

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 526**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/10** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2016 PCT/US2016/033071**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16191173**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2016 E 16730933 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3298007**

54 Título: **Forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol**

30 Prioridad:

**22.05.2015 US 201562165265 P**

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

**07.04.2021**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse , BE**

72 Inventor/es:

**BRESLIN, DAVID T.;  
FAWZY, NAGY E. y  
SCHAEFER, JOHN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 817 526 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 anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos 62/165.265, presentada el 22 de mayo de 2015.

10 CAMPO DE LA INVENCION

La presente divulgación está dirigida a una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol, composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma cristalina anhidra y su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con la glucosa, como diabetes mellitus tipo 2 y síndrome X. La invención está dirigida a procesos como se define en la presente.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes mellitus es un término médico para la presencia de glucosa en sangre elevada. Las personas con diabetes no producen insulina, producen muy poca insulina o no responden a la insulina, lo que da como resultado la acumulación de glucosa en la sangre. La forma más común de diabetes es la diabetes tipo 2, una vez referida como diabetes de aparición en adultos o diabetes no dependiente de insulina (NIDDM), que puede representar >90% de la diabetes en adultos. Sin embargo, a medida que la población más joven se vuelve cada vez más gorda u obesa, la diabetes tipo 2 es cada vez más frecuente en adolescentes y niños. La diabetes también puede referirse a diabetes gestacional, diabetes tipo 1 o diabetes autoinmune, una vez referida como diabetes de aparición juvenil y diabetes tipo 11/2, también referida como diabetes autoinmune latente en adultos o LADA. La diabetes puede producirse debido a malos hábitos alimenticios o falta de actividad física (por ejemplo, tipo de vida sedentario), mutaciones genéticas, lesiones en el páncreas, exposición a fármacos (por ejemplo, terapias contra el SIDA) o exposición a productos químicos (por ejemplo, esteroides) o enfermedad (por ejemplo, fibrosis quística, síndrome de Down, síndrome de Cushing). Dos tipos raros de defectos genéticos que conducen a la diabetes se denominan diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes (MODY) y diabetes mellitus atípica (ADM).

La diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina o NIDDM) es un trastorno metabólico que implica la desregulación del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, y complicaciones a largo plazo que implican los ojos, los riñones, los nervios y los vasos sanguíneos. La diabetes mellitus tipo 2 se desarrolla habitualmente en la edad adulta (mediana edad o más tarde) y se describe como la incapacidad del cuerpo para producir suficiente insulina (secreción anormal de insulina) o su incapacidad para usar insulina eficazmente (resistencia a la acción de la insulina en órganos y tejidos objetivo). Más particularmente, los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 tienen una deficiencia de insulina relativa. Es decir, en estos pacientes, los niveles de insulina en plasma son de normales a altos en términos absolutos, aunque son más bajos de lo previsto para el nivel de glucosa en plasma presente.

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma persistentemente elevada o hiperglucemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares como hiperlipidemia e hipertensión que pueden llevar a ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de extremidades e infarto de miocardio.

El síndrome X, también denominado síndrome de resistencia a la insulina (IRS), síndrome metabólico o síndrome metabólico X, es un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, incluyendo intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión y obesidad.

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 incluye la evaluación de los síntomas y la medición de glucosa en la orina y la sangre. La determinación del nivel de glucosa en sangre es necesaria para un diagnóstico preciso. Más específicamente, la determinación del nivel de glucosa en sangre en ayunas es un enfoque estándar usado. Sin embargo, la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) se considera más sensible que el nivel de glucosa en sangre en ayunas. La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con intolerancia a la glucosa oral (OGT). La OGTT por lo tanto puede ayudar en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, aunque generalmente no es necesario para el diagnóstico de diabetes (EMANCIPATOR K, Am J Clin Pathol 1999 nov; pp665-674, Vol. 112(5):665-74; Type 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., marzo de 2000). La OGTT permite una estimación de la función secretora de células beta pancreáticas y la sensibilidad a la insulina, lo que ayuda en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y la evaluación de la gravedad o la progresión de la enfermedad (por ejemplo, CAUMO, A., et al., J Clin Endocrinol Metab. 2000, pp 4396-4402, Vol. 85(11)). Más particularmente, la OGTT es extremadamente útil para establecer el grado de hiperglucemia en pacientes con niveles de glucosa en sangre en ayunas en el límite

múltiples que no han sido diagnosticados como diabéticos. Además, la OGTT es útil para evaluar pacientes con síntomas de diabetes mellitus tipo 2, donde el posible diagnóstico de metabolismo de carbohidratos anormal debe establecerse o refutarse claramente.

5 Por tanto, la tolerancia a la glucosa deteriorada se diagnostica en individuos que tienen niveles de glucosa en sangre en ayunas inferiores a los requeridos para un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, pero que tienen una respuesta de glucosa en plasma durante la OGTT entre normal y de diabéticos. La tolerancia a la glucosa deteriorada se considera una condición pre-diabética, y la tolerancia a la glucosa deteriorada (como se define por la OGTT) es un fuerte predictor para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (HAFFNER, S.M., Diabet Med, agosto 10 1997; 14 Supl. 3:S12 -8).

15 La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad progresiva asociada con la reducción de la función pancreática y/u otros procesos relacionados con la insulina, agravada por niveles de glucosa en plasma aumentados. Por tanto, la diabetes mellitus tipo 2 habitualmente tiene una fase pre-diabética prolongada y varios mecanismos fisiopatológicos pueden llevar a hiperglucemia patológica y tolerancia a la glucosa deteriorada, por ejemplo, anomalías en la utilización y efectividad de la glucosa, acción de la insulina y/o producción de insulina en el estado pre-diabético (GOLDBERG, R.B., Med Clin North Am, julio 1998; pp805- 821, vol. 82 (4)).

20 El estado pre-diabético asociado con la intolerancia a la glucosa también puede asociarse con una predisposición a la obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y presión arterial alta, es decir, Síndrome X (GROOP L, et al., Am J Hypertens, septiembre 1997; 10(9 Pt 2): 172S-180S; HAFFNER, S.M., J Diabetes Complications, marzo-abril 1997; pp69-76, Vol. 11(2); BECK-NIELSEN, H., et al., Diabet Med, septiembre 1996; 13(9 supl. 6): S78-84).

