmacéutica, una consideración adicional para el desarrollo exitoso de un medicamento son los parámetros que están relacionados con la naturaleza física de la propia sustancia activa. Algunos de estos parámetros son la estabilidad de la sustancia activa en diversas condiciones ambientales, la estabilidad de la sustancia activa durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad de la sustancia activa en las composiciones finales del medicamento. Con el fin de proporcionar la estabilidad necesaria, la sustancia farmacéuticamente activa utilizada en el medicamento debe ser lo más pura posible, lo que conduce a su estabilidad en el almacenamiento a largo plazo en diversas condiciones ambientales.

Otro factor a considerar es la distribución uniforme de la sustancia activa en la formulación, particularmente cuando la sustancia activa debe administrarse en dosis bajas. Para garantizar una distribución uniforme, el tamaño de partícula de la sustancia activa puede reducirse a un nivel adecuado, por ejemplo, por molienda. Sin embargo, se debe evitar la descomposición de la sustancia farmacéuticamente activa como efecto secundario de la molienda (o micronización). Como resultado, en vista de las duras condiciones requeridas durante el proceso, la sustancia activa debe ser estable durante todo el proceso de molienda. Aún adicionalmente, si la sustancia activa no es estable durante el proceso de molienda, es poco probable que se consiga una formulación farmacéutica homogénea con la cantidad especificada de sustancia activa de una manera reproducible.

Otra consideración más asociada con el proceso de trituración para preparar la formulación farmacéutica deseada es la entrada de energía causada por este proceso y la tensión sobre la superficie de los cristales. En ciertas realizaciones, esto puede conducir a cambios polimorfos, a la amorfización o a un cambio en la red cristalina. Dado que la calidad farmacéutica de una formulación farmacéutica requiere que la sustancia activa siempre tenga la misma morfología cristalina, la estabilidad y las propiedades de la sustancia activa cristalina también están sujetas a requisitos estrictos desde este punto de vista.

Otra consideración para la sustancia farmacéuticamente activa es la estabilidad en una formulación, que a su vez da lugar a una vida útil más larga del medicamento particular. En este caso, la vida útil es el tiempo durante el cual el medicamento puede administrarse sin ningún riesgo de que la sustancia activa se haya degradado. La alta estabilidad de un medicamento en las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en diversas condiciones de almacenamiento es, por lo tanto, una ventaja adicional tanto para el paciente como para el fabricante.

Además, la disponibilidad de una forma cristalina bien definida permite la purificación de la sustancia farmacológica por recristalización.

Además de los requisitos indicados anteriormente, debe tenerse en cuenta en general 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 sobre las formas menos estables del mismo medicamento.

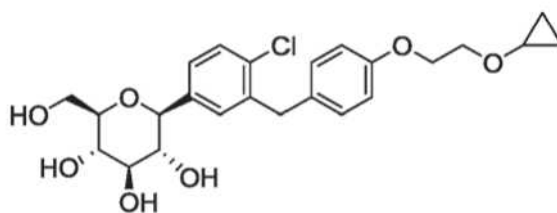
El compuesto de la presente invención se ha preparado de acuerdo con los métodos de la Publicación de Estados Unidos N.º 2009/0118201, presentada el 22 de agosto de 2008, la Solicitud de Estados Unidos N.º 12/545.400, y el documento PCT/US2009/054585, ahora el documento WO2010/022313, ambos presentados el 21 de agosto de 2009. El objetivo de la presente invención es proporcionar una forma cristalina estable del compuesto que cumpla

los importantes requisitos impuestos sobre sustancias farmacéuticamente activas como se menciona anteriormente.

Breve resumen de la invención

- 5 La presente invención proporciona formas cristalinas de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol que tienen un efecto inhibidor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2). La invención también proporciona composiciones farmacéuticas, métodos para preparar la forma cristalina del compuesto, y el compuesto, para su uso independientemente o junto con otros agentes terapéuticos, en un método para tratar enfermedades y afecciones que se ven afectadas por la inhibición de SGLT2.

La presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto de la fórmula:



15 caracterizada por

- (a) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende picos a 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 y 22,8 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en la que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$; o
- 20 (b) un espectro Raman que comprende picos a 353, 688 y 825 cm^{-1} ; o
- (c) los picos Raman de acuerdo con los de la Figura 4.

También se proporciona:

- 25 - La forma cristalina anterior caracterizada por:
- (a) un patrón XRPD que comprende adicionalmente uno o más picos a 5,4, 11,3, 11,9, 16,3, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 y 28,2 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en la que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$; o
- 30 (b) los picos XRPD de acuerdo con los de la Figura 2.
- La forma cristalina anterior, caracterizada por:
- 35 (a) una endoterminia DSC a aproximadamente 136 $^{\circ}\text{C}$; o
- (b) los datos de celda unitaria de acuerdo con la Figura 7.
- Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina del compuesto (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol como se ha definido anteriormente.
- 40 - Un método para fabricar una forma cristalina del compuesto de la invención, comprendiendo dicho método las etapas:
- 45 (a) combinar un complejo (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol bis(L-prolina) y un disolvente adecuado con mezcla para formar una solución;
- (b) añadir un disolvente de precipitación a dicha solución para proporcionar una mezcla; y
- (c) aislar dicha forma cristalina de dicha mezcla.
- 50 - Un método para fabricar una forma cristalina del compuesto de la invención, comprendiendo dicho método las etapas:
- 55 (a) combinar (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol y un disolvente adecuado con mezcla para formar una solución; y
- (b) aislar dicha forma cristalina de dicha solución.

- Una forma cristalina del compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección afectada mediante la inhibición de SGLT2, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende una forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1, opcionalmente en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis, y cáncer.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** proporciona los espectros de difracción de polvos de rayos X (XRPD) de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol cristalino.

La **Figura 2** proporciona una Tabla de datos de XRPD para los espectros de XRPD en la **Figura 1**.

La **Figura 3** proporciona los espectros Raman de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol cristalino.

La **Figura 4** proporciona una lista de picos Raman para los espectros Raman en la **Figura 3**.

La **Figura 5** proporciona el análisis gravimétrico térmico (TGA) de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol cristalino.

La **Figura 6** proporciona los espectros de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol cristalino.

La **Figura 7** proporciona una tabla de datos de celda unitaria para el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol cristalino.

La **Figura 8** proporciona un esquema para la preparación del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol cristalino.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

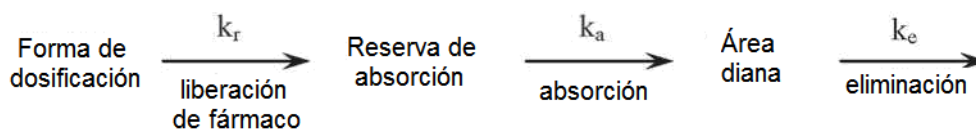
Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a retrasar la aparición de, retardar o revertir el progreso de, o aliviar o prevenir o bien la enfermedad o afección a la que se aplica el término, o bien uno o más síntomas de tal enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, el término "administrar" significa administración oral, administración como un supositorio, contacto tópico, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración es por cualquier vía incluyendo parenteral y transmucosa (por ejemplo, oral, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arteriolar, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero sin limitación, el uso de formulaciones liposómicas, infusión intravenosa, parches transdérmicos, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a un compuesto precursor que, a continuación de la administración, libera el compuesto biológicamente activo *in vivo* a través de un cierto proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco al alcanzar un pH fisiológico o a través de acción enzimática se convierte en el compuesto biológicamente activo). Un profármaco puede, en sí mismo, o bien carecer de o bien poseer la actividad biológica deseada.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto" se refiere a una molécula producida por cualquier medio incluyendo, sin limitación, la síntesis *in vitro* o la generación *in situ* o *in vivo*.

Los términos "liberación controlada", "liberación sostenida", "liberación prolongada", y "liberación temporizada" tienen por objeto hacer referencia de forma intercambiable a cualquier formulación que contiene fármaco en la que la liberación del fármaco no es inmediata, es decir, con una formulación de "liberación controlada", la administración oral no da como resultado la liberación inmediata del fármaco en una reserva de absorción. Los términos se usan de forma intercambiable con "liberación no inmediata" como se define en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Como se analiza en el mismo, la liberación inmediata y no inmediata se puede definir cinéticamente por referencia a la siguiente ecuación:



La "reserva de absorción" representa una solución del fármaco administrada en un sitio de absorción particular, y k_r , k_a y k_e son unas constantes de tasa de primer orden para (1) la liberación del fármaco a partir de la formulación, (2) la absorción y (3) la eliminación, respectivamente. Para las formas de dosificación de liberación inmediata, la constante de tasa para la liberación de fármaco k_r es mucho mayor que la constante de tasa de absorción k_a . Para las formulaciones de liberación controlada, es cierto lo contrario, es decir, $k_r \ll k_a$, de tal modo que la tasa de liberación de fármaco a partir de la forma de dosificación es la etapa de limitación de tasa en la administración del fármaco al área objetivo.

Las expresiones "liberación sostenida" y "liberación prolongada" se usan en su sentido convencional para hacer referencia a una formulación de fármaco que prevé la liberación gradual de un fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, 12 horas o más, y que preferiblemente, aunque no necesariamente, da como resultado unos niveles en sangre sustancialmente constantes de un fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

Como se usa en el presente documento, el término "liberación retardada" se refiere a una preparación farmacéutica que pasa a través del estómago intacta y se disuelve en el intestino delgado.

Como se usa en el presente documento, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que facilita la administración de un agente activo a y la absorción por un sujeto. Los excipientes farmacéuticos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, aromas y colores. Un experto en la técnica reconocerá que son útiles otros excipientes farmacéuticos en la presente invención.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, los términos "cantidad o dosis terapéuticamente eficaz" o "cantidad o dosis terapéuticamente suficiente" o "cantidad o dosis eficaz o suficiente" se refieren a una dosis que produce efectos terapéuticos para los que se administra. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento, y será comprobada por un experto en la técnica usando técnicas conocidas (véase, *por ejemplo*, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams y Wilkins).

II. Formas cristalinas

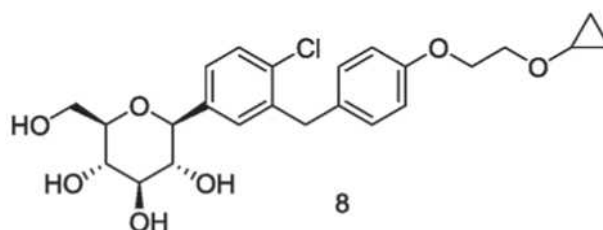
La presente invención proporciona una forma cristalina de un compuesto que tiene un efecto inhibidor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, preferiblemente SGLT2. Por lo tanto, el compuesto cristalino de la presente invención es adecuado para la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones, particularmente trastornos metabólicos, incluyendo pero sin limitación diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía, por ejemplo, enfermedad renal progresiva, neuropatía, úlceras, micro- y macroangiopatías, y enfermedad del pie diabético), resistencia a la insulina, síndrome metabólico (Síndrome X), hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis y enfermedades relacionadas.

También se divulgan composiciones farmacéuticas y profármacos de la forma cristalina de acuerdo con la presente invención.

La presente invención también proporciona procesos sintéticos para preparar el compuesto cristalino de la presente invención.

La presente invención también proporciona la forma cristalina del compuesto de acuerdo con la presente invención, para su uso independientemente o junto con otros agentes terapéuticos, en un método para tratar enfermedades y afecciones que puede verse afectado por la inhibición de SGLT.

En un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol. La estructura química se muestra a continuación:



5 El compuesto cristalino de la presente invención se puede caracterizar por la difracción de polvo de rayos X (XRPD), los espectros Raman, la endoterminia de calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis gravimétrico térmico (TGA) que muestra la temperatura de descomposición, y la celda unitaria de la estructura cristalina.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la forma cristalina del compuesto caracterizada por el XRPD sustancialmente de acuerdo con el de la **Figura 1** y los picos sustancialmente de acuerdo con la **Figura 2**. El compuesto cristalino de la presente invención puede tener cualquier combinación de picos sustancialmente de acuerdo con la **Figura 2**. Además, cada pico enumerado en la **Figura 2** puede tener un intervalo de error de $\pm 0,2$ grados 2θ , preferiblemente $\pm 0,1$ grados 2θ .

15 La forma cristalina del compuesto está caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que incluye uno o más picos a 5,4, 11,2, 11,3, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2, 22,8, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 y 28,2 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en la que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. En otra realización, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por un XRPD que incluye dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más picos a 5,4, 11,2, 11,3, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2, 22,8, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 y 28,2 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ). En algunas otras realizaciones, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por un XRPD que incluye picos a 12,9, 19,1 y 20,7 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ). En otras realizaciones adicionales, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por un XRPD que incluye picos a 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0 y 20,7 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ). En otras realizaciones más, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por un XRPD que incluye picos a 5,4, 11,2, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, y 19,1 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ). En aún otras realizaciones, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por un XRPD que incluye picos a 5,4, 11,2, 11,9, y 12,9 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ). En otra realización, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por un XRPD que incluye picos a 11,2 y 12,9 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ). En otras realizaciones, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por los picos de XRPD sustancialmente de acuerdo con la **Figura 2**.

30 El compuesto cristalino de la presente invención también está caracterizado por los espectros Raman sustancialmente de acuerdo con la **Figura 3** y los picos sustancialmente de acuerdo con la **Figura 4**. En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por un espectro Raman que incluye uno o más picos a aproximadamente 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 y 3063 cm^{-1} . En otra realización, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por un espectro Raman que incluye dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más picos. En otras realizaciones, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por los espectros Raman que incluyen picos a aproximadamente 353, 688 y 825 cm^{-1} . En algunas otras realizaciones, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por los picos Raman sustancialmente de acuerdo con la **Figura 4**.

40 El compuesto cristalino de la presente invención también está caracterizado por la endoterminia de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto está caracterizada por una endoterminia DSC a aproximadamente 136 $^{\circ}\text{C}$.