25 Por tanto, el metabolismo defectuoso de los carbohidratos es fundamental para la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 y la intolerancia a la glucosa (DIUNNEEN, S.F., Diabet Med, agosto 1997; 14 Supl 3: S19-24). De hecho, existe un continuo desde tolerancia a la glucosa deteriorada y glucosa en ayunas deteriorada hasta la diabetes mellitus tipo 2 definitiva (RAMLO-HALSTED, B.A., et al., Prim Care, diciembre 1999; pp 771-789, Vol. 26 30 (4)).

35 La intervención temprana en individuos con riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, centrada en reducir la hiperglucemia patológica o la tolerancia a la glucosa deteriorada, puede prevenir o retrasar la progresión hacia la diabetes mellitus tipo 2 y las complicaciones asociadas y/o el síndrome X. Por lo tanto, tratando eficazmente la tolerancia a la glucosa oral deteriorada y/o niveles de glucosa en sangre elevados, puede prevenirse o inhibirse la progresión del trastorno a diabetes mellitus tipo 2 o síndrome X.

40 El tratamiento típico de los trastornos de la glucosa, incluyendo la diabetes mellitus tipo 2 y el Síndrome X, se enfoca en mantener el nivel de glucosa en la sangre lo más cercano posible a la normalidad e incluye dieta y ejercicio, y cuando sea necesario, tratamiento con agentes antidiabéticos, insulina o una combinación de los mismos. La diabetes mellitus tipo 2 que no puede controlarse mediante el control de la dieta se trata con agentes antidiabéticos orales que incluyen, pero no están limitados a, sulfonilureas (por ejemplo, no limitadas a la primera generación: clorpropamida, tolazamida, tolbutamida; segunda generación: gliburida, glipizida; y tercera generación: glimepirida), biguanidas (por ejemplo, metformina), tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), inhibidores de la alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), otros compuestos sensibilizadores de la insulina, y/u otros agentes contra la obesidad (por ejemplo, orlistat o sibutramina). Para el Síndrome X, los agentes antidiabéticos se combinan adicionalmente con agentes farmacológicos para el tratamiento de las comorbilidades concomitantes (por ejemplo, antihipertensivos para la hipertensión, agentes hipolipidémicos para la hiperlipidemia).

50 Las terapias de primera línea típicamente incluyen metformina y sulfonilureas, así como tiazolidinedionas. La monoterapia con metformina es una opción de primera línea, particularmente para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 que también son obesos y/o dislipidémicos. La falta de una respuesta adecuada a la metformina suele ir seguida de un tratamiento con metformina en combinación con sulfonilureas, tiazolidinedionas o insulina. La monoterapia con sulfonilurea (incluyendo todas las generaciones de fármacos) también es una opción común de 55 primera línea. Otra opción de terapia de primera línea puede ser las tiazolidinedionas. Los pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia antidiabética oral reciben combinaciones de estos agentes. Cuando el control glucémico no puede mantenerse solo con antidiabéticos orales, la terapia con insulina se usa como monoterapia o en combinación con agentes antidiabéticos orales. Estas mismas estrategias, opcionalmente en combinación con estrategias adicionales (por ejemplo, antihipertensivos) pueden usarse para el tratamiento del 60 Síndrome X.

65 Además de los agentes antidiabéticos, las terapias pueden incluir un tratamiento complementario con agentes contra la obesidad como el orlistat, un inhibidor de la lipasa pancreática, que previene la descomposición y la absorción de grasa; o sibutramina, un supresor del apetito e inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina en el cerebro. Otros agentes complementarios contra la obesidad potenciales incluyen,

pero no están limitados a, supresores del apetito que actúan a través de mecanismos adrenérgicos como benzfetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropión, mazindol, sibutramina, fenilpropanolamina o efedrina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos serotoninérgicos como quipazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina o dexfenfluramina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos de dopamina, por ejemplo, apomorfina; agentes supresores del apetito que actúan a través de mecanismos histaminérgicos (por ejemplo, miméticos de histamina, moduladores del receptor H3); potenciadores del gasto energético como agonistas beta-3 adrenérgicos y estimuladores de la función de proteína desacoplante; leptina y miméticos de leptina; antagonistas de neuropéptidos Y; moduladores de receptores de melanocortina 1, 3 y 4; agonistas de colecistoquinina; miméticos y análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) (por ejemplo, Exendin); andrógenos (por ejemplo, deshidroepiandrosterona y derivados como la eticolandiona), testosterona, esteroides anabólicos (por ejemplo, oxandrolona) y hormonas esteroideas; antagonistas del receptor de galanina; agentes de citoquinas como factor neurotrófico ciliar; inhibidores de amilasa; agonistas/miméticos de enterostatina; antagonistas de orexina/hipocretina; antagonistas de urocortina; agonistas de bombesina; moduladores de la proteína quinasa A; miméticos del factor liberador de corticotropina; miméticos de transcripción regulados por cocaína y anfetaminas; miméticos de péptidos relacionados con el gen de calcitonina; e inhibidores de la ácido graso sintasa.

Sigue habiendo una necesidad de proporcionar un tratamiento eficaz para los trastornos relacionados con la glucosa, como niveles de glucosa elevados, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X y similares. También sigue habiendo una necesidad de proporcionar un tratamiento eficaz para los trastornos relacionados con la glucosa que también retarde o prevenga la progresión y/o el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.

La CN 104 447 722 divulga un compuesto anhidro de canagliflozina y un método de preparación del mismo. La divulgación también se refiere a la aplicación de la composición cristalina anhidra para la preparación de fármacos que tratan la diabetes tipo 2 y enfermedades relacionadas.

La CN 104 447 721 divulga una forma cristalina anhidra de canagliflozina y un método de preparación de la misma. La divulgación también se refiere a la aplicación de la composición de forma cristalina para la preparación de medicamentos para tratar la diabetes tipo 2 y enfermedades relacionadas.