45 El compuesto cristalino de la presente invención también está caracterizado por los datos de celda unitaria sustancialmente de acuerdo con la **Figura 7**. El análisis gravimétrico térmico (TGA) también se puede usar para caracterizar el compuesto cristalino de la presente invención. Por ejemplo, un TGA representativo está sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la **Figura 5**, lo que demuestra la estabilidad térmica del compuesto cristalino por encima de 200 $^{\circ}\text{C}$.

50 En algunas realizaciones, el compuesto cristalino está caracterizado por al menos uno de los siguientes: al menos un pico XRPD como se ha descrito anteriormente, al menos un pico Raman como se ha descrito anteriormente, una endoterminia DSC como se ha descrito anteriormente, datos de TGA con respecto a la estabilidad térmica como se ha descrito anteriormente, y datos de celda unitaria como se ha descrito anteriormente y en la **Figura 7**. En otras realizaciones, el compuesto cristalino está caracterizado por al menos dos de los siguientes: al menos un pico XRPD como se ha descrito anteriormente, al menos un pico Raman como se ha descrito anteriormente, una endoterminia DSC como se ha descrito anteriormente, datos de TGA con respecto a la estabilidad térmica como se ha descrito anteriormente, y datos de celda unitaria como se ha descrito anteriormente y en la **Figura 7**. Por ejemplo, el compuesto cristalino puede estar caracterizado por al menos un pico XRPD y al menos un pico Raman, o al menos un pico XRPD y la endoterminia DSC, o al menos un pico Raman y la endoterminia DSC, o al menos un pico XRPD y los datos de celda unitaria, o al menos un pico Raman y los datos de celda unitaria, etc.

En algunas realizaciones, el compuesto cristalino de la presente invención está caracterizada por un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que incluye uno o más picos a 5,4, 11,2, 11,3, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2, 22,8, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 y 28,2 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, y un espectro Raman que incluye uno o más picos a aproximadamente 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 y 3063 cm^{-1} . También se divulgan compuestos cristalinos caracterizados por un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que incluye uno o más picos a 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 y 22,8 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en los que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, y un espectro Raman que incluye uno o más picos a aproximadamente 353, 688, y 825 cm^{-1} . También se divulgan compuestos cristalinos caracterizados por un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que incluye uno o más picos a 11,2 y 12,9 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en los que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, y un espectro Raman que incluye uno o más picos a aproximadamente 353, 688, y 825 cm^{-1} .

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol en forma cristalina.

La presente invención también incluye formas marcadas con isótopos de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, en donde uno o más átomos están sustituidos con uno o más átomos que tienen masas atómicas o números másicos específicos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, azufre y cloro (tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S y ^{36}Cl). También se divulgan compuestos marcados con isótopos y profármacos de los mismos, así como sales farmacéuticamente aceptables marcadas con isótopos y profármacos de los mismos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención son útiles en ensayos de la distribución tisular de los compuestos y sus profármacos y metabolitos; los isótopos preferidos para tales ensayos incluyen ^3H y ^{14}C . Además, en determinadas circunstancias, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (^2H), pueden proporcionar una estabilidad metabólica aumentada, lo que ofrece ventajas terapéuticas tales como una semi-vida *in vivo* mayor o menos requisitos de dosificación. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención y profármacos de los mismos se pueden preparar, en general, de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento al sustituir un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos.

III. Métodos para fabricar una forma cristalina

La forma cristalina de la presente invención se puede obtener mediante una diversidad de métodos como se representa en la **Figura 8**. Por ejemplo, el compuesto cristalino **8** puede prepararse directamente a partir del complejo de L-prolina **7**. Como alternativa, la L-prolina del complejo de L-prolina **7** puede eliminarse para proporcionar **8** amorfo, que después se cristaliza para dar **8** cristalino. **8** cristalino también puede prepararse directamente a partir del compuesto en bruto **6**, aislando en primer lugar y después cristalizando **8** amorfo para formar **8** cristalino, o directamente a partir de **6** en bruto.

Se conocen otros métodos para preparar **8** cristalino por un experto en la técnica. Además, cada proceso de cristalización se puede repetir para eliminar impurezas adicionales. En algunas realizaciones, se puede usar más de uno de los diversos procesos de cristalización para preparar el compuesto cristalino de la presente invención.

En algunas realizaciones, **8** cristalino puede prepararse a partir del co-cristal bis L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol como se describe en los Ejemplos. Brevemente, los materiales de partida co-cristalinos se recogen en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol o etanol) para obtener una solución, y se añade un disolvente de precipitación (por ejemplo, agua) para lograr la cristalización del compuesto deseado.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un método para fabricar una forma cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, incluyendo el método (a) combinar el complejo (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol bis(L-prolina) y un disolvente adecuado con mezcla para formar una solución; (b) añadir un disolvente de precipitación a la solución para proporcionar una mezcla; y (c) aislar la forma cristalina de la mezcla de la etapa (b).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para fabricar una forma cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, incluyendo el método (a) combinar (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol y un disolvente adecuado con mezcla para formar una solución; (b) añadir un disolvente de precipitación a la solución para proporcionar una mezcla; y (c) aislar la forma cristalina de la mezcla de la etapa (b).

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para fabricar una forma cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol,

incluyendo el método (a) combinar (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol amorfo y un disolvente adecuado con mezcla para formar una solución; (b) añadir un disolvente de precipitación a la solución para proporcionar una mezcla; y (c) aislar la forma cristalina de la mezcla de la etapa (b).

5 En la etapa (a) de los métodos anteriores, el disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado para formar una solución, y que es miscible con el disolvente de precipitación usado en la etapa (b). Típicamente, el disolvente en la etapa (a) es un disolvente polar, que en algunas realizaciones es un disolvente prótico. Los disolventes adecuados incluyen, alcoholes C₁-C₄, etilenglicol y polietilenglicol tal como PEG400, alcanosatos, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de propilo, y acetato de butilo, acetonitrilo, alcanonas, tal como acetona, butanona, metil etil cetona y metil propil cetona, y mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes más preferidos se seleccionan del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetona, y mezcla de dos o más de estos disolventes. Aún se prefieren adicionalmente metanol y etanol. En una realización seleccionada, el disolvente usado en la etapa (a) es metanol.

15 La etapa (a) de los métodos anteriores puede realizarse a temperaturas generalmente de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente (por ejemplo, 65 °C para metanol). Un intervalo de temperatura preferido es entre aproximadamente 35 °C y 100 °C, incluso más preferiblemente de aproximadamente 45 °C a 80 °C. Una vez se obtiene una solución, se añade un disolvente de precipitación. Un disolvente de precipitación es uno en el que el producto es mucho menos soluble que el disolvente de la solución inicial. Los disolventes de precipitación adecuados incluyen agua, éteres, éteres cíclicos, alcanos, cicloalcanos, fenilos y mezclas de los mismos, en particular éteres C₄-C₆-alifáticos, alcanos C₆-C₈, cicloalcanos C₆-C₈, fenilos tales como benceno, tolueno y xileno, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de disolventes precipitantes son diisopropiléter, terc-butilmetiléter (TBME), ciclohexano, metilciclohexano, hexano, heptano, octano y mezclas de los mismos. En una realización seleccionada, el disolvente de precipitación es agua.

Las relaciones precisas de disolventes y material de partida son menos críticas para la invención, pero las relaciones optimizadas pueden producir mayores rendimientos y un producto cristalizado más uniforme. La relación de disolventes en los métodos anteriores puede ser cualquier relación adecuada de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:9, incluyendo aproximadamente 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 y aproximadamente 1:8. El intervalo de relaciones de disolvente es preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:9, más preferiblemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:7, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5. En un grupo de realizaciones, cuando se usa metanol como disolvente y el agua es el disolvente de precipitación, la relación de metanol con respecto a agua en la mezcla de la etapa (b) es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:9 en volumen, más preferiblemente de aproximadamente 1:5 en volumen.

La relación de complejo con respecto a disolvente, tal como una mezcla de metanol y agua, puede ser cualquier relación adecuada para promover la cristalización. Por ejemplo, la relación de complejo con respecto a disolvente puede ser de aproximadamente 1:5 (peso/volumen, o p/v) a aproximadamente 1:50 (p/v), incluyendo aproximadamente 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40 y aproximadamente 1:45 (p/v). La relación de complejo con respecto a disolvente es preferiblemente de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:25 (p/v), más preferiblemente de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:15 (p/v). En otro grupo de realizaciones, la relación de complejo con respecto a disolvente y disolvente de precipitación en la mezcla de la etapa (b) es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:25 (p/v). En otras realizaciones, la relación de complejo con respecto a metanol y agua en la mezcla de la etapa (b) es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:25 (p/v). En algunas otras realizaciones, la relación de complejo con respecto a metanol y agua en la mezcla de la etapa (b) es de aproximadamente 1:2:7 (p/v/v) a aproximadamente 1:3:10 (p/v/v), preferiblemente aproximadamente 1:2:10 (p/v/v).

La mezcla para cristalizar el **8** cristalino también puede contener una diversidad de otros componentes, tales como ácidos, bases y sales. Los ácidos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y otros ácidos débiles y ácidos fuertes. Las bases útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, amoniaco, hidróxido sódico y otros. Las sales útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de potasio, carbonato potásico y otras. En algunas realizaciones, la mezcla de la etapa (b) en los métodos anteriores incluye hidróxido de sodio. En otras realizaciones, la mezcla de la etapa (b) en los métodos anteriores incluye cloruro de sodio.

Después de la adición del disolvente de precipitación, la mezcla se mantiene generalmente a temperatura ambiente, o se enfría, durante un período de tiempo suficiente para permitir que se produzca la formación completa de cristales del producto. La temperatura de la mezcla en la etapa (b) es preferiblemente aproximadamente la misma o menor que en la etapa (a). Durante el almacenamiento, la temperatura de la solución que contiene el producto se reduce preferiblemente a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 25 °C o incluso inferior, incluso más preferiblemente en el intervalo de -5 °C a 15 °C. La etapa (b) se puede realizar con o sin agitación. Como se ha señalado anteriormente, las condiciones para la etapa (b) pueden afectar al tamaño, la forma y la calidad de los cristales obtenidos.

La cristalización puede inducirse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por medios mecánicos tales como raspado o frotamiento de la superficie de contacto del recipiente de reacción con, por ejemplo, una varilla de vidrio. Opcionalmente, la solución saturada o sobresaturada puede inocularse con cristales de siembra. La mezcla para cristalizar **8** cristalino también puede contener un cristal de siembra del compuesto cristalino **8**. En algunas realizaciones, la solución o mezcla en los métodos anteriores incluye un cristal de siembra del compuesto cristalino de la presente invención.

El aislamiento de la forma cristalina deseada puede realizarse eliminando el disolvente y el disolvente de precipitación de los cristales. Generalmente, esto se realiza mediante métodos conocidos como, por ejemplo, filtración, filtración por aspiración, decantación o centrifugación. Se puede conseguir un aislamiento adicional eliminando cualquier exceso del disolvente o disolventes de la forma cristalina mediante métodos conocidos por el experto en la técnica como, por ejemplo, la aplicación de un vacío, y/o calentamiento por encima de 20 °C, preferiblemente en un intervalo de temperatura por debajo de 80 °C, incluso más preferiblemente por debajo de 50 °C.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para fabricar una forma cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, incluyendo el método (a) combinar (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol y un disolvente adecuado con mezcla para formar una solución; y (b) aislar la forma cristalina de la solución. En otras realizaciones, el método también incluye añadir un disolvente de precipitación a la solución. En la etapa (a) de los métodos anteriores, el disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado para formar una solución. Los disolventes adecuados incluyen alcanos tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de propilo, y acetato de butilo, éteres tales como éter etílico, metil terc-butil éter y mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes más preferidos se seleccionan del grupo que consiste en acetato de etilo, éter etílico, metil terc-butil éter y una mezcla de dos o más de estos disolventes. Todavía más preferidos son acetato de etilo y metil terc-butil éter. El (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol puede tener cualquier forma adecuada, incluyendo amorfa, cristalina, o una combinación de las mismas. Además, el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol puede tener cualquier nivel de pureza adecuado, tal como purificado o no purificado.

En algunas realizaciones, el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol es (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol amorfo. El (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol amorfo, compuesto amorfo **8**, puede prepararse por una diversidad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto amorfo **8** puede aislarse de la mezcla en bruto **6** usando métodos conocidos de aislamiento. Como alternativa, el compuesto amorfo **8** puede prepararse a partir del complejo **7** eliminando la L-prolina usando métodos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol amorfo se prepara a partir de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol bis(L-prolina) combinando el complejo (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol bis(L-prolina) y una mezcla de disolvente adecuada con mezcla para formar una solución, y aislando el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol amorfo de la solución. Los disolventes y mezclas de disolventes adecuadas se han descrito anteriormente.

IV. Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una forma cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, en un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La forma cristalina proporcionada en esta invención puede incorporarse en una diversidad de formulaciones para administración terapéutica. Más particularmente, la forma cristalina de la presente invención puede formularse en composiciones farmacéuticas, por formulación con excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables apropiados, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, suspensiones, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles. Por tanto, la administración de la forma cristalina de la presente invención se puede lograr de diversas formas, incluyendo administración oral, bucal, parenteral, intravenosa, intradérmica (por ejemplo, subcutánea, intramuscular), transdérmica, etc. Además, la forma cristalina se puede administrar de una forma local en lugar de sistémica, por ejemplo, en una formulación en depósito o de liberación sostenida.

Se hallan formulaciones adecuadas para su uso en la presente invención en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden fabricar de una forma que es conocida por los expertos en la técnica,

es decir, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulación, atrapamiento o procesos de liofilización.

5 En una realización preferida, la forma cristalina de la presente invención se prepara para su administración en una formulación de liberación sostenida, liberación controlada, liberación prolongada, liberación temporizada o liberación retardada, por ejemplo, en matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Diversos tipos de materiales de liberación sostenida han quedado establecidos y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las formulaciones de liberación prolongada actuales incluyen comprimidos recubiertos con película, sistemas multiparticulados o de microgránulos, tecnologías de matriz que usan materiales hidrófilos o lipófilos y comprimidos a base de cera con excipientes de formación de poros (véase, por ejemplo, Huang, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:79 (2003); Pearnchob, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:925 (2003); Maggi, et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 55:99 (2003); Khanvilkar, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 228:601 (2002); y Schmidt, et al., *Int. J. Pharm.* 216:9 (2001)). Los sistemas de administración de liberación sostenida pueden, dependiendo de su diseño, liberar los compuestos con el transcurso de horas o días, por ejemplo, durante 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas o más. Normalmente, las formulaciones de liberación sostenida se pueden preparar usando polímeros de origen natural o sintéticos, por ejemplo, vinil pirrolidonas poliméricas, tales como polivinil pirrolidona (PVP); polímeros hidrófilos de carboxivinilo; hidrocoloides hidrófobos y/o hidrófilos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; y carboxipolimetileno.

20 Las formulaciones de liberación sostenida o prolongada también se pueden preparar usando ingredientes naturales, tales como minerales, incluyendo dióxido de titanio, dióxido de silicio, óxido de cinc y arcilla (véase, Patente de Estados Unidos 6.638.521). Las formulaciones de liberación prolongada a modo de ejemplo que se pueden usar en la administración de un compuesto de la presente invención incluyen las que se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 6.635.680; 6.624.200; 6.613.361; 6.613.358, 6.596.308; 6.589.563; 6.562.375; 6.548.084; 25 6.541.020; 6.537.579; 6.528.080 y 6.524.621. Las formulaciones de liberación controlada de particular interés incluyen las que se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 6.607.751; 6.599.529; 6.569.463; 6.565.883; 6.482.440; 6.403.597; 6.319.919; 6.150.354; 6.080.736; 5.672.356; 5.472.704; 5.445.829; 5.312.817 y 5.296.483. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente otras formulaciones de liberación sostenida aplicables.

30 Para administración oral, la forma cristalina de la presente invención se puede formular fácilmente al combinarse con excipientes farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos en la técnica. Tales excipientes posibilitan que los compuestos se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipófilas e hidrófilas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones y similares, para su ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener al mezclar los compuestos con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa 40 sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como una polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las 45 cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha 50 administración.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de 55 disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los recubrimientos de los comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar combinaciones distintas de dosis de compuesto activo.

Las formas cristalinas descritas en el presente documento se pueden formular también para su administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Para la inyección, el compuesto se puede formular en preparaciones al disolver, suspender o emulsionar el mismo en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y, si se desea, con aditivos convencionales, tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. En algunas realizaciones, las formas cristalinas de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente, en 65 tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Las formulaciones para su inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en

ampollas o contenedores multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas para su administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones de inyección oleosa adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la
- 10 viscosidad de la emulsión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Como alternativa, el principio activo se puede encontrar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.
- 15 La administración sistémica también puede ser por medios transmucosa o transdérmica. Para administración transmucosa o transdérmica, se usan en la formulación agentes penetrantes adecuados para la barrera que va a permearse. Para la administración tópica, los agentes se formulan en pomadas, cremas, salvas, polvos y geles. En una realización, el agente de administración transdérmica puede ser DMSO. Los sistemas de administración transdérmica pueden incluir, por ejemplo, parches. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación
- 20 agentes penetrantes adecuados para la barrera que va a permearse. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica. Las formulaciones de administración transdérmica a modo de ejemplo que pueden hallar uso en la presente invención incluyen las que se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 6.589.549; 6.544.548; 6.517.864; 6.512.010; 6.465.006; 6.379.696; 6.312.717 y 6.310.177.
- 25 Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar, formuladas de una forma convencional.

Además de las formulaciones descritas previamente, una forma cristalina de la presente invención también se puede formular como una preparación en depósito. Dichas formulaciones de larga duración pueden administrarse mediante

30 implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos adecuados o hidrófobos (por ejemplo en forma de una emulsión en aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, una sal muy poco soluble.

- 35 Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida o de gel. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

- 40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en donde los principios activos están contenidos en una cantidad terapéuticamente eficaz. La presente invención también contempla composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas de la invención en mezcla con una cantidad eficaz de otros agentes terapéuticos como componentes de combinación, particularmente los usados para tratar enfermedades y afecciones que se pueden ver afectadas por la inhibición de SGLT, tales como agentes anti-diabéticos, agentes reductores/moduladores de lípidos, agentes para tratar complicaciones diabéticas,
- 45 agentes anti-obesidad, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-hiperuricémicos y agentes para tratar la insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis o trastornos relacionados. Una cantidad eficaz del compuesto y/o componente de combinación será, por supuesto, dependiente del sujeto que se esté tratando, la gravedad de la dolencia y la forma de administración. La determinación de una cantidad eficaz se encuentra claramente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente
- 50 documento. En general, una cantidad eficaz o efectiva de un compuesto se determina al administrar en primer lugar una dosis baja o una cantidad pequeña, y entonces aumentar en incrementos la dosis o dosificaciones administradas hasta que se observa un efecto terapéutico deseado en el sujeto tratado, sin efectos secundarios tóxicos o con efectos secundarios tóxicos mínimos. Los métodos aplicables para determinar una dosis y programación de dosificación apropiadas para su administración de la presente invención se describen, por ejemplo,
- 55 en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman, 11ª Ed., Brunton, Lazo y Parker, Eds., McGraw-Hill (2006), y en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003).

V. Métodos de uso

- 60 Se proporcionan formas cristalinas de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad. En una realización, la presente invención proporciona formas cristalinas del compuesto de la presente invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección afectada por la inhibición de SGLT2, incluyendo el método
- 65 administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende una forma cristalina del compuesto de la presente invención. Las enfermedades afectadas por la inhibición de

SGLT2 incluyen, pero sin limitación, diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía, úlceras, micro- y macroangiopatías, gota y enfermedad del pie diabético), resistencia a la insulina, síndrome metabólico (Síndrome X), hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis, cáncer y enfermedades relacionadas, que comprende administrar una cantidad eficaz de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, a un sujeto que lo necesite. En otra realización, el compuesto cristalino puede usarse para la preparación de un medicamento para tratar la diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis, cáncer y enfermedades relacionadas. En otras realizaciones, el compuesto cristalino es para su uso en un método para tratar la diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis, y cáncer.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende una forma cristalina del compuesto de la presente invención para su uso en un método para tratar la diabetes, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición. La diabetes puede ser cualquier forma adecuada de diabetes, incluyendo, pero sin limitación, diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, y complicaciones diabéticas. En algunas realizaciones, la diabetes es diabetes mellitus de tipo 1. En algunas otras realizaciones, la diabetes es diabetes mellitus de tipo 2.

También se contempla el uso de las formas cristalinas de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, junto con otros agentes terapéuticos, particularmente los usados para tratar las enfermedades y afecciones anteriormente mencionadas, tales como agentes antidiabéticos, agentes reductores/moduladores de lípidos, agentes para tratar complicaciones diabéticas, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antihiperuricémicos y agentes para tratar la insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis o trastornos relacionados. Los expertos en la técnica apreciarán que otros agentes terapéuticos analizados posteriormente pueden tener múltiples usos terapéuticos y no se debería interpretar que la mención de un agente en una categoría particular limite en modo alguno su utilidad en una terapia de combinación con los compuestos de la presente invención.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso junto con formas cristalinas de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol de la presente invención incluyen insulina y miméticos de insulina, sulfonilureas (tales como acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, gliburida, gliclopiramida, tolazamida, tolcliamida, tolbutamida y similares), potenciadores de la secreción de la insulina (tales como JTT-608, glibuzol y similares), biguanidas (tales como metformina, buformina, fenformina y similares), combinaciones de sulfonilurea/biguanida (tales como gliburida/metformina y similares), meglitinidas (tales como repaglinida, nateglinida, mitiglinida y similares), tiazolidinadonas (tales como rosiglitazona, pioglitazona, isaglitazona, netoglitazona, rivoglitazona, balaglitazona, darglitazona, CLX-0921 y similares), combinaciones de tiazolidinadiona/biguanida (tales como pioglitazona/metformina y similares), oxadiazolidinedionas (tales como YM440 y similares), agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR)-gamma (tales como farglitazar, metaglidásén, MBX-2044, GI 262570, GW1929, GW7845 y similares), agonistas dobles de PPAR-alfa/gamma (tales como muraglitazar, naveglitazar, tesaglitazar, peliglitazar, JTT-501, GW-409544, GW-501516 y similares), pan agonistas de PPAR-alfa/gamma/delta (tales como PLX204, GlaxoSmithKline 625019, GlaxoSmithKline 677954 y similares), agonistas del receptor retinoide-x (RXR) (tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, bexaroteno y similares), inhibidores de alfa-glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y similares), estimulantes del receptor de insulina tirosina quinasa (tales como TER-17411, L-783281, KRX-613 y similares), inhibidores de la tripeptidil peptidasa II (tales como UCL-1397 y similares), inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (tales como sitagliptina, vildagliptina, denagliptina, saxagliptina, alogliptina, NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE 99901, TS-021, TSL-225, GRC8200, compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 6.869.947; 6.727.261; 6.710.040; 6.432.969; 6.172.081; 6.011.155, y similares), activadores de glucocinasa (tal como ARRY-403, piragliatina (RO4389620), RO0281675, MK-0941, TTP355, GKA50, GKA60, GKM-001, PSN010, PSN-GK1, compuestos descritos en Sarabu, R., et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, Vol. 21, N.º 1, 2011, págs. 13-33, y similares), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (tales como KR61639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, OC-86839, PNU-177496, compuestos descritos en Vats, R. K., et al., Current Science, Vol. 88, n.º 2, 25 de enero de 2005, págs. 241-249, y similares), inhibidores de la glicógeno fosforilasa (tales como NN-4201, CP-368296 y similares), inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa (tales como CS-917, MB05032 y similares), inhibidores de la piruvato deshidrogenasa (tales como AZD-7545 y similares), derivados de imidazolina (tales como BL11282 y similares), inhibidores de la gluconeogénesis hepática (tales como FR-225659 y similares), D-quirroinositol, inhibidores de glicógeno sintasa cinasa-3 (tales como compuestos descritos en Vats, R. K., et al., Current Science, Vol. 88, n.º 2, 25 de enero de 2005, págs. 241-249, y similares), inhibidores de deshidrogenasa 11 beta-hidroxiesteroide de tipo 1 (tal como carbenoxolona, INCB13739 y similares), antagonistas del receptor de glucagón (tales como BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 y similares), péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1), agonistas del receptor de GLP-1 (tales como exenatida, liraglutida, CJC-1131, AVE-0100, AZM-134, LY-315902, GlaxoSmithKline 716155 y similares), amilina, análogos y agonistas de amilina (tales como pramlintida y similares),

inhibidores de la proteína de unión a ácido graso (aP2) (tales como compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 6.984.645; 6.919.323; 6.670.380; 6.649.622; 6.548.529, y similares), agonistas del receptor beta-3 adrenérgico (tales como solabegrón, CL-316243, L-771047, FR-149175 y similares), y otros potenciadores de la sensibilidad a la insulina (tales como reglixano, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 y similares).

Los ejemplos de agentes para tratar complicaciones diabéticas adecuados para su uso junto con el compuesto cristalino de la presente invención incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (tales como epalrestat, imirestat, tolrestat, minalrestat, ponarestat, zopolrestat, fidarestat, ascorbil gamolenato, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, risarestat, zenarestat, metosorbinilo, AL-1567, M-16209, TAT, AD-5467, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-81 1, lindolrestat, sorbinilo y similares), inhibidores de la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) (tales como piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, pimagedina y similares), descomponedores de AGE (tales como ALT-711 y similares), sulodexida, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, factor de crecimiento I de tipo insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, análogos del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, uridina, inhibidores de la proteína quinasa C (tales como ruboxistaurina, midostaurina y similares), antagonistas de los canales de sodio (tales como mexiletina, oxcarbazepina y similares), inhibidores del factor nuclear kappaB (NF-kappaB) (tales como dexlipotam y similares), inhibidores de peroxidasa lipídica (tales como tirilazad mesilato y similares), inhibidores de la dipeptidasa ácida alfa enlazada N-acetilada (tales como GPI-5232, GPI-5693 y similares), y derivados de carnitina (tales como carnitina, levacecamina, levocarnitina, ST-261 y similares).

Los ejemplos de agentes antihiperuricémicos adecuados para su uso junto con el compuesto cristalino de la presente invención incluyen inhibidores de la síntesis del ácido úrico (tales como alopurinol, oxipurinol y similares), agentes uricosúricos (tales como probenecid, sulfipirazona, benzbromarona y similares) y alcalinizadores de la orina (tales como hidrogenocarbonato sódico, citrato de potasio, citrato de sodio y similares).

Los ejemplos de agentes reductores/moduladores de lípidos adecuados para su uso junto con el compuesto cristalino de la presente invención incluyen inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (tales como acitemato, atorvastatina, bervastatina, carvastatina, cerivastatina, colestolona, crivastatina, dalvastatina, fluvastatina, glenvastatina, lovastatina, mevastatina, nisvastatina, pitavastatina, pravastatina, ritonavir, rosuvastatina, saquinavir, simvastatina, visastatina, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMY-21950, compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 5.753.675; 5.691.322; 5.506.219; 4.686.237; 4.647.576; 4.613.610; 4.499.289, y similares), derivados de ácido fíbrico (tales como gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, etofibrato, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, AHL-157 y similares), agonistas de PPAR-alfa (tales como GlaxoSmithKline 590735 y similares), agonistas de PPAR-delta (tales como GlaxoSmithKline 501516 y similares), inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (tales como avasimibe, eflucimibe, eldacimibe, lecimibida, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, C1-1011, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-C8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-17E, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 y similares), probucol, agonistas del receptor de la hormona tiroidea (tales como liotironina, levotiroxina, KB-2611, GC-1 y similares), inhibidores de la absorción de colesterol (tales como ezetimibe, SCH48461 y similares), inhibidores de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (tales como rilapladi, darapladi y similares), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (tales como CP-346086, BMS-201038, compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 5.595.872; 5.739.135; 5.712.279; 5.760.246; 5.827.875; 5.885.983; 5.962.440; 6.197.798; 6.617.325; 6.821.967; 6.878.707, y similares), activadores del receptor de lipoproteína de baja densidad (tales como LY295427, MD-700 y similares), inhibidores de la lipoxigenasa (tales como compuestos descritos en los documentos WO 97/12615, WO 97/12613, WO 96/38144 y similares), inhibidores de la carnitina palmitoil-transferasa (tales como etomoxir y similares), inhibidores de la escualeno sintasa (tales como YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 5.712.396; 4.924.024; 4.871.721, y similares), derivados de ácido nicotínico (tales como acipimox, ácido nicotínico, ricotinamida, nicomol, niceritrol, nicorandilo y similares), secuestrantes de ácidos biliares (tales como colestipol, colestiramina, colestilan, colesevelam, GT-102-279 y similares), inhibidores del cotransportador de sodio/ácido biliar (tales como 264W94, S-8921, SD-5613 y similares), e inhibidores de proteínas de transferencia de éster de colesterol (tales como torcetrapib, JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 y similares).