La CN 104 230 907 divulga la forma cristalina III y la forma cristalina IV de 1-(beta-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil], un método de preparación de la forma cristalina III y la forma cristalina IV y una aplicación medicinal de la forma cristalina III y la forma cristalina IV en el tratamiento de la diabetes mellitus.

La CN 103936726 divulga las formas cristalinas III y IV de 1-(b-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno. En un diagrama de difracción de rayos X en polvo, las formas cristalina III y IV divulgadas tienen por lo menos picos característicos en valores  $2\theta$  que son  $6,61\pm 0,2$ ,  $3,92\pm 0,2$  y  $19,68\pm 0,2$ , así como  $17,40\pm 0,2$ ,  $15,35\pm 0,2$  y  $14,91\pm 0,2$ , respectivamente. También se divulga un método de preparación y las aplicaciones médicas del cristal. La forma cristalina III divulgada es un complejo de octanol.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol que comprende los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta$ ):  $5,12\pm 0,02$ ,  $7,41\pm 0,02$ ,  $10,24\pm 0,02$ ,  $11,13\pm 0,02$ ,  $14,86\pm 0,02$ , y  $30,01\pm 0,02$ , que comprende disolver una forma cristalina de hemihidrato de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol en un solvente orgánico seco seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo para producir una mezcla; calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $35^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente; y luego enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir un precipitado de la forma cristalina anhidra.

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol que comprende los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta$ ):  $5,12\pm 0,02$ ,  $7,41\pm 0,02$ ,  $7,64\pm 0,02$ ,  $10,24\pm 0,02$ ,  $14,86\pm 0,02$ ,  $20,02\pm 0,02$ ,  $24,30\pm 0,02$ ,  $27,92\pm 0,02$  y  $30,01\pm 0,02$ , que comprende disolver una forma cristalina de hemihidrato de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol en un solvente orgánico seco seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo para producir una mezcla; calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $35^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente; y luego enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir un precipitado de la forma cristalina anhidra.

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol que comprende los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta$ ):

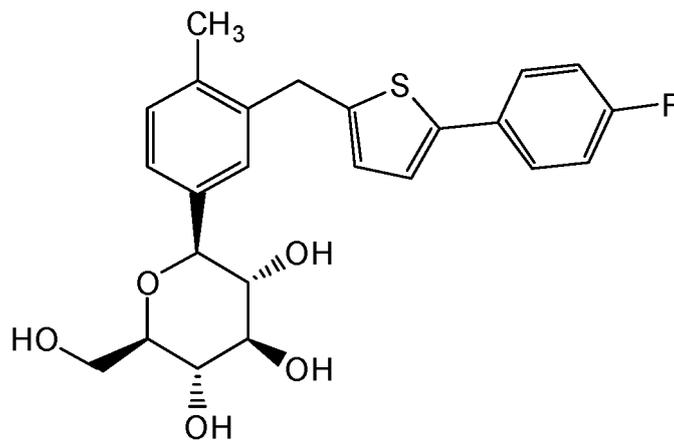
Posición [ $^{\circ}2\theta \pm 0.02$ ]	d-Espaciado [ $\text{\AA} \pm 0.02$ ]
14.86	5.96
15.29	5.79
17.32	5.12
18.27	4.86
18.47	4.80
20.48	4.34
27.92	3.20

que comprende disolver una forma cristalina de hemihidrato de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol en un solvente orgánico seco seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo para producir una mezcla; calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35° C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente; y luego enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir un precipitado de la forma cristalina anhidra.

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol que tiene sustancialmente el mismo patrón de pXRD que el expuesto en la Figura 1, que comprende disolver una forma cristalina de hemihidrato de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol en un solvente orgánico seco seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo para producir una mezcla; calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35° C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente; y luego enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir un precipitado de la forma cristalina anhidra.

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol, en donde la forma cristalina anhidra muestra un punto de fusión pico de aproximadamente 126,77° C, que comprende disolver una forma cristalina de hemihidrato de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol en un solvente orgánico seco seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo para producir una mezcla; calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35° C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente; y luego enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir un precipitado de la forma cristalina anhidra.

La presente divulgación está dirigida a una forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I)



también conocido como (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol.

La presente invención está dirigida además a procesos para la preparación de la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente con más detalle. Ilustrativa de la divulgación es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente. Una ilustración de la divulgación es una composición farmacéutica elaborada mezclando la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I), como se describe en la

presente, y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrativo de la divulgación es un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 La presente divulgación está dirigida además a métodos para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes mellitus (preferiblemente diabetes mellitus tipo 2), complicaciones diabéticas (como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), curación de heridas retrasada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles de ácidos grasos en sangre elevados, niveles de glicerol en sangre elevados, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, aterosclerosis o hipertensión, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente.

15 En ciertas realizaciones, la presente divulgación está dirigida a métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con la glucosa, dichos métodos comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente.

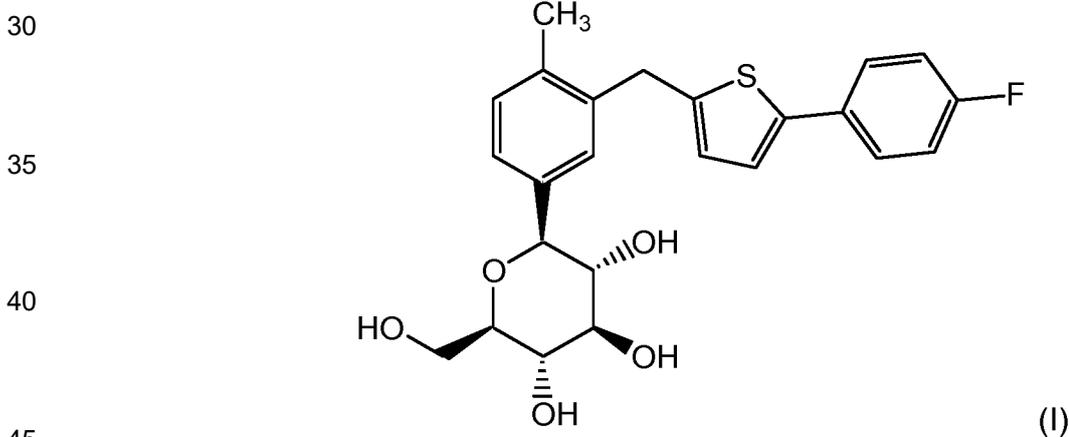
#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20 La Figura 1 ilustra un patrón representativo de pXRD de la forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol, medido como se describe en la presente.