Los ejemplos de agentes anti-obesidad adecuados para su uso junto con el compuesto cristalino de la presente invención incluyen inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (tales como sibutramina, milnacipran, mirtazapina, venlafaxina, duloxetine, desvenlafaxina y similares), inhibidores de la recaptación de la norepinefrina-dopamina (tales como radafaxina, bupropión, aminaptina y similares), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina-dopamina (tal como tesofensina y similares), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y similares), inhibidores selectivos de la recaptación de la norepinefrina (tales como reboxetina, atomoxetina y similares), estimulantes de la liberación de la norepinefrina (tales como rolipram, YM-992 y similares), anorexígenos (tales como anfetamina,

metanfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fenilpropanolamina y similares), agonistas de la dopamina (tales como ER-230, doprexina, mesilato de bromocriptina y similares), antagonistas de la H₃-histamina (tales como impentamina, tioperamida, ciproxifan, clobenpropit, GT-2331, GT-2394, A-331440, y similares), agonistas del receptor 5-HT_{2c} (tales como 1-(m-clorofenil)piperazina (m-CPP), mirtazapina, APD-356 (lorcaserina), SCA-136 (vabicaserina), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, MK-212, BVT,933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 y similares (véase, por ejemplo, Nilsson B M, J. Med. Chem. 2006, 49:4023-4034)), agonistas del receptor beta-3 adrenérgico (tales como L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 y similares), agonistas de la colecistoquinina (tales como SR-146131, SSR-125180, BP-3,200, A-71623, A-71378, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, GW-5823, y similares), combinaciones de antidepresivos/inhibidores de acetilcolinesterasa (tales como venlafaxina/rivastigmina, sertralina/galantamina y similares), inhibidores de lipasa (tales como orlistat, ATL-962 y similares), agentes anti-epilépticos (tales como topiramato, zonisamida y similares), leptina, análogos de leptina y agonistas del receptor de leptina (tales como LY-355101 y similares), antagonistas y moduladores del receptor de neuropéptido Y (NPY) (tales como SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 y similares), factor neurotrófico ciliar (tal como Axokine y similares), agonistas del receptor beta de la hormona tiroidea (tales como KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 y similares), antagonistas del receptor canabinoide CB1 (tales como rimonabant, SR147778, SLV 319 y similares (véase, por ejemplo, Antel J y col., J. Med. Chem. 2006, 49:4008-4016)), antagonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina (tales como GlaxoSmithKline 803430X, GlaxoSmithKline 856464, SNAP-7941, T-226296 y similares (véase, por ejemplo, Handlon AL y Zhou H, J. Med. Chem. 2006, 49:4017-4022)), agonistas del receptor de melanocortin-4 (incluyendo PT-15, Ro27-3225, THIQ, NBI 55886, NBI 56297, NBI 56453, NBI 58702, NBI 58704, MB243 y similares (véase, por ejemplo, Nargund RP et al., J. Med. Chem. 2006, 49:4035-4043)), antagonistas selectivos del receptor muscarínico M₁ (tales como telenzepina, pirenzepina y similares), antagonistas del receptor opioide (tales como naltrexona, metilnaltrexona, nalmeveno, naloxona, alvimopan, norbinaltorfimina, nalorfina y similares), y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de agentes antihipertensores y agentes para tratar la insuficiencia cardiaca crónica, aterosclerosis o enfermedades relacionadas adecuadas para su uso junto con el compuesto cristalino de la presente invención incluyen bimoclolmol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (tales como captoprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, perindoprilo, quinaprilo, ramiprilo y similares), inhibidores de la endopeptidasa neutra (tales como tiorfán, omapatrilat, MDL-100240, fasidotrilo, sampatrilat, GW-660511, mixanprilo, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotrilo y similares), antagonistas del receptor de angiotensina II (tales como candesartán cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, telmisartán, valsartán, tasosartán, enoltasosartán y similares), inhibidores de la enzima convertidora endotelina (tales como CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-19712 y similares), antagonistas del receptor de endotelina (tales como tracler, sitaxsentán, ambrisentán, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, BMS-193884, darusentán, TBC-3711, bosentán, tezosentán, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentán, BMS-207940 y similares), agentes diuréticos (tales como hidroclorotiazida, bendroflumetiazida, triclormetiazida, indapamida, metolazona, furosemida, bumetanida, torsemida, clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, hidroflumetiazida, tripamida, mefrusida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, meticloziazida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, meticrane, canrenoato de potasio, espironolactona, triamtereno, aminofilina, cicletanina, LLU-alfa, PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, conivaptan y similares), antagonistas de los canales de calcio (tales como amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipeno, nimodipina, verapamilo, S-verapamilo, aranidipina, efonidipina, barnidipina, benidipina, manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, pranidipina, lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, vatanidipina, lemidipina, diltiazem, clentiazem, fasudilo, bepridilo, gallopamilo y similares), agentes antihipertensores vasodilatadores (tales como indapamida, todralazina, hidralazina, cadralazina, budralazina y similares), beta bloqueantes (tales como acebutolol, bisoprolol, esmolol, propanolol, atenolol, labetalol, carvedilol, metoprolol y similares), agentes bloqueantes simpáticos (tales como amosulalol, terazosina, bunazosina, prazosina, doxazosina, propranolol, atenolol, metoprolol, carvedilol, nipradilol, celiprolol, nebivolol, betaxolol, pindolol, tertatolol, bevantolol, timolol, carteolol, bisoprolol, bopindolol, nipradilol, penbutolol, acebutolol, tilisolol, nadolol, urapidilo, indoramina y similares), agonistas del adrenoceptor alfa-2 (tales como clonidina, metildopa, CHF-1035, guanabenz acetato, guanfacina, moxonidina, lofexidina, talipexol y similares), agentes antihipertensores de acción central (tales como reserpina y similares), inhibidores de la agregación de trombocitos (tales como warfarina, dicumarol, fenprocoumon, acenocoumarol, anisindiona, fenindiona, ximelagatran y similares), y agentes antiplaquetarios (tales como aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato etilo, sarpogrelato, dilazep, rapidilo, beraprost y similares).

Además, en otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende cantidades eficaces de una forma cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol, y al menos un miembro seleccionado del grupo de agentes terapéuticos

enumerados anteriormente como componentes de combinación, en un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 El compuesto cristalino de la presente invención también es útil para métodos de tratamiento de trastornos de la glucosa. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para disminuir la glucosa en sangre en un sujeto que lo necesite, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende una forma cristalina del compuesto de la presente invención. En otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método de reducción de los niveles en plasma de hemoglobina glicada (HbA1c) en un sujeto que lo necesite, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende una forma cristalina del compuesto de la presente invención. En otras realizaciones adicionales, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para aumentar la excreción de glucosa en la orina de un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende una forma cristalina del compuesto de la presente invención.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar profilácticamente para evitar o retardar la aparición o progresión de una enfermedad o afección (tal como hiperglucemia), o terapéuticamente para lograr un efecto deseado (tal como un nivel deseado de glucosa en suero) durante un periodo de tiempo sostenido.

20 La forma cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol puede administrarse a un sujeto, por ejemplo, un paciente humano, un animal doméstico tal como un gato o un perro, independientemente o junto con un componente de combinación, en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos, o en forma de una composición farmacéutica en donde los compuestos y/o componentes de combinación se mezclan con vehículos o excipiente o excipientes adecuados en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por consiguiente, la forma cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol, y un agente activo adicional a combinar con la misma, se puede encontrar presente en una formulación individual, por ejemplo una cápsula o comprimido, o en dos formulaciones separadas, que pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo, en la forma de un kit que comprende números seleccionados de dosis de cada agente.

30 La dosificación apropiada del compuesto variará de acuerdo con la vía de administración y la formulación elegidas de la composición, entre otros factores, tales como la respuesta del paciente. La dosificación se puede aumentar o disminuir con el paso del tiempo, según requiera un paciente individual. Inicialmente se puede dar a un paciente una dosis baja, que se aumenta entonces hasta una dosificación eficaz tolerable por el paciente. Normalmente, una dosificación útil para los adultos puede ser de 1 a 2000 mg, preferiblemente de 1 a 200 mg, cuando se administra por vía oral, y de 0,1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg, cuando se administra por vía intravenosa, administrada en cada caso de 1 a 4 veces por día. Cuando un compuesto de la invención se administra junto con otro agente terapéutico, una dosificación útil del componente de combinación puede ser de un 20 % a un 100 % de la dosis normalmente recomendada.

40 la cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar unos niveles en plasma de los compuestos activos que sean suficientes para mantener un efecto terapéutico. Preferiblemente, los niveles en suero terapéuticamente eficaces se lograrán al administrar dosis diarias individuales, pero en la invención se incluyen programaciones de dosis diarias múltiples eficaces. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma. Un experto en la técnica será capaz de optimizar las dosificaciones locales terapéuticamente eficaces sin experimentación innecesaria.

VI. Ejemplos

50 Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados.

55 Los nombres de compuestos mostrados en los siguientes ejemplos se obtuvieron de las estructuras mostradas usando el algoritmo CambridgeSoft Struct=Name como se implementa en la versión 10.0 de ChemDraw Ultra. Salvo que se indique de otro modo, las estructuras de compuestos sintetizados en los ejemplos posteriores se confirmaron usando los siguientes procedimientos:

60 (1) Los espectros de masas de cromatografía de gases con ionización por electronebulización (MS ESI) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Agilent 5973N equipado con un cromatógrafo de gases Agilent 6890 con una columna HP-5 MS (recubrimiento de 0,25 µm; 30 m x 0,25 mm). La fuente de iones se mantuvo a 230 °C y los espectros se exploraron de 25-500 amu a 3,09 s por exploración.

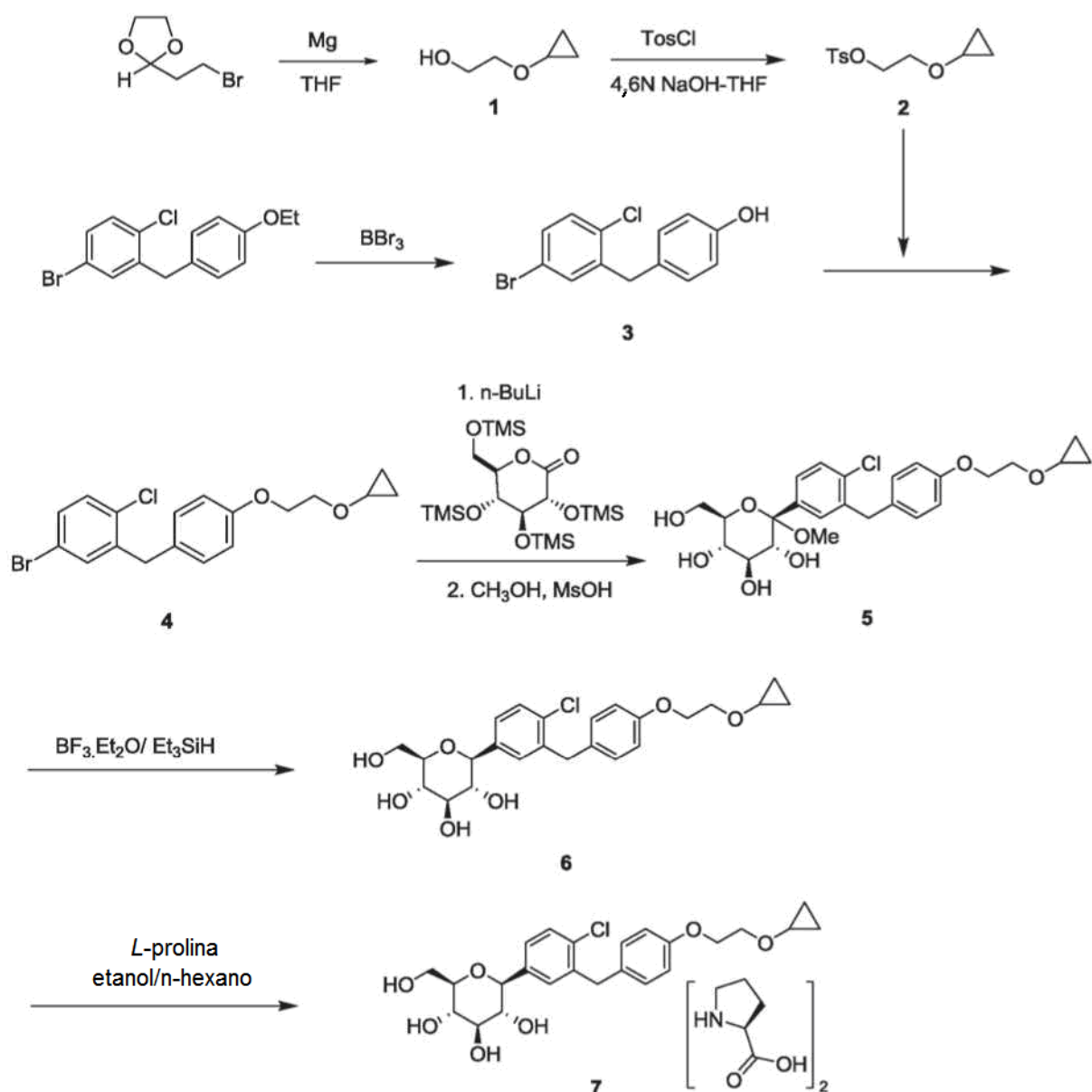
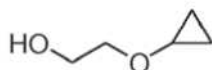
65 (2) Los espectros de masas de cromatografía líquida de alta presión (LC-MS) se obtuvieron usando un aparato Finnigan Surveyor HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm, una columna XB-C18 (4,6 x 50 mm, 5 µm), y un espectrómetro de masas de trampa de iones Finnigan

LCQ con ionización por electronebulización. Los espectros se exploraron de 80 a 2000 amu usando un tiempo de iones variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los eluyentes fueron B: acetonitrilo y D: agua. La elución en gradiente de un 10 % a un 90 % de B en 8 min a un caudal de 1,0 ml/min se usa con una retención final a un 90 % de B de 7 min. El tiempo de ejecución total es de 15 min.

5 (3) La espectroscopía de RMN unidimensional rutinaria se realizó en espectrómetros Varian Mercury-Plus de 400 MHz o de 300 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos de Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd. y se transfirieron a tubos de RMN de ID de 5 mm. Los espectros se adquirieron a 10 293 K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm y se referenciaron a las señales de disolvente apropiadas, tales como 2,49 ppm para DMSO-*d*₆, 1,93 ppm para CD₃CN, 3,30 ppm para CD₃OD, 5,32 ppm para CD₂Cl₂ y 7,26 ppm para CDCl₃ para los espectros de ¹H.

15 Cuando se usan las siguientes abreviaturas y acrónimos por la totalidad de la divulgación, estos tienen los siguientes significados: ACN, acetonitrilo; Ac₂O, anhídrido acético; AcOEt, acetato de etilo; AcOH, ácido acético; AlBr₃, bromuro de aluminio; AlCl₃, cloruro de aluminio; BBr₃, tribromuro de boro; BF₃·Et₂O, eterato trifluoruro de boro; *n*-BuLi, *n*-butil litio; *s*-BuLi, *s*-butil litio; *t*-BuLi, *t*-butil litio; *t*-BuOK, terc-butóxido de potasio; CaCl₂, cloruro de calcio; calc., calculado; CD₃OD, metanol-*d*₄; CDCl₃, cloroformo-*d*; CF₃SO₃H, ácido trifluorometanosulfónico; CH₂Cl₂, cloruro de metileno; CH₂I₂, yoduro de metileno; CH₃CN, acetonitrilo; (COCl)₂, cloruro de oxalilo; DAST, trifluoruro de (dietilamino)azufre; DCM, diclorometano; DIAD, azodicarboxilato de diisopropilo; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DMEM, medio Eagle modificado de Dulbecco; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DMF, peryodinano de Dess-Martin; DMSO, dimetilsulfóxido; 20 AE, acetato de etilo; equiv. equivalentes; ESI, ionización por electronebulización; Et, etilo; Et₃SiH, trietilsilano; EtOAc, acetato de etilo; EtOH, etanol; FBS, suero fetal bovino; h, hora; H₂, gas hidrógeno; H₂SO₄, ácido sulfúrico; Hepes, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico; ¹H RMN, resonancia magnética nuclear de protones; HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento; IPA, alcohol isopropílico (2-propanol); IPC, Control en proceso; K₂CO₃, 25 carbonato potásico; K₂CrO₇, dicromato de potasio; KOH, hidróxido potásico; LC-ESI-MS, cromatografía líquida - ionización por electronebulización - espectrometría de masas; LC-MS, cromatografía líquida - espectroscopía de masas; Me, metilo; MeOH, metanol; MeSO₃H, ácido metanosulfónico; Mg, magnesio; MgCl₂, cloruro de magnesio; min, minuto; MS, espectroscopía de masas; MsOH, ácido metanosulfónico; NaH, hidruro sódico; NaHCO₃, bicarbonato sódico; NaOAc, acetato sódico; NaOH, hidróxido sódico; Na₂SO₄, sulfato sódico; NH₄Cl, cloruro de amonio; Pd/C, paladio sobre carbono; PE, éter de petróleo; Ph, fenilo; POCl₃, oxiclورو de fósforo; PPh₃, 30 trifenilfosfina; F_r, factor de retención; *t*_a, temperatura ambiente; SOCl₂, cloruro de tionilo; TBAI, yoduro de tetrabutilamonio; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TLC, cromatografía de capa fina; TMS, trimetilsililo; Tris, trishidroximetilaminometano (or 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol).

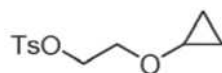
35 **Ejemplo 1. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi) bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, complejo bis(L-prolina)**

**Ejemplo 1A****5 Preparación de 2-ciclopropoxietanol (1)**

A una suspensión de polvo de Mg (86,7 g, 3,6 mol) and yodo (cat.) en THF anhidro (0,7 l) se le añadió lentamente 1,2-dibromoetano (460 g, 2,4 mol) en THF anhidro (2 l) lentamente a una velocidad para mantener la temperatura interna entre 40-55 °C. Después de la adición, se añadió gota a gota una solución de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (100 g, 0,56 mol) en THF anhidro (750 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a 40-55 °C durante 16 h y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el producto del título (27 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 1B**Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-ciclopropoxietilo (2)**

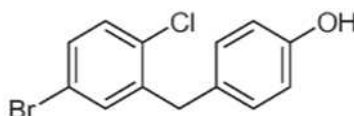
20



A una solución agitada de hidróxido sódico (32 g, 0,8 mol) en agua (180 ml) y THF (180 ml) se le añadió el Ejemplo 1A (27 g, 0,26 mol) de -5 a 0 °C. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (52 g, 0,27 mol) en THF (360 ml). La mezcla de reacción se mantuvo de -5 a 0 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (53,3 g). Se usó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 1C

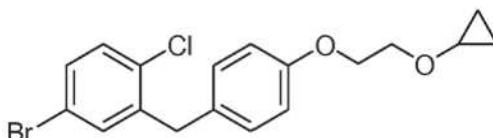
Preparación de 4-(5-bromo-2-clorobencil)fenol (3)



A una solución agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxibencil)benzoceno (747 g, 2,31 mol) en diclorometano se le añadió tribromuro de boro (1,15 kg, 4,62 mol) lentamente a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó elevar a temperatura ambiente. Cuando la reacción estaba completa según se midió por TLC, la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se recristalizó en éter de petróleo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (460 g, rendimiento del 68%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,23~7,29 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,00 (s, 2H).

Ejemplo 1D

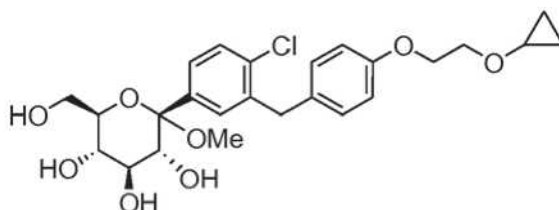
Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)benzoceno (4)



Una mezcla del Ejemplo 1C (56,7 g, 210 mmol) y Cs₂CO₃ (135 g, 420 mmol) en DMF (350 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió el Ejemplo 1B (53,3 g, 210 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con agua (3 l) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo (10:1) para dar el compuesto del título en forma de un líquido (51 g, rendimiento del 64%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,22~7,29 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 0,62-0,66 (m, 2H), 0,49-0,52(m, 2H).

Ejemplo 1E

Preparación de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi) bencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol (5)

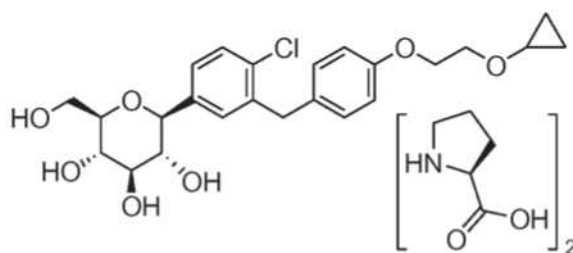


A una solución agitada del Ejemplo 1D (213 g) en THF anhidro/tolueno (1:2 (v/v), 1,7 l) en una atmósfera de argón se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M hexano, 245,9 ml) a -60 ± 5 °C. La mezcla se agitó durante 30 min antes de transferirse a una solución agitada de 2,3,4,6-tetra-*O*-trimetilsilil-β-D-glucolactone (310,5 g) en tolueno (1,6 l) a -60 ± 5 °C. La mezcla de reacción se agitó continuamente a -60 ± 5 °C durante 1 h antes de la inactivación con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado (1,5 l). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente

y se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó y la capa de agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (450 ml) y se añadió ácido metanosulfónico (9,2 ml) a 0 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (50 g) en agua (500 ml) y se añadió más cantidad de agua (900 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se usaron directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1F

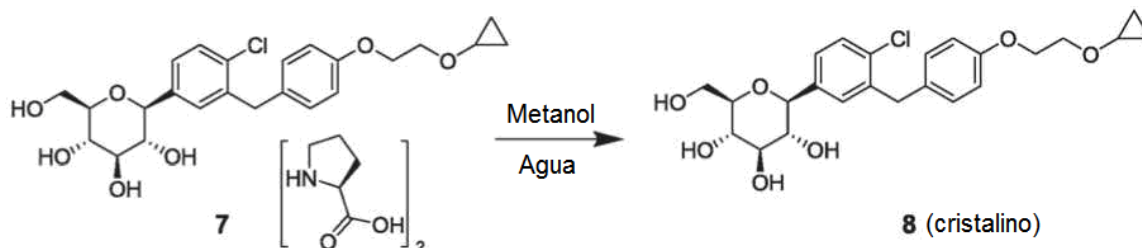
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi) bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, complejo bis(L-prolina) (7)



A una solución agitada del Ejemplo 1E en CH₂Cl₂/CH₃CN (650 ml:650 ml) a -5 °C se le añadió trietilsilano (28,2 ml, 563 mmol) y seguido de BF₃·Et₂O (52,3 ml, 418,9 mmol). La reacción se agitó durante 16 h mientras la temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado a pH 8,0. Los volátiles orgánicos se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (2,25 l) y agua (2,25 l). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto 6 (230 g, pureza del 82,3%). Este producto y L-prolina (113,7 g) en EtOH/H₂O (15:1 v/v, 2,09 l) se agitaron a 80 °C durante 1 h cuando se convirtió en una solución transparente. Se añadió gota a gota hexano (3,0 l) en la solución caliente anterior durante 50 min, manteniéndose la temperatura a aproximadamente 60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con EtOH/ H₂O (15:1 (v/v), 2 x 300 ml), hexano (2 x 900 ml), y se secó a 45 °C al vacío durante 10 h para dar el compuesto del título puro 7 en forma de un sólido de color blanco (209 g). Pureza (HPLC) del 99,2% (UV). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,25~7,34 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03-4,11 (m, 5H), 3,96-4,00 (m, 2H), 3,83-3,90 (m, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 6H), 3,21-3,30 (m, 3H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 4H), 0,56-0,57 (m, 2H), 0,52-0,53 (m, 2H).

Ejemplo 2. Preparación directa del compuesto cristalino 8 a partir del Complejo 7

Este ejemplo ilustra la preparación de una forma cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi) bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol.



En un matraz de 4 bocas de 5,0 l equipado con un agitador mecánico se añadieron el co-cristal de partida (150,0 g) y metanol (300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente con agitación mecánica (agitador de anclaje, 2 palas, 9 cm) hasta que se formó una solución/suspensión turbia, a la que se le añadió gota a gota agua destilada (1500 ml) a una velocidad de ~12,5 ml/min. A medida que la mezcla se calentó desde la exotermia de la adición de agua a metanol, la mezcla se volvió transparente después de añadir aproximadamente de 1/5 a 1/3 del agua. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó continuamente a 80 rpm durante 5 h más. La mezcla de reacción se filtró sobre un papel de filtro de velocidad media y la torta de filtro se lavó con agua destilada (450 ml y después 300 ml) y se secó al vacío usando una bomba de aceite (~6 mm de Hg) a 45 °C durante 48 horas para dar el producto diana en forma de un sólido cristalino de color blanco (94,2 g, rendimiento del 93,9%, pureza (HPLC): 99,3%).

Ejemplo 3. Preparación directa del compuesto cristalino 8 a partir del Complejo 7

Este ejemplo ilustra condiciones alternativas para preparar el (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol cristalino.

5

Procedimiento A:

Un matraz de 4 bocas de 250 ml se cargó con el complejo de partida (10,0 g) y metanol (33,5 ml). Después de calentar a reflujo durante 20 min con agitación mecánica, se formó una solución transparente. Se le añadió gota a gota lentamente agua (67,0 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente (25 °C) en un baño de aceite y se agitó durante 3 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró mediante papel de filtro y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó al vacío a 65 °C durante 8 h para dar un sólido cristalino de color blanco. Rendimiento: 6,0 g (89,6%)

15 Procedimiento B:

Un matraz de 4 bocas de 250 ml se cargó con el complejo de partida (10,0 g) y metanol (33,5 ml). Después de la agitación durante 20 min con agitación mecánica, los sólidos no se disolvieron por completo. Se añadió lentamente gota a gota agua (67,0 ml) durante 20 min. Al principio todos los sólidos restantes se disolvieron y después comenzaron a formarse nuevos cristales. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre papel de filtro y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó al vacío a 65 °C durante 8 h para dar un sólido cristalino de color blanco. Rendimiento: 6,0 g (89,6%).

Los procedimientos A y B se resumen en la tabla a continuación con otras condiciones para preparar el 8 cristalino directamente a partir del complejo 7.