La Figura 2 ilustra un DSC representativo para la forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol, medido como se describe en la presente.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 La presente divulgación está dirigida a una forma cristalina anhidra de un compuesto de fórmula (I)



(también conocido como (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol). El compuesto de fórmula (I) muestra una actividad inhibitora contra el transportador de glucosa dependiente de sodio, como por ejemplo SGLT2. El compuesto de fórmula (I) puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el proceso como se divulga en Nomura, S. et al., Publicación de Patente de Estados Unidos, US 2005/0233988 A1, publicada el 20 de octubre de 2005. Una forma cristalina de hemihidrato del compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se divulga en Nomura et al., US 2008/0146515 A1, publicada el 19 de junio de 2008, o Filliers, W., et al., US 2010/0099883 A1, publicada el 22 de abril de 2010.

55 La presente divulgación está dirigida además a métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con la glucosa (preferiblemente diabetes mellitus tipo 2), dichos métodos comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente.

60 Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen por lo menos un **centro quiral**, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, cuando el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 90%, más

preferiblemente aún en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 95%, más preferiblemente aún, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 98%, lo más preferible, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 99%. De manera similar, cuando el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastiomérico mayor o igual a aproximadamente el 80%, más preferiblemente, en un exceso diastiomérico mayor o igual a aproximadamente el 90%, más preferiblemente aún en un exceso diastiomérico mayor o igual a aproximadamente el 95%, más preferiblemente aún, en un exceso diastiomérico mayor o igual a aproximadamente el 98%, lo más preferible, en un exceso diastiomérico mayor o igual a aproximadamente el 99%

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente divulgación pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidos en la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos de la presente divulgación pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y también se pretende que tales solvatos estén incluidos dentro del alcance de esta divulgación.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**forma aislada**" significará que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier mezcla sólida con otros compuestos, sistema solvente o entorno biológico. En una realización de la presente divulgación, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) está presente en una forma aislada.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**forma sustancialmente pura**" significará que el porcentaje en moles de impurezas en la forma cristalina aislada es menor de aproximadamente el 5 por ciento en moles, preferiblemente menor de aproximadamente el 2 por ciento en moles, más preferiblemente menor de aproximadamente el 0,5 por ciento en moles, lo más preferible, menor de aproximadamente el 0,1 por ciento en moles. En una realización de la presente divulgación, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) está presente como una forma sustancialmente pura.

La presente divulgación está dirigida además a métodos para el tratamiento y la prevención de (preferiblemente, la prevención del desarrollo de) trastornos relacionados con la glucosa que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente.

Los métodos de la presente divulgación están dirigidos al tratamiento y/o prevención (incluyendo el retraso en la progresión o aparición) de "trastornos relacionados con la glucosa". Como se usa en la presente, el término "**trastorno relacionado con la glucosa**" se definirá como cualquier trastorno que se caracteriza o se desarrolla como consecuencia de niveles elevados de glucosa. Los trastornos relacionados con la glucosa incluirán diabetes mellitus, complicaciones diabéticas (como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), curación de heridas retrasada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en sangre, niveles elevados de glucosa en sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, aterosclerosis o hipertensión. En particular, el "trastorno relacionado con la glucosa" es diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), obesidad o hiperglucemia posprandial.

En una realización de la presente divulgación, el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus, complicaciones diabéticas (como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), curación de heridas retrasada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, aterosclerosis e hipertensión.

En otra realización de la presente divulgación, el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad e hiperglucemia posprandial. En otra realización de la presente divulgación, el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad y curación de heridas retrasada. En otra realización de la presente divulgación, el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de un control glucémico deficiente, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperglucemia. En otra realización de la presente divulgación, el trastorno relacionado con la glucosa es diabetes mellitus tipo 2.

En otra realización, el trastorno relacionado con la glucosa se selecciona del grupo que consiste de un nivel de glucosa elevado, prediabetes, tolerancia a la glucosa oral deteriorada, control glucémico deficiente, diabetes mellitus tipo 2, síndrome X (también conocido como síndrome metabólico), diabetes gestacional, resistencia a la insulina, e hiperglucemia.

El tratamiento de los trastornos relacionados con la glucosa puede comprender reducir los niveles de glucosa, mejorar el control glucémico, disminuir la resistencia a la insulina y/o prevenir el desarrollo de un trastorno

relacionado con la glucosa (por ejemplo, prevenir que un paciente que padece de tolerancia a la glucosa oral deteriorada o niveles elevados de glucosa desarrollen diabetes tipo 2 mellitus).

5 Como se usa en la presente, los términos "**Síndrome X**", "**Síndrome metabólico**" y "**Síndrome metabólico X**" significarán un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular y se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y puede ir acompañado de uno o más de los siguientes: (a) intolerancia a la glucosa, (b) diabetes mellitus tipo 2, (c) dislipidemia, (d) hipertensión y (e) obesidad.

10 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluirán la gestión y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente humano) con el propósito de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente divulgación para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

15 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**prevención**" incluirá (a) reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción en la gravedad de uno o más síntomas; (c) el retraso o la evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) el retraso o la evitación del desarrollo del trastorno o afección.

20 Un experto en la técnica reconocerá que, cuando la presente divulgación está dirigida a métodos de prevención, un sujeto con necesidad de ello (es decir, un sujeto que necesita prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) quien ha experimentado o mostrado por lo menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir. Además, un sujeto con necesidad de ello puede ser adicionalmente un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que no ha mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir, pero que se ha considerado por un médico, practicante clínico u otra profesión médica que tiene riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede considerarse en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y por lo tanto con necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto incluyendo, pero no limitado a, historial familiar, predisposición, trastornos o afecciones coexistentes (comorbidad), pruebas genéticas, y similares.