25

Tabla 1. Tabla resumen de condiciones de cristalización

Complejo (g)	Metanol (ml)	Agua (ml)	Temp. (°C)	Rendimiento (%)
4,0	20,0	80,0	70	87,4
10,0	33,5	67,0	25	89,6
10,0	33,5	100,0	25	91,1
10,0	33,5	67,0	70	89,6

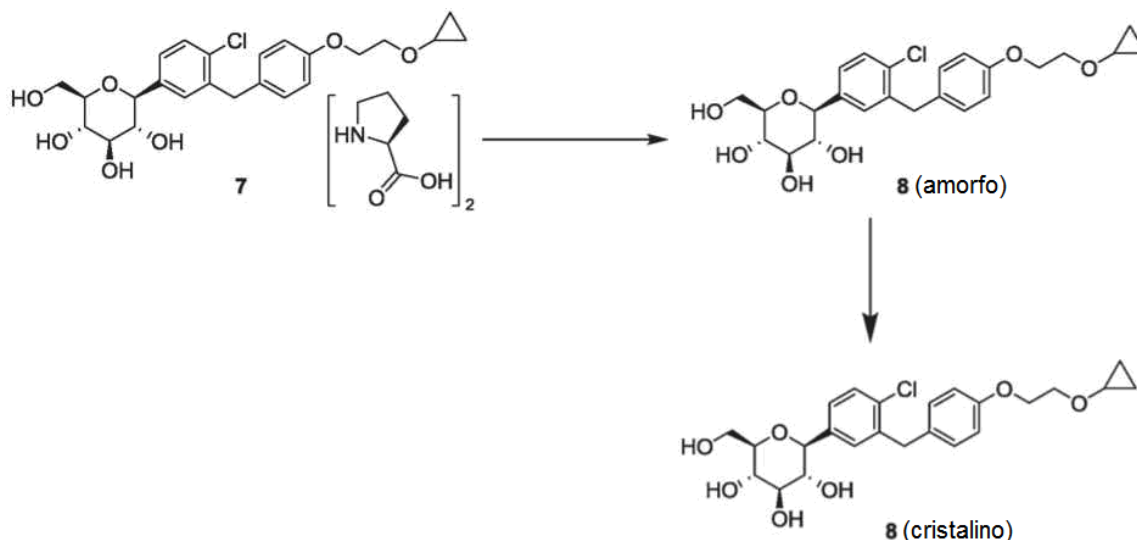
Ejemplo 4. Preparación directa del compuesto cristalino 8 a partir del Complejo 7

30

Este ejemplo ilustra la preparación de una forma cristalina de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol.

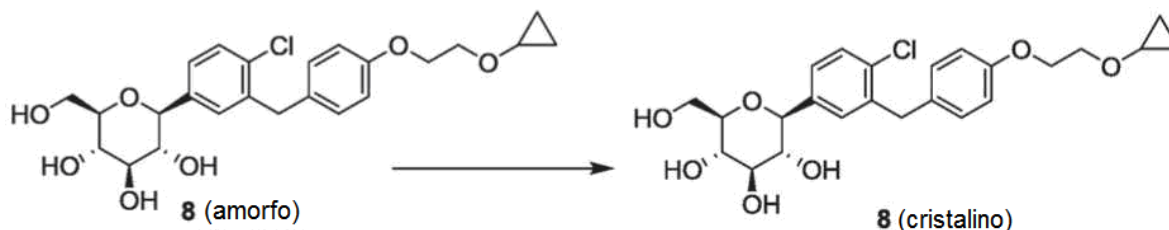
El compuesto 7 (14,0 kg) se disolvió en metanol (36,2 kg) y agua desionizada (DI) (11,2 kg) y después se filtró. Se añadió más cantidad de agua DI (41,3 kg) y después se añadieron cristales de siembra a 35 ± 5 °C para cristalizar el compuesto 8 de la solución. Se añadió más cantidad de agua DI (41,3 kg) para completar la precipitación. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos de producto se aclararon en el filtro con agua DI, se transfirieron a bandejas, y se secaron al vacío a ~65 °C para proporcionar 8,75 kg del compuesto 8.

40

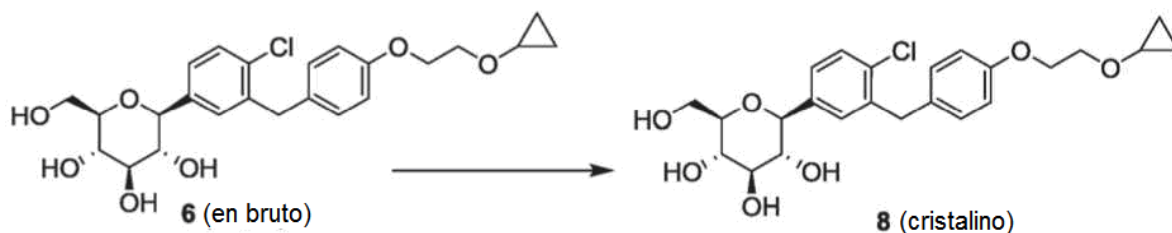
Ejemplo 5. Preparación indirecta del compuesto cristalino 8 a partir del Complejo 7

- 5 En un reactor revestido de vidrio de 200 l equipado con un agitador de paletas de doble nivel y un condensador de vidrio se añadieron secuencialmente el complejo 7 (7,33 kg), acetato de etilo (67,5 kg) y agua pura (74,0 kg). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 50 °C y la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (34,0 kg). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua pura (3 x 74,0 kg) (la prueba IPC mostró que los criterios de IPC para el residuo de L-prolina se cumplieron después de tres lavados con agua). La mezcla se concentró a 40 °C al vacío (~15 mmHg) durante 3 h hasta que el nivel del líquido cayó por debajo de la pala del agitador de nivel inferior. La mezcla (18 kg) se descargó y se transfirió a un evaporador rotatorio de 20 l. La mezcla se concentró al vacío (40 °C, ~5 mmHg) hasta un volumen mínimo. La cantidad traza restante de acetato de etilo se eliminó por destilación azeotrópica a 40 °C al vacío con metanol (10 kg). El residuo se secó al vacío de una bomba de aceite (~6 mmHg) a 40 °C durante 10 h para dar **8** en forma de un sólido de color blanco amorfo (4,67 kg, pureza (HPLC): 99,2%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

La recrystalización se realizó mediante las siguientes etapas. En un reactor revestido de vidrio de 100 l equipado con un agitador de palas de doble nivel y un condensador de vidrio se añadieron el **8** amorfo anterior (4,67 kg) y metanol (18,0 kg). La mezcla se calentó a reflujo a 70 °C durante 30 min hasta que se formó una solución transparente, a la que se le añadió agua pura (45,0 kg) durante 2 horas. Después de que se completara la adición (la temperatura de reacción estaba a 41 °C), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta húmeda se lavó con agua pura (2 x 15 kg) y se secó al vacío a 55~60 °C durante 12 horas para dar el producto diana en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (3,93 kg, rendimiento: 84% en dos etapas; pureza (HPLC): 99,7%).

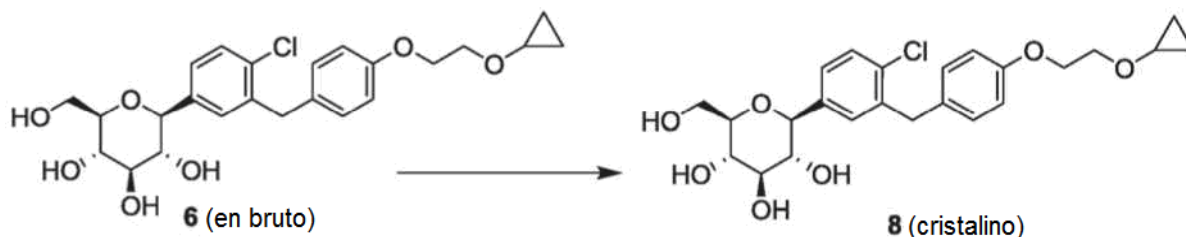
Ejemplo 6. Preparación directa del compuesto cristalino 8 a partir de 8 amorfo

- 30 Un matraz de 4 bocas de 5 l se cargó con **8** (amorfo), 116 g, y metanol (580 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C con agitación mecánica y la solución se volvió transparente. Se añadió gota a gota agua (2320 ml) a la solución de reacción a 40 ml/min a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó al vacío a 55 °C durante 12 horas, para proporcionar **8** cristalino de color blanco. El rendimiento es de 112,8 g (97,2%).

Ejemplo 7. Preparación directa del compuesto cristalino 8 a partir de 6 en bruto (con cristal de siembra)

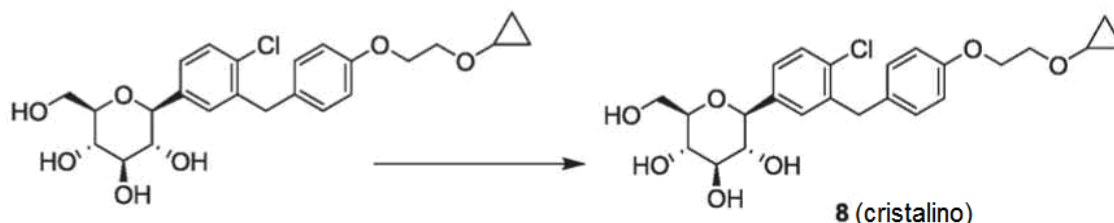
- 5 Este ejemplo ilustra la preparación de una forma cristalina de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol.

Un matraz de 4 bocas de 250 ml se cargó con **6** (12,0 g, Pureza HPLC: 88,3%) y metanol (48 ml). Después del calentamiento a reflujo durante 30 min con agitación magnética (120 RPM), se añadió gota a gota agua (72 ml) a la solución anterior durante 20 min. Después del calentamiento a reflujo durante 30 min más, la mezcla se enfrió lentamente de 40 a 45 °C, y se añadió el cristal de siembra (10 mg). Después de agitar durante 2 horas más de 35 a 40 °C, la mezcla se enfrió lentamente de 20 a 25 °C y se agitó durante 16 horas más. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 24 ml), se secó al vacío de 60 a 65 °C durante 12 horas, para proporcionar **8** cristalino de color blanquecino. El rendimiento es de 10,6 g (88,3%). Pureza HPLC: 91,8%.

Ejemplo 8. Preparación directa del compuesto cristalino 8 a partir de 6 en bruto (sin cristal de siembra)

- 20 Este ejemplo ilustra la preparación de una forma cristalina de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol.

Un matraz de 3 bocas de 100 ml se cargó con **6** (5,0 g, Pureza HPLC: 90,7%) y metanol (20 ml). Después del calentamiento a reflujo durante 30 min con agitación magnética (120 RPM), se añadió gota a gota agua (30 ml) a la solución anterior durante 20 min. Después del calentamiento a reflujo durante 30 min más, la mezcla se enfrió lentamente de 20 a 25 °C durante 3 horas. Después de agitar durante 60 horas más de 20 a 25 °C, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó al vacío de 60 a 65 °C durante 12 horas, para proporcionar **8** cristalino de color blanquecino. El rendimiento es de 4,3 g (86%). Pureza HPLC: 92,6%.

Ejemplo 9. Preparación del compuesto cristalino 8 por un disolvente individual

- 35 Este ejemplo ilustra la preparación de una forma cristalina de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol.

Una botella de vidrio de 40 ml se cargó con (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol (300 mg, Pureza HPLC: 99,6%) y (10 ml). Después de agitar durante 15 min de 20 a 25 °C, el sólido se disolvió absolutamente. La solución se mantuvo en reposo pero permitió que el disolvente se evaporara lentamente. Después de 2 semanas, solo quedaban aproximadamente 2 ml de etanol y se formaron muchos cristales en forma de aguja. La mezcla se filtró, se secó al vacío de 60 a 65 °C durante 12 horas, para proporcionar **8** cristalino de color blanco. El rendimiento es de 246 mg (82%). Pureza HPLC: 99,7%.

Ejemplo 10. Recristalización del compuesto 8

Se disolvieron aproximadamente 100 mg del compuesto cristalino 8 con una cantidad mínima de disolvente a aproximadamente 60 °C. La solución se filtró y se separó en dos partes, con una parte enfriada en un baño de hielo y agitada (rápido), y la otra parte se dejó enfriar de forma natural por exposición a la atmósfera y temperatura ambiente (lento). Los sólidos se recogieron en un filtró, se secaron y se analizaron por XRPD. La tabla a continuación resume los disolventes y los resultados de la recristalización. Todos los cristales formados son idénticos al XRPD del material de partida.

10 **Tabla 2. Resumen de cristalización del Compuesto 8 a partir de soluciones saturadas en caliente**

Disolventes	Métodos ¹	Resultados ²
ACN	rápido	Cristal, sin cambio
	lento	Cristal, sin cambio
EtOH al 95%	rápido	Cristal, sin cambio
	lento	Cristal, sin cambio
EtOAc	rápido	Cristal, sin cambio
	lento	Cristal, sin cambio
IPA	rápido	Cristal, sin cambio
	lento	Cristal, sin cambio
Butanol	rápido	Cristal, sin cambio
	lento	Cristal, sin cambio
Butanona	rápido	Cristal, sin cambio
	lento	Cristal, sin cambio
1,4-dioxano-Heptano (1:1)	rápido	Cristal, sin cambio
	lento	Sin cristal
IPA-EtOAc (1:1)	rápido	Cristal, sin cambio
	lento	Cristal, sin cambio

¹Rápido = enfriamiento en un baño de hielo; lento = enfriamiento por exposición a atmósfera y temperatura ambiente.

² Sin cambio = XRPD del producto idéntico al XRPD del material de partida.

Ejemplo 11. Baja higroscopicidad del compuesto cristalino 8

La tendencia hacia la higroscopicidad del compuesto cristalino 8 en forma de polvo se ensayó al 75% y al 92,5% de humedad relativa a 25 °C durante hasta 10 días. Reactivos incluidos: (1) agua: interno, MilliQ, 18,2 MΩ; (2) NaCl: grado AR; (3) KNO₃: grado AR; (4) solución saturada de NaCl con sólido de NaCl adicional durante 25 °C/75% de HR de control; y (5) solución saturada de KNO₃ con sólido de KNO₃ adicional durante 25 °C/92,5% de HR de control. El equipo usado incluía (1) desecadores, 240 mm de DI; y (2) botellas de pesaje con tapas: 50 mm de DI x 30 mm de altura.

Las soluciones saturadas de sal y los sólidos se transfirieron a desecadores individuales, y se equilibraron a 25 °C al menos durante una noche para alcanzar las lecturas de humedad relativa deseadas. Se colocaron cuatro botellas de pesaje en cada desecador y se equilibraron durante una noche. Las botellas de pesaje vacías se pesaron y se registraron los pesos de tara (W_1). Se añadieron 0,5 g del compuesto cristalino 8 en tres botellas de pesaje en cada desecador para formar una capa fina con un espesor de 1-2 mm. Se registró el peso de la muestra en cada botella (W_2). Se usó una botella de pesaje vacía para la calibración en blanco. Las botellas se dejaron en cada desecador con las tapas abiertas. Las tapas se cerraron y cada botella se pesó con precisión los días 1, 5 y 10 (W_3). Las botellas se devolvieron a cada desecador con las tapas abiertas inmediatamente después del pesaje.

Se usó la siguiente fórmula para calcular el aumento de peso:

$$\% \text{ de aumento de peso} = \frac{W_3 - W_1 - W_2 - W_B}{W_2} \times 100\%$$

W_B = el aumento de peso de la botella de pesaje vacía.

Tabla 3. Resultados del ensayo del compuesto cristalino 8 a 25 °C/75% de HR.

Peso	Botella vacía	Peso de la muestra	Aspecto	Botella + Muestra	Peso de la muestra	Aumento de peso	Aspecto
		Inicial				1 día	
1	30,36142	0,50434	Polvo de color blanco	30,86727	0,50585	0,32914%	Polvo de color blanco
2	32,96588	0,50631	Polvo de color blanco	33,47323	0,50735	0,23503%	Polvo de color blanco
3	31,27798	0,50066	Polvo de color blanco	31,77934	0,50136	0,16978%	Polvo de color blanco
Blanco Promedio	31,92783			31,92768	-0,00015	0,24465%	
						5 días	
1				30,86648	0,50506	0,10509%	Polvo de color blanco
2				33,47339	0,50751	0,19948%	Polvo de color blanco
3				31,77962	0,50164	0,15779%	Polvo de color blanco
Blanco Promedio				31,92802	0,00019	0,15412%	
						10 días	
1				30,86738	0,50596	0,35095%	Polvo de color blanco
2				33,47321	0,50733	0,23108%	Polvo de color blanco
3				31,77947	0,50149	0,19574%	Polvo de color blanco
Blanco Promedio				31,92768	-0,00015	0,25926%	

Tabla 4. Resultados del ensayo del compuesto cristalino 8 a 5 °C/92,5 % de HR.

	Botella vacía	Peso de la muestra	Aspecto	Botella + Muestra	Peso de la muestra	Aumento de peso	Aspecto
		Inicial				1 día	
1	34,11948	0,50356	Polvo de color blanco	34,62330	0,50382	0,05362%	Polvo de color blanco
2	30,13094	0,50215	Polvo de color blanco	30,63360	0,50266	0,10355%	Polvo de color blanco
3	33,01277	0,50546	Polvo de color blanco	33,51923	0,50646	0,19982%	Polvo de color blanco
Blanco Promedio	40,35822			40,35821	-0,00001	0,11900%	
						5 días	
1				34,62358	0,50410	0,04170%	Polvo de color blanco
2				30,63446	0,50352	0,20711%	Polvo de color blanco
3				33,51977	0,50700	0,23939%	Polvo de color blanco
Blanco Promedio				40,35855	0,00033	0,16273%	
						10 días	
1				34,62472	0,50524	0,26015%	Polvo de color blanco
2				30,63428	0,50334	0,16330%	Polvo de color

	Botella vacía	Peso de la muestra	Aspecto	Botella + Muestra	Peso de la muestra	Aumento de peso	Aspecto
							blanco
3				33,51994	0,50717	0,26511%	Polvo de color blanco
Blanco				40,35859	0,00037		
Promedio						0,22952%	

Los aumentos de peso del compuesto cristalino 8 en muestras de polvo al 75% y una humedad relativa del 92,5% a 25 °C durante 10 días estaban por debajo del 0,26%. Por lo tanto, el compuesto cristalino 8 en forma de polvo presentó una baja higroscopicidad en las condiciones de estudio.

5

Ejemplo 12. Preparación de cápsulas que contienen el compuesto cristalino 8

Para preparar cápsulas que contenían el compuesto cristalino 8, se mezclaron el compuesto y la celulosa microcristalina silicificada (Prosolv HD90) y después se cribaron a través de un tamiz #30 en una bolsa de polietileno. Se eliminó una porción de la mezcla del compuesto cristalino 8/Prosolv HD90. El estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz #30 en esta porción y se mezcló la mezcla. La porción de 3 componentes se devolvió a la mezcla más grande del compuesto 8/Prosolv HD90, y la mezcla se mezcló adicionalmente. La mezcla final se colocó en una bolsa de polietileno. Las cubiertas vacías de la cápsula (Tamaño 2) se pesaron para determinar el peso promedio de la cápsula. La mezcla final en la bolsa de polietileno se suministró a un encapsulador MG2 Planeta y se cargaron aproximadamente 100 mg de la mezcla final en cada cápsula. Aproximadamente cada 5 a 10 minutos, las cápsulas cargadas se muestrearon para determinar un peso de llenado aceptable. Esto se logró muestreando 10 cápsulas cargadas, pesando cada cápsula cargada y comparando los resultados con el peso teórico promedio de una cápsula más la carga de 100 mg de mezcla deseada. Se inspeccionaron visualmente otras 10 cápsulas en busca de grietas, virutas, abolladuras, marcas inesperadas, y cierres. Si es necesario, la encapsulación y el proceso de carga de la mezcla se pueden ajustar para mantener el relleno adecuado del peso diana en las cápsulas. Las cápsulas aceptables se colocaron en una bolsa de polietileno con doble revestimiento para su posterior procesamiento. Las cápsulas cargadas se clasificaron por peso de forma electrónica, con cápsulas rellenas de bajo y alto peso rechazadas, y cápsulas rellenas de peso aceptable enviadas para su posterior procesamiento. Las cápsulas verificadas de peso aceptable se pulieron y se colocaron en bolsas dobles de polietileno.

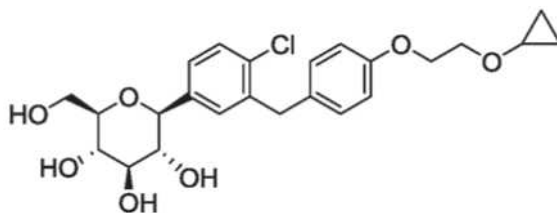
25

Tabla 5. Componentes de cápsulas de 20 mg con 8 cristalino

Componente	Cantidad por unidad (mg/cápsula)	Función	Estándar de calidad
Compuesto cristalino 8	20,00	Principio activo	Interno
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv® HD90)	79,40	Emoliente y matriz hidrófila	USP/NF; Ph. Eur., JP.
Estearato de magnesio (HyQual®, calidad vegetal)	0,60	Lubricante	USP/NF; Ph. Eur., JP
Tamaño 2, Gelatina, Color blanco, Cuerpo y cubierta opacos Coni-Snap® (0999)	1	Cubierta de cápsula	Interno

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto de la fórmula:



5

caracterizada por

- 10 (a) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende picos a 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 y 22,8 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en la que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$; o
 (b) un espectro Raman que comprende picos a 353, 688 y 825 cm^{-1} ; o
 (c) los picos Raman de acuerdo con los de la Figura 4.

15 2. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón XRPD que comprende picos a 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 y 22,8 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en la que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$.

20 3. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada por**:

- (a) un patrón XRPD que comprende adicionalmente uno o más picos a 5,4, 11,3, 11,9, 16,3, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 y 28,2 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en la que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$; o
 (b) los picos XRPD de acuerdo con los de la Figura 2.

25

4. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por**:

- (a) un espectro Raman que comprende picos a 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 y 3063 cm^{-1} ; o
 30 b) los picos Raman de acuerdo con los de la Figura 4.

5. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por**

- (a) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende picos a 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 y 22,8 y 28,2 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en la que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$; y
 35 un espectro Raman que comprende picos a 353, 688, y 825 cm^{-1} ; preferiblemente

- (b) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) que comprende picos a 5,4, 11,2, 11,3, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2, 22,8, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 y 28,2 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en la que dicho XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$; y

40

un espectro Raman que comprende picos a 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 y 3063 cm^{-1} .

45 6. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por**:

- (a) una endoterminia DSC a aproximadamente 136 $^{\circ}\text{C}$; o
 (b) los datos de celda unitaria de acuerdo con la Figura 7.

50 7. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina del compuesto (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Una forma cristalina de un compuesto de la reivindicación 1 que está marcada con isótopos.

55

9. Un método para fabricar una forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1, comprendiendo dicho método las etapas:

- (a) combinar un complejo (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-

(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol bis(L-prolina) y un disolvente adecuado con mezcla para formar una solución;

(b) añadir un disolvente de precipitación a dicha solución para proporcionar una mezcla; y

(c) aislar dicha forma cristalina de dicha mezcla.

5

10. El método de la reivindicación 9, en el que:

(a) el disolvente de la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en metanol y etanol; o

(b) el disolvente de la etapa (a) es metanol; o

10

(c) el disolvente de precipitación es agua; o

(d) el disolvente de la etapa (a) es metanol y el disolvente de precipitación es agua, preferiblemente en el que;

(i) la relación de metanol con respecto agua en la mezcla de la etapa (b) es de 1:1 a 1:9 en volumen; o

15

(ii) la relación de metanol con respecto agua en la mezcla de la etapa (b) es aproximadamente 1:5 en volumen; o

(e) la relación de complejo con respecto a disolvente y disolvente de precipitación en la mezcla de la etapa (b) es de 1:10 a 1:25 (p/v); o

(f) la mezcla de la etapa (b) comprende además una base; o

20

(g) la mezcla de la etapa (b) comprende además una sal; o

(h) la mezcla de la etapa (b) comprende además un cristal de siembra del compuesto de la reivindicación 1.

11. Un método para fabricar una forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1, comprendiendo dicho método las etapas:

25

(a) combinar (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol y un disolvente adecuado con mezcla para formar una solución; y

(b) aislar dicha forma cristalina de dicha solución.

30

12. El método de la reivindicación 11, comprendiendo dicho método las etapas:

(a) combinar (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol amorfo y un disolvente adecuado con mezcla para formar una solución; y

(b) añadir un disolvente de precipitación a dicha solución para formar una mezcla; y

35

(c) aislar dicha forma cristalina de dicha mezcla.

13. El método de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente añadir un disolvente de precipitación a dicha solución, preferiblemente en el que:

40

(a) el disolvente de la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en metanol y etanol; o

(b) el disolvente de la etapa (a) es metanol; o

(c) el disolvente de precipitación es agua; o

(d) el disolvente de la etapa (a) es metanol y el disolvente de precipitación es agua, preferiblemente en el que:

45

(i) la relación de metanol con respecto a agua en la mezcla de la etapa (b) es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:9 en volumen; o

(ii) la relación de metanol con respecto agua en la mezcla de la etapa (b) es aproximadamente 1:5 en volumen; o

50

(e) la relación de complejo con respecto a disolvente y disolvente de precipitación en la mezcla de la etapa (b) es de 1:1 a 1:9 en volumen; o

(f) la solución comprende además un cristal de siembra del compuesto de la reivindicación 1.

14. El método de la reivindicación 13, en el que el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol es (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol amorfo.

55

15. El método de la reivindicación 14, en el que el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol amorfo se prepara a partir de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol bis(L-prolina) mediante

60

(a2) combinación del complejo (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol bis(L-prolina) y una mezcla de disolvente adecuada con mezcla para formar una solución; y

65

(a3) aislamiento de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol amorfo de dicha solución de la etapa (a2), preferiblemente en el que:

- (a) dicha mezcla de disolventes de la etapa (a2) comprende un disolvente orgánico y un disolvente acuoso; o
- (b) dicha mezcla de disolventes de la etapa (a2) comprende acetato de etilo y agua.

- 5 16. Una forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección afectada por la inhibición de SGLT2, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende una forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1, opcionalmente en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia,
- 10 insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis, y cáncer.

Figura 1.