25 El término "**sujeto**" como se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferible un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o mostrado por lo menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

30 El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**", como se usa en la presente, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

35 Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica y variarán, por ejemplo, con el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo la edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración del paciente, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

40 Un experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos in vivo como in vitro que usan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados, son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba o co-terapia para tratar o prevenir un trastorno dado. Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos, incluyendo los primeros ensayos en humanos, el intervalo de dosis y las pruebas de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

45 Como se usa en la presente, el término "**composición**" se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

50 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas de la presente se enumeran como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que en el caso de que se enumere un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior enumerados, sino que incluye el intervalo completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo del mismo.

55 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas

en la presente no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" se usa explícitamente o no, cada cantidad proporcionada en la presente se pretende que se refiera al valor dado real, y también se pretende que se refiera a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se deduciría en base a la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

En la descripción detallada que sigue a continuación en la presente se proporcionan ejemplos de solventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros y componentes de reacción adecuados. Un experto en la técnica reconocerá que no se pretende que el listado de dichos ejemplos, y no debe interpretarse, limite de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Un experto en la técnica reconocerá que, en donde un paso de la reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de solventes o sistemas de solventes, dicho paso de la reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los solventes o sistemas de solventes adecuados.

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Adicionalmente, puede usarse HPLC quiral contra un estándar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (% ee). El exceso enantiomérico se puede calcular de la siguiente manera

$$\frac{[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100\%}{}$$

donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S en la mezcla de tal manera que Rmoles + Smoles = 1. El exceso enantiomérico puede calcularse alternativamente a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada como sigue:

$$ee = \frac{[\alpha\text{-obs}]/[\alpha\text{-max}]}{1} \times 100.$$

#### Preparación de la forma cristalina anhidra:

La presente divulgación está dirigida a una forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I). La forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) puede prepararse, por ejemplo, por recristalización de la forma cristalina de hemihidrato del compuesto de fórmula (I) a partir de un solvente orgánico seco adecuadamente seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo, preferiblemente acetato de isopropilo; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35° C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente, o cualquier temperatura o intervalo dentro del mismo, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40° C a aproximadamente 90° C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 45° C a aproximadamente 60° C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 55° C.

Preferiblemente, la forma cristalina de hemihidrato del compuesto de fórmula (I), preparada, por ejemplo, como se describe en Filliers, W., et al., US 2010/0099883 A1, publicada el 22 de abril de 2010, se añade al solvente orgánico seco adecuadamente seleccionado, seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo, preferiblemente acetato de isopropilo, y la mezcla resultante se calienta. (Un experto en la técnica reconocerá que calentar la mezcla da como resultado que el compuesto de fórmula (I) se disuelva en el solvente orgánico seco). La mezcla calentada se enfría luego a aproximadamente la temperatura ambiente, dando como resultado la precipitación del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina anhidra de la presente invención.

En una realización de la presente divulgación, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) está presente como agujas.

#### Mediciones de pXRD y DSC:

La forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) se caracterizó mediante difracción de rayos X en polvo (pXRD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

pXRD:

Una muestra sólida de la forma cristalina anhidra de la presente divulgación se analizó usando un difractómetro de rayos X, un Philips modelo Empyrean equipado con un goniómetro Empyrean, un tubo de rayos X de Cu Empyrean y un detector PIXcel con espejo de rayos X parabólico enfocado. La muestra se escaneó continuamente de 3 a 40 °2θ con un tamaño de paso de 0,0016413 °2θ y un tiempo por paso de 39,525 segundos (velocidad de escaneo 0.010589°/segundos). Los ajustes de voltaje y corriente del tubo de rayos X fueron de 45 KV y 40 mA, respectivamente. La muestra "tal como se recibió" se envasó en un soporte de fondo cero y se escaneó en condiciones ambientales de temperatura y humedad. El haz incidente y la óptica del haz difractado fueron los siguientes:

Óptica del haz incidente	Óptica del haz difractado
Módulo PreFIX: Módulo de división de divergencia programable	Módulo PreFIX: Módulo X'Cellerator
Desplazamiento = 0.000°	Desplazamiento = 0.000°
Filtro: Ninguno	Filtro: Níquel
Hendidura Soller: 0.04 Rad.	Hendidura Soller: 0.04 Rad.
Máscara: Fijada 15 mm	
Hendidura Anti-Dispersión: Fijada 1/2°	Hendidura Anti-Dispersión: Programable

pXRD de forma cristalina anhidra:

La forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) se caracterizó por difracción de rayos X en polvo (pXRD) de acuerdo con el método descrito anteriormente. La Figura 1 que sigue en la presente ilustra un patrón de pXRD medido representativo para la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I).

En una realización, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) puede caracterizarse por su patrón de difracción de rayos X en polvo, que comprende los picos como se enumeran en la Tabla 1, a continuación.

**Tabla 1: picos característicos de pXRD de la forma cristalina anhidra**

Posición [°2θ±0.02]	Espaciado [Å±0.02]	Intensidad relativa [%]
5.12	17.27	3.28
7.41	11.94	5.67
7.64	11.58	2.86
8.05	10.99	2.88
10.24	8.64	16.77
11.13	7.95	2.14
12.09	7.32	0.58
12.80	6.91	1.44
13.16	6.73	5.31
14.86	5.96	26.65
15.29	5.79	23.08
16.11	5.50	9.12
16.64	5.33	0.76
17.32	5.12	100.00
18.27	4.86	59.07
18.47	4.80	35.97

(continuación)

	<b>Posición [<math>2\theta \pm 0.02</math>]</b>	<b>Espaciado d [<math>\text{Å} \pm 0.02</math>]</b>	<b>Intensidad relativa [%]</b>
5	18.76	4.73	5.79
	19.05	4.66	6.92
	20.02	4.43	6.54
10	20.48	4.34	23.71
	21.24	4.18	18.74
	21.87	4.06	0.59
15	22.37	3.97	17.61
	22.90	3.88	9.05
	23.38	3.80	3.85
20	23.62	3.77	2.64
	24.30	3.66	6.26
	24.61	3.62	0.62
25	25.25	3.53	0.83
	25.75	3.46	2.02
	26.46	3.37	1.46
30	27.08	3.29	2.92
	27.92	3.20	36.27
	28.49	3.13	5.37
35	28.75	3.11	1.25
	29.16	3.06	2.42
	29.51	3.03	2.37
40	30.01	2.98	6.25
	30.51	2.93	2.42
	31.07	2.88	1.44
45	31.66	2.83	6.64
	32.28	2.77	1.24
	33.37	2.68	4.81
50	33.72	2.66	1.42
	34.49	2.60	3.43
	35.34	2.54	0.62
55	35.71	2.51	1.09
	36.35	2.47	2.08
	37.05	2.43	2.06
60	38.17	2.36	2.45
	39.15	2.30	2.39

En una realización, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por su patrón de pXRD que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor o igual a aproximadamente el 5%, como se

muestra en la Tabla 2 a continuación.

**Tabla 2: picos de pXRD para la forma cristalina anhidra**

Posición [°2θ ± 0.02]	Espaciado d [Å ± 0.02]	Intensidad relativa [%]
7.41	11.94	5.67
10.24	8.64	16.77
13.16	6.73	5.31
14.86	5.96	26.65
15.29	5.79	23.08
16.11	5.50	9.12
17.32	5.12	100.00
18.27	4.86	59.07
18.47	4.80	35.97
18.76	4.73	5.79
19.05	4.66	6.92
20.02	4.43	6.54
20.48	4.34	23.71
21.24	4.18	18.74
22.37	3.97	17.61
22.90	3.88	9.05
24.30	3.66	6.26
27.92	3.20	36.27
28.49	3.13	5.37
30.01	2.98	6.25
31.66	2.83	6.64

En otra realización, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por su patrón de pXRD que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor o igual a aproximadamente el 10%, como se muestra en la Tabla 3 a continuación.

**Tabla 3: picos de pXRD para la forma cristalina anhidra**

Posición [°2θ ± 0.02]	Espaciado d [Å ± 0.02]	Intensidad relativa [%]
10.24	8.64	16.77
14.86	5.96	26.65
15.29	5.79	23.08
17.32	5.12	100.00
18.27	4.86	59.07
18.47	4.80	35.97
20.48	4.34	23.71
21.24	4.18	18.74

(continuación)

Posición [ $^{\circ}2\theta \pm 0.02$ ]	Espaciado d [ $\text{Å} \pm 0.02$ ]	Intensidad relativa [%]
22.37	3.98	17.61
27.92	3.20	36.27

En otra realización, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por su patrón de pXRD que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor o igual a aproximadamente el 20%, como se muestra en la Tabla 4 a continuación.

**Tabla 4: picos de pXRD para la forma cristalina anhidra**

Posición [ $^{\circ}2\theta \pm 0.02$ ]	Espaciado d [ $\text{Å} \pm 0.02$ ]	Intensidad relativa [%]
14.86	5.96	26.65
15.29	5.79	23.08
17.32	5.12	100.00
18.27	4.86	59.07
18.47	4.80	35.97
20.48	4.34	23.71
27.92	3.20	36.27

En otra realización, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta \pm 0,02$ ):  $5,12 \pm 0,02$ ,  $7,41 \pm 0,02$ ,  $7,64 \pm 0,02$ ,  $10,24 \pm 0,02$ ,  $11,13 \pm 0,02$ ,  $12,80 \pm 0,02$ ,  $14,86 \pm 0,02$ ,  $20,02 \pm 0,02$ ,  $24,30 \pm 0,02$ ,  $27,08 \pm 0,02$ ,  $27,92 \pm 0,02$  y  $30,01 \pm 0,02$ .

En otra realización, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta \pm 0,02$ ):  $5,12 \pm 0,02$ ,  $7,41 \pm 0,02$ ,  $7,46 \pm 0,02$ ,  $10,24 \pm 0,02$ ,  $14,86 \pm 0,02$ ,  $20,02 \pm 0,02$ ,  $24,30 \pm 0,02$ ,  $27,92 \pm 0,02$  y  $30,01 \pm 0,02$ .

En otra realización, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta \pm 0,02$ ):  $5,12 \pm 0,02$ ,  $7,41 \pm 0,02$ ,  $10,24 \pm 0,02$ ,  $11,13 \pm 0,02$ ,  $14,86 \pm 0,02$  y  $30,01 \pm 0,02$ .

**DSC:**

El análisis térmico se realizó usando un instrumento TA modelo Q1000 DSC. La muestra (~2-5 mg) se procesó en una bandeja de aluminio cubierta sin sellado. La referencia usada fue una bandeja de aluminio vacía. La muestra se escaneó de  $25^{\circ}$  a  $250^{\circ}$  C a una velocidad de calentamiento de  $10^{\circ}$  C/min con una purga de nitrógeno. La muestra "tal como se recibió" se colocó en una bandeja de muestras Tzero de aluminio de TA Instruments y se analizó bajo purga de nitrógeno (50 ml/min).

La forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) se caracterizó adicionalmente usando calorimetría diferencial de barrido (DSC), como se muestra en la Figura 2, de acuerdo con el método descrito anteriormente, y se encontró que mostraba un pico único a  $122,39^{\circ}$  C ( $72,17$  J/g) y con un pico a  $126,77^{\circ}$  C.

**Composición farmacéutica y métodos de tratamiento.**

La presente divulgación comprende además composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente, con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la divulgación descrito en la presente como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando a fondo el compuesto o compuestos con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y aditivos

5 adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias como azúcares o recubrirse de forma entérica para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el portador consistirá habitualmente de agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse utilizando portadores acuosos junto con los aditivos apropiados.

10 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta divulgación, el compuesto de la presente divulgación como ingrediente activo se mezcla a fondo con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales, dicho portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Así, para preparaciones orales líquidas como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para los parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o intervalo del mismo, y pueden administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo del mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo del mismo. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto que se esté empleando. Puede emplearse el uso de administración diaria o dosificación posperiódica.

35 Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitarias de comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles medidos o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo está dispersado uniformemente por toda la composición, de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición sólida de preformulación se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,01 a aproximadamente 1, 000 mg, o cualquier cantidad o intervalo del mismo, del ingrediente activo de la presente divulgación. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

60 Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente divulgación pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa,

polivinilpirrolidona o gelatina.