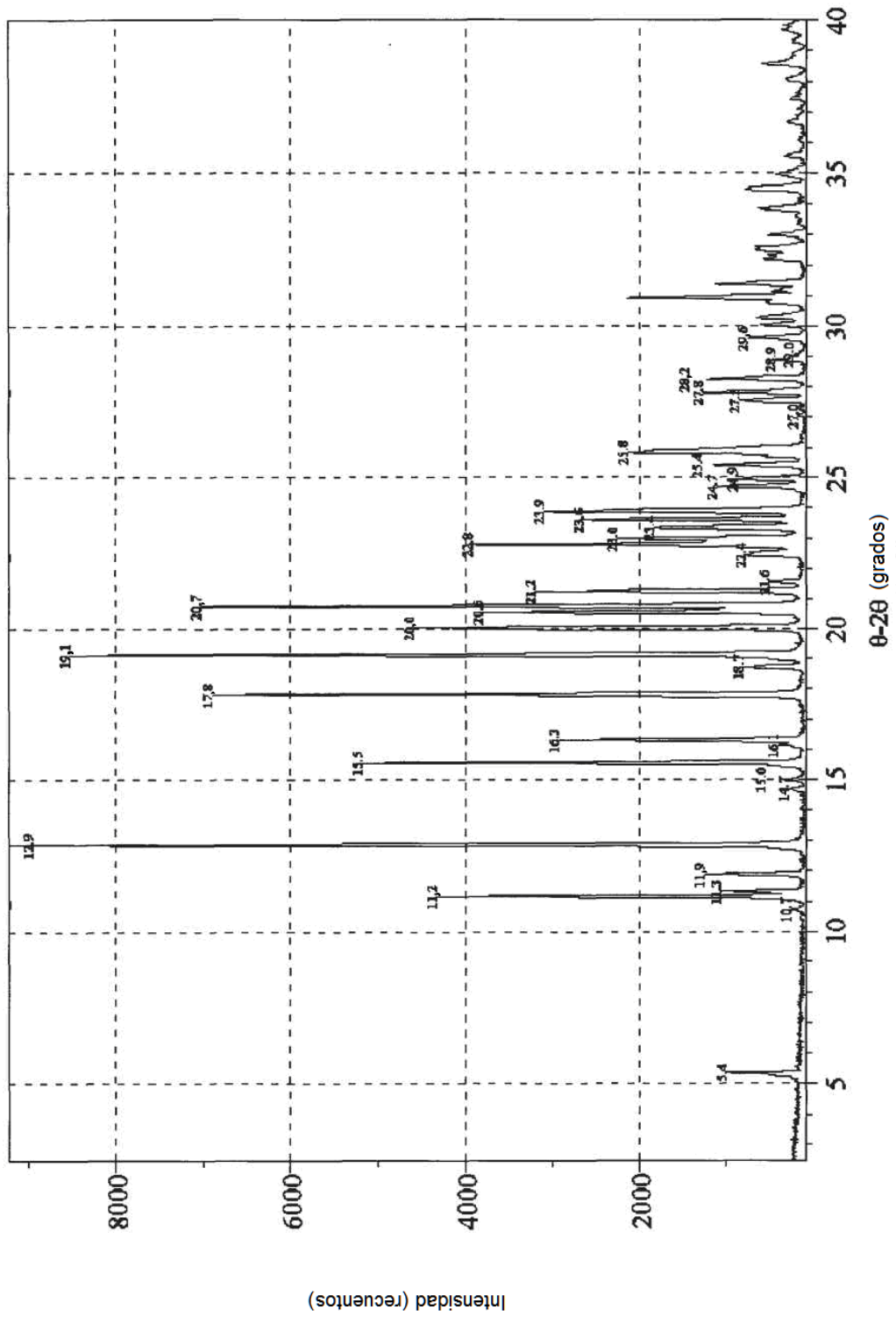


Figura 2.

2θ	espacio d (Å)	Intensidad (%)
5,4 ± 0,1	16,509 ± 0,314	11
10,7 ± 0,1	8,255 ± 0,078	3
11,2 ± 0,1	7,922 ± 0,071	47
11,3 ± 0,1	7,817 ± 0,069	12
11,9 ± 0,1	7,445 ± 0,063	14
12,9 ± 0,1	6,886 ± 0,054	100
14,7 ± 0,1	6,035 ± 0,041	3
15,0 ± 0,1	5,908 ± 0,039	4
15,5 ± 0,1	5,700 ± 0,037	56
16,1 ± 0,1	5,494 ± 0,034	5
16,3 ± 0,1	5,438 ± 0,033	32
17,8 ± 0,1	4,982 ± 0,028	75
18,7 ± 0,1	4,744 ± 0,025	9
19,1 ± 0,1	4,641 ± 0,024	92
20,0 ± 0,1	4,430 ± 0,022	50
20,6 ± 0,1	4,320 ± 0,021	41
20,7 ± 0,1	4,282 ± 0,021	76
21,2 ± 0,1	4,182 ± 0,020	35
21,6 ± 0,1	4,121 ± 0,019	6
22,4 ± 0,1	3,963 ± 0,018	8
22,8 ± 0,1	3,903 ± 0,017	42
23,0 ± 0,1	3,870 ± 0,017	24
23,4 ± 0,1	3,810 ± 0,016	20
23,6 ± 0,1	3,770 ± 0,016	29
23,9 ± 0,1	3,725 ± 0,015	34
24,7 ± 0,1	3,604 ± 0,014	12
24,9 ± 0,1	3,570 ± 0,014	9
25,4 ± 0,1	3,506 ± 0,014	12
25,8 ± 0,1	3,450 ± 0,013	23
27,0 ± 0,1	3,299 ± 0,012	2
27,5 ± 0,1	3,240 ± 0,012	9
27,8 ± 0,1	3,208 ± 0,011	14
28,2 ± 0,1	3,159 ± 0,011	13
28,9 ± 0,1	3,090 ± 0,010	5
29,0 ± 0,1	3,074 ± 0,010	3
29,6 ± 0,1	3,020 ± 0,010	8

Figura 3.

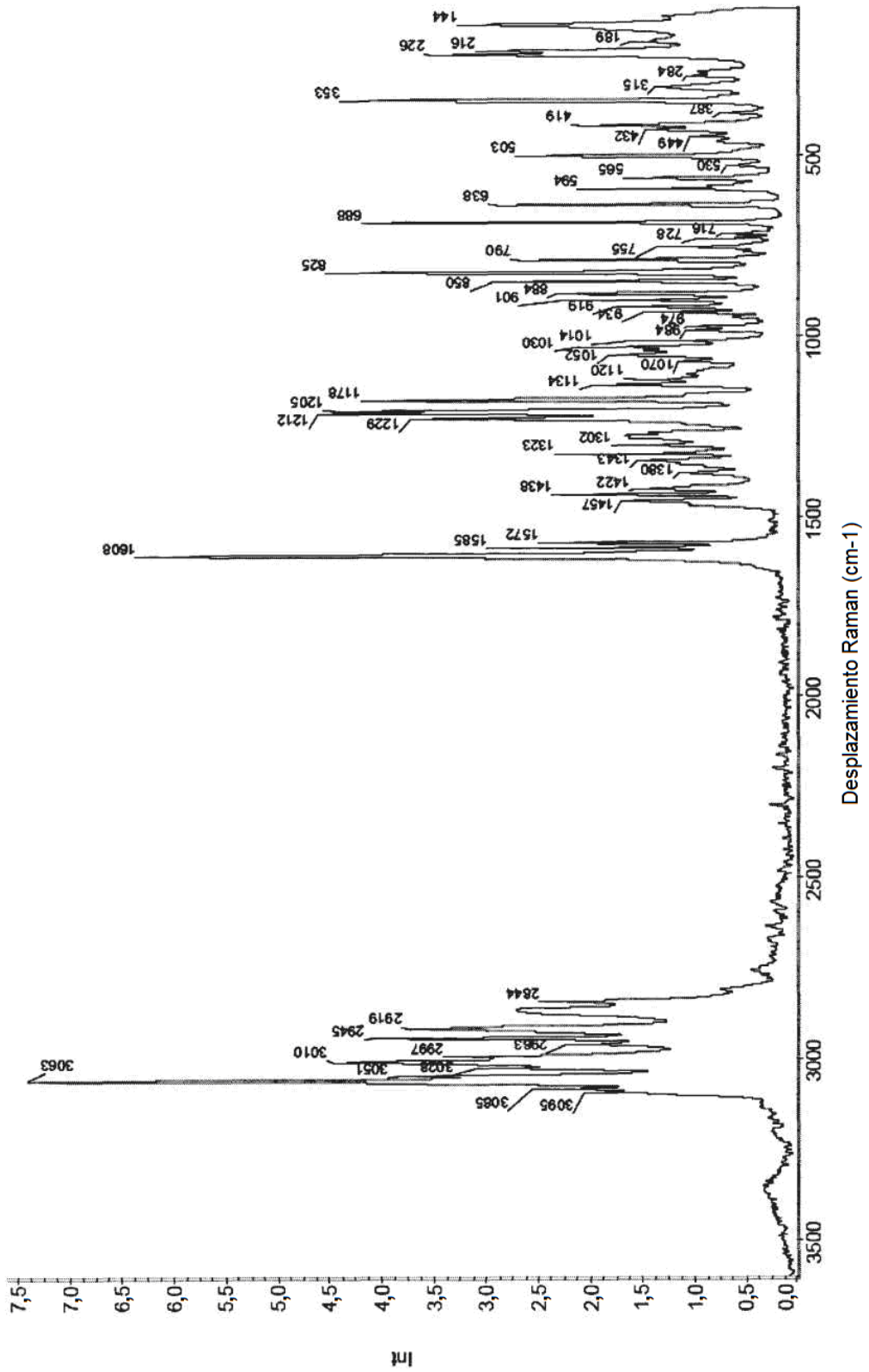


Figura 4.

Lista de picos Raman para (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol cristalino (cm⁻¹)

144	1438
189	1457
216	1572
226	1585
284	1608
315	2844
353	2919
387	2945
419	2963
432	2997
449	3010
503	3028
530	3051
565	3063
594	3085
638	3095
688	
716	
728	
755	
790	
825	
850	
884	
901	
919	
934	
974	
984	
1014	
1030	
1052	
1070	
1120	
1134	
1178	
1205	
1212	
1229	
1302	
1323	
1343	
1380	
1422	

Figura 5.

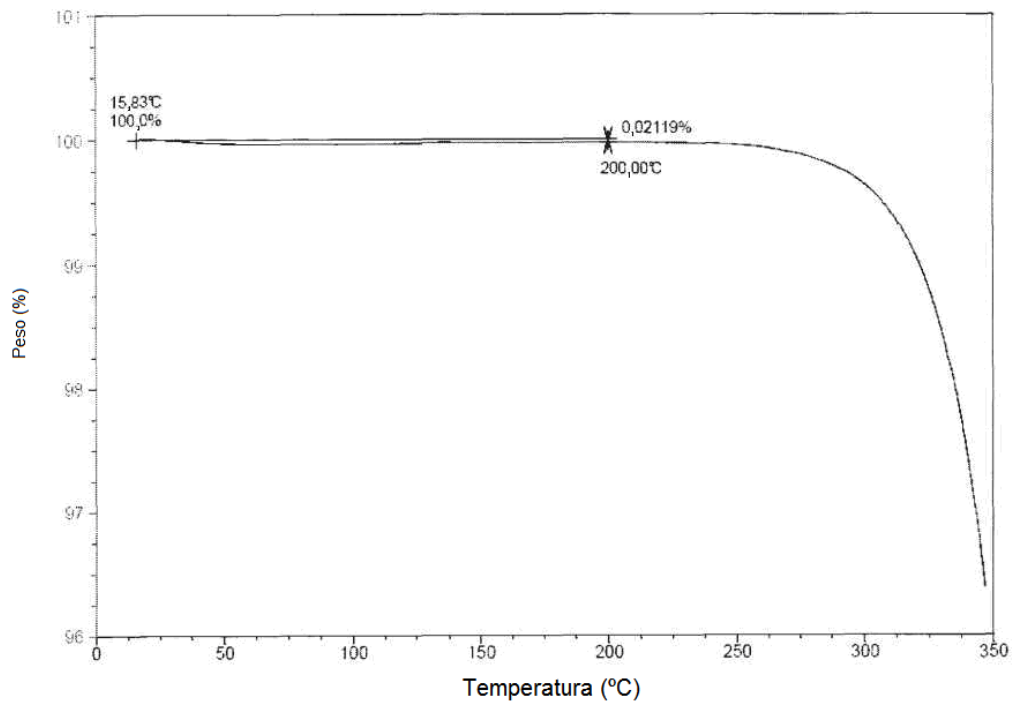


Figura 6.

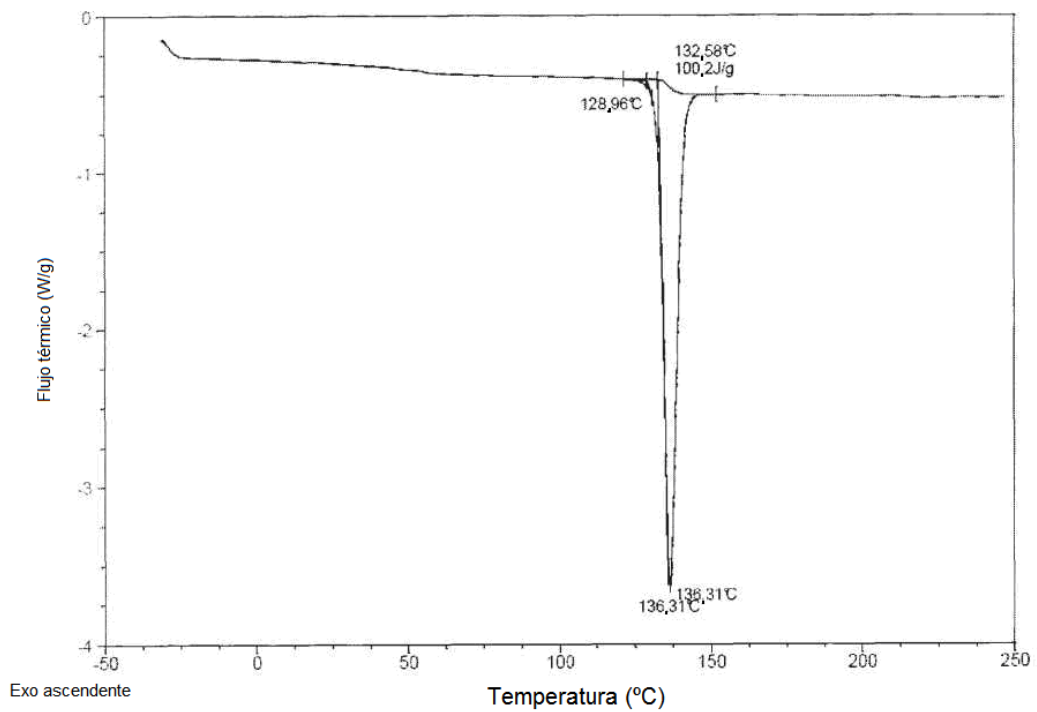


Figura 7.

Familia y Grupo espacial	Monoclínica P2 ₁ (#4)
Z' / Z	1 / 2
a (Å)	7,960
b (Å)	8,860
c (Å)	16,560
α (deg)	90
β (deg)	95,71
γ (deg)	90
Volumen (Å³/celda)	1162,1
V/Z (Å³/unidad asim.)	581,1
Composición asumida^a	C ₂₄ H ₂₉ O ₇ Cl
Densidad (g/cm³)^a	1,329
Fracción en peso Disolvente (φ₀)^a	N/A

^aLa densidad y la fracción en peso del disolvente se basan en la composición asumida.

Figura 8.