5 El método para tratar trastornos relacionados con la glucosa descritos en la presente divulgación también puede llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se define en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo del mismo; preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, 10 saborizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

15 Ventajosamente, los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente divulgación pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

20 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco puede combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, 25 metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

30 El líquido se forma en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

35 Para preparar una composición farmacéutica de la presente divulgación, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo se mezcla a fondo con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales, dicho portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

40 Se han descrito métodos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones, como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edición, Revisada y Ampliada, Volúmenes 1 -3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

45 La forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) de esta divulgación puede administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento relacionado con la glucosa.

50 La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg por humano adulto por día, o cualquier cantidad o intervalo del mismo. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el paciente a tratar.

55 Preferiblemente, la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) se administra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día, o de 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, o

5 cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, más preferiblemente, de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, más preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. En una realización, se suministra una cantidad eficaz de la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) a un nivel de dosificación de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg, o cualquier cantidad o intervalo de los mismos. La forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I) puede administrarse a un régimen de 1 a 4 veces al día.

10 Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo la edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración del paciente, darán lugar a la necesidad de ajustar las dosis.

15 Un experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos in vivo como in vitro que usan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado.

20 Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos, incluyendo los primeros en humanos, el rango de dosis y los ensayos de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

25 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no se pretende y no deben interpretarse como limitativos de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

### **Ejemplo 1**

#### **Forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I)**

30 Se añadió acetato de isopropilo (4,96 vol/p) al compuesto de fórmula (I) preparado como se describe en Filliers, W., et al., US 2010/0099883 A1, publicada el 22 de abril de 2010 (1 p/p) y la lechada resultante se agitó a 54°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente para producir un precipitado del anhídrido cristalino (como agujas), que se aisló por filtración. (Rendimiento: 80%)

35

### **Ejemplo 2**

#### **Forma de dosificación oral sólida - Ejemplo vaticinador**

40 Como una realización específica de una composición oral, 100 mg de la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I), preparada como se describe en la presente, se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

45 Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con propósitos de ilustración, se entenderá que la puesta en práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que entran dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes y sus equivalentes.

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol que comprende los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta$ ): 5,12 $\pm$ 0,02, 7,41 $\pm$ 0,02, 10,24 $\pm$ 0,02, 11,13 $\pm$ 0,02, 14,86 $\pm$ 0,02, y 30,01 $\pm$ 0,02, que comprende disolver una forma cristalina de hemihidrato de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol en un solvente orgánico seco seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo para producir una mezcla; calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35° C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente; y luego enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir un precipitado de la forma cristalina anhidra.

2. Un proceso para la preparación de una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol que comprende los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta$ ): 5,12 $\pm$ 0,02, 7,41 $\pm$ 0,02, 7,64 $\pm$ 0,02, 10,24 $\pm$ 0,02, 14,86 $\pm$ 0,02, 20,02 $\pm$ 0,02, 24,30 $\pm$ 0,02, 27,92 $\pm$ 0,02 y 30,01 $\pm$ 0,02, que comprende disolver una forma cristalina de hemihidrato de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol en un solvente orgánico seco seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo para producir una mezcla; calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35° C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente; y luego enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir un precipitado de la forma cristalina anhidra.

3. Un proceso de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol que comprende los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta$ ): 5,12 $\pm$ 0,02, 7,41 $\pm$ 0,02, 7,64 $\pm$ 0,02, 10,24 $\pm$ 0,02, 11,13 $\pm$ 0,02, 12,80 $\pm$ 0,02, 14,86 $\pm$ 0,02, 20,02 $\pm$ 0,02, 24,30 $\pm$ 0,02, 27,08 $\pm$ 0,02, 27,92 $\pm$ 0,02 y 30,01 $\pm$ 0,02.

4. Un proceso para la preparación de una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol que comprende los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta$ ):

Posición [ $^{\circ}2\theta \pm 0.02$ ]	Espaciado d [ $\text{Å} \pm 0.02$ ]
14.86	5.96
15.29	5.79
17.32	5.12
18.27	4.86
18.47	4.80
20.48	4.34
27.92	3.20

que comprende disolver una forma cristalina de hemihidrato de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol en un solvente orgánico seco seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo para producir una mezcla; calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35° C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente; y luego enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir un precipitado de la forma cristalina anhidra.

5. Un proceso de la Reivindicación 3, en donde la forma cristalina anhidra comprende los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta$ ):

Posición [ $^{\circ}2\theta \pm 0.02$ ]	Espaciado d [ $\text{Å} \pm 0.02$ ]
10.24	8.64
14.86	5.96
15.29	5.79
17.32	5.12
18.27	4.86
18.47	4.80

(continuación)

5

Posición [ $^{\circ}2\theta \pm 0.02$ ]	Espaciado d [ $\text{Å} \pm 0.02$ ]
20.48	4.34
21.24	4.18
22.37	3.98
27.92	3.20

10

6. Un proceso de la Reivindicación 3, en donde la forma cristalina anhidra comprende los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta$ ):

15

Posición [ $^{\circ}2\theta \pm 0.02$ ]	Espaciado d [ $\text{Å} \pm 0.02$ ]
7.41	11.94
10.24	8.64
13.16	6.73
14.86	5.96
15.29	5.79
16.11	5.50
17.32	5.12
18.27	4.86
18.47	4.80
18.76	4.73
19.05	4.66
20.02	4.43
20.48	4.34
21.24	4.18
22.37	3.97
22.90	3.88
24.30	3.66
27.92	3.20
28.49	3.13
30.01	2.98
31.66	2.83

20

25

30

35

40

45

50

7. Un proceso de la Reivindicación 3, en donde la forma cristalina anhidra comprende los siguientes picos de pXRD ( $^{\circ}2\theta$ ):

55

Posición [ $^{\circ}2\theta \pm 0.02$ ]	Espaciado d [ $\text{Å} \pm 0.02$ ]
5.12	17.27
7.41	11.94
7.64	11.58
8.05	10.99
10.24	8.64

60

65

ES 2 817 526 T3

(continuación)

	<b>Posición [°2θ ± 0.02]</b>	<b>Espaciado d [Å ± 0.02]</b>
5	11.13	7.95
	12.09	7.32
10	12.80	6.91
	13.16	6.73
	14.86	5.96
15	15.29	5.79
	16.11	5.50
	16.64	5.33
20	17.32	5.12
	18.27	4.86
	18.47	4.80
25	18.76	4.73
	19.05	4.66
	20.02	4.43
30	20.48	4.34
	21.24	4.18
	21.87	4.06
35	22.37	3.97
	22.90	3.88
	23.38	3.80
40	23.62	3.77
	24.30	3.66
	24.61	3.62
45	25.25	3.53
	25.75	3.46
	26.46	3.37
50	27.08	3.29
	27.92	3.20
	28.49	3.13
	28.75	3.11
55	29.16	3.06
	29.51	3.03
60	30.01	2.98
	30.51	2.93
	31.07	2.88
65	31.66	2.83

(continuación)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Posición [ $^{\circ}2\theta \pm 0.02$ ]	Espaciado d [ $\text{Å} \pm 0.02$ ]
32.28	2.77
33.37	2.68
33.72	2.66
34.49	2.60
35.34	2.54
35.71	2.51
36.35	2.47
37.05	2.43
38.17	2.36
39.15	2.30

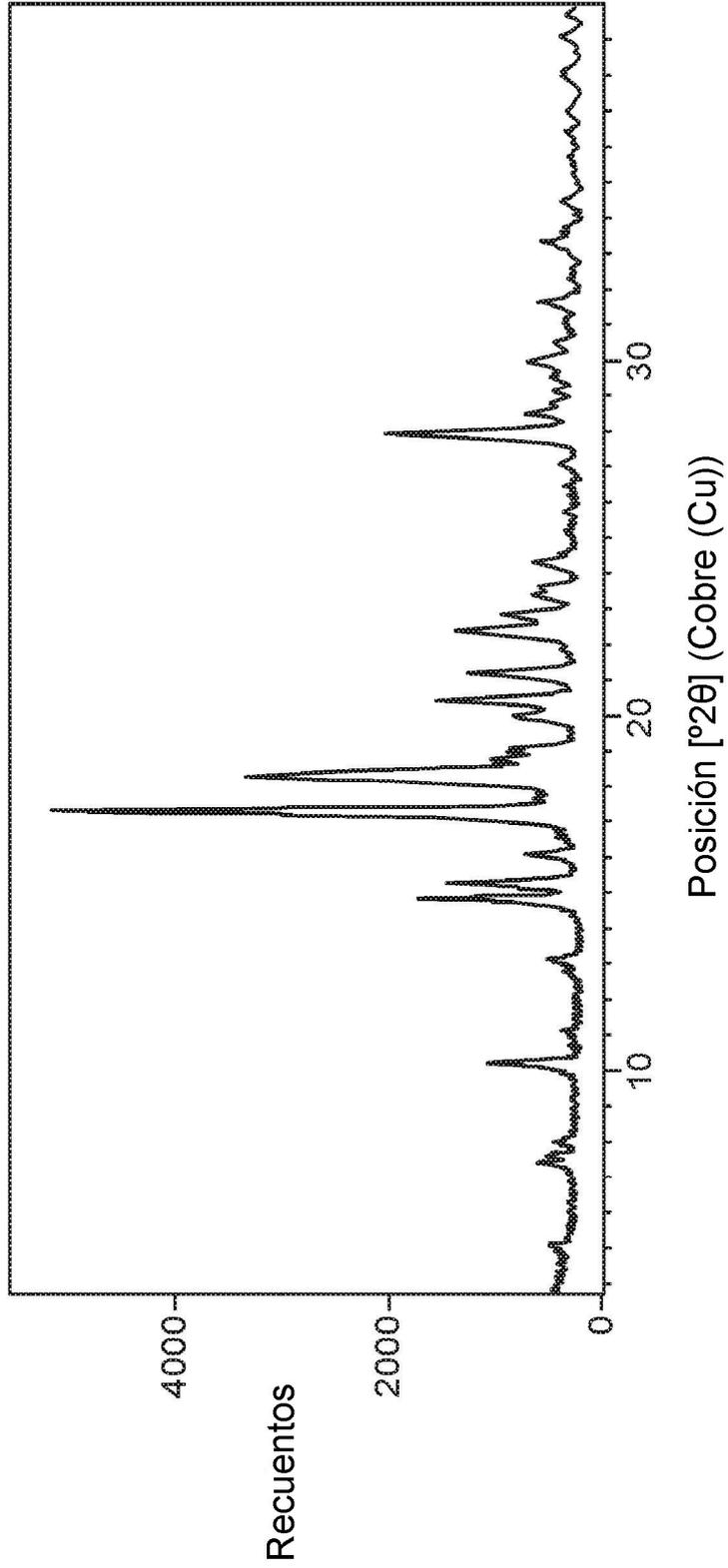
**8.** Un proceso para la preparación de una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol que tiene sustancialmente el mismo patrón de pXRD que el expuesto en la Figura 1, que comprende disolver una forma cristalina de hemihidrato de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol en un solvente orgánico seco seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo para producir una mezcla; calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35° C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente; y luego enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir un precipitado de la forma cristalina anhidra.

**9.** Un proceso para la preparación de una forma cristalina anhidra de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol, en donde la forma cristalina anhidra muestra un punto de fusión pico de aproximadamente 126,77° C, que comprende disolver una forma cristalina de hemihidrato de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol en un solvente orgánico seco seleccionado del grupo que consiste de acetato de isopropilo y acetonitrilo para producir una mezcla; calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35° C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente; y luego enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir un precipitado de la forma cristalina anhidra.

**10.** Un proceso como en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el solvente orgánico seco es acetato de isopropilo; y en donde la mezcla se calienta a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 45° C a aproximadamente 60° C.

**FIG. 1**

Patrón de pXRD representativo de la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I)



**FIG. 2**

DSC representativo de la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula (I)

