

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2005.06.27	(73) Titular(es): GRUENENTHAL GMBH	
(30) Prioridade(s): 2004.06.28 EP 04015091	ZIEGLERSTRASSE 6 52078 AACHEN	DE
(43) Data de publicação do pedido: 2007.06.27	(72) Inventor(es): HELMUT BUSCHMANN	ES
(45) Data e BPI da concessão: 2011.01.19	ANDREAS FISCHER, DR.	DE
046/2011	MICHAEL GRUSS	DE
	DAGMAR LISCHKE	DE
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA	
	RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **FORMAS CRISTALINAS DE CLORIDRATO DE (-)-(1R,2R)-3-(3- DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METILPROPIl)FENOL PARA UTILIZAÇÃO COMO INGREDIENTE ACTIVO EM COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A UMA NOVA FORMA CRISTALINA DE CLORIDRATO DE (-)-(1R,2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METILPROPIl) FENOL, A MÉTODOS PARA A SUA PRODUÇÃO, A MÉTODOS PARA A SUA UTILIZAÇÃO E A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTÊM.

RESUMO

"Formas cristalinas de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para utilização como ingrediente activo em composições farmacêuticas"

Esta invenção refere-se a uma nova forma cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, a métodos para a sua produção, a métodos para a sua utilização e a composições farmacêuticas que a contêm.

DESCRIÇÃO

"Formas cristalinas de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para utilização como ingrediente activo em composições farmacêuticas"

Esta invenção refere-se à utilização de formas cristalinas sólidas de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol como ingrediente activo em composições farmacêuticas.

O tratamento das condições de dor é de grande importância em medicina. Existe actualmente uma necessidade mundial de terapia adicional contra a dor. A necessidade premente de um tratamento orientado para o alvo de condições de dor, que seja o correcto para o paciente, o que deve ser entendido como o tratamento bem sucedido e satisfatório da dor para os pacientes, é documentado no grande número de trabalhos científicos que apareceram recentemente e ao longo dos anos no campo dos analgésicos aplicados ou sobre investigação básica sobre a nocicepção.

O objecto subjacente à presente invenção foi o de encontrar uma nova utilização de formas sólidas de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol como ingrediente activo em composições farmacêuticas para tratamento da dor, incontinência urinária ou uma doença.

As Pat. US Nos. 6248737 e 6344558, assim como a Patente Europeia EP 693475 B1 revelam a substância e a síntese de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol no exemplo 25. Como provado por difracção de raios X, a configuração 1R,2R tal como apresentada no desenho da estrutura no exemplo 25 é correcta, apesar da configuração ser reportada como (-)-(1R,2S) em US 6248737 e (-)-(1S,2S) em US 6344558, assim como em EP 693475 B1.

Verificou-se agora surpreendentemente que o cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol pode ser produzido de maneira reprodutível em duas formas cristalinas diferentes. A presente invenção proporciona uma nova utilização de uma nova forma (Forma A) de cloridrato de

(-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol que é diferente da forma já conhecida (Forma B) obtida pelo procedimento descrito no exemplo 25 da US 6248737 e US 6344558, assim como EP 693475 B1. Esta nova Forma A de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol é muito estável em condições ambientais e portanto é útil para a produção de uma composição farmacêutica.

A nova Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol pode ser identificada por difracção de raios X de pó. O padrão de difracção de raios X ("XRPD") é listado na Tabela 1.

As linhas de raios X mais importantes (valores 2-teta) em termos de intensidade que caracterizam a Forma A de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, apresentando uma ou uma combinação das seguintes numa medição de difracção do pó, quando medida utilizando radiação Cu K α à temperatura ambiente são 14,5 $\pm$ 0,2, 18,2 $\pm$ 0,2, 20,4 $\pm$ 0,2, 21,7 $\pm$ 0,2 e 25,5 $\pm$ 0,2.

Para discriminar a Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol da Forma B, é mais vantajoso olhar para os picos característicos no diagrama de difracção de raios X, i.e. as linhas com intensidade suficiente a valores de 2-teta, em que a Forma B não apresenta linhas com intensidade suficiente. Essas linhas de raios X características (valores 2-teta) para a Forma A num padrão de difracção de pó, quando medidas utilizando radiação CuK α à temperatura ambiente são: 15,1 $\pm$ 0,2, 16,0 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 20,4 $\pm$ 0,2, 22,5 $\pm$ 0,2, 27,3 $\pm$ 0,2, 29,3 $\pm$ 0,2 e 30,4 $\pm$ 0,2.

Outro método para identificar a Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol é a espectroscopia de IV. O espectro de IV da Forma A é listado na Tabela 2 em comparação com a Forma B.

No espectro de IV é característico da Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol apresentar uma combinação das seguintes bandas de IV: 3180 $\pm$ 4 cm $^{-1}$, 2970 $\pm$ 4 cm $^{-1}$, 2695 $\pm$ 4 cm $^{-1}$, 2115 $\pm$ 4 cm $^{-1}$, 1698 $\pm$ 4 cm $^{-1}$, 1462 $\pm$ 4 cm $^{-1}$, 1032 $\pm$ 4 cm $^{-1}$ e/ou 972 $\pm$ 4 cm $^{-1}$.

Pode também ser utilizada a técnica de RAMAN para identificar a Forma A cristalina de cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$. Em especial, a gama entre 800 cm^{-1} e 200 cm^{-1} , que é apresentada na Fig. 3, é utilizada vantajosamente também por meio de microscopia de RAMAN.

A análise da estrutura cristalina da forma A de cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$ revelou cristais monoclinicos com os seguintes parâmetros da célula elementar (comprimento do lado e ângulo):

a: 7,11 Å
b: 11,62 Å
c: 17,43 Å
 β : 95,00°.

A célula elementar do cristal da Forma A cristalina tem um volume de $1434 \pm 5\text{ Å}^3$ e uma densidade calculada de $1,20 \pm 0,01\text{ g/cm}^3$.

Processos para a preparação da Forma A cristalina de cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$:

O processo tem início a partir da Forma B cristalina de cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$, preparada de acordo com as Pat. US Nos. 6248737 ou 6344558 ou a Patente Europeia EP 693475 B1.

Numa concretização do processo o cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$ da Forma A cristalina é produzido por dissolução do cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$ da Forma B cristalina em acetona, acetonitrilo ou isopropanol, seguida opcionalmente por filtração, permissão da cristalização da solução e isolamento dos cristais de cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$ de Forma A cristalina, preferivelmente por filtração de novo.

Se forem utilizados acetona ou acetonitrilo é preferido que durante este processo a temperatura seja mantida abaixo de +40°C, mais preferivelmente abaixo de +25°C, especialmente após filtração. É ainda preferido que neste processo entre 5 mg e 1 mg, mais preferivelmente entre 2,5 mg e 1,4 mg, especialmente entre 2,0 mg e 1,4 mg de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol sejam dissolvidos por ml de solvente.

A utilização de isopropanol é preferida se estiverem disponíveis cristais de sementeira de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de Forma A cristalina. O isopropanol utilizado contém preferivelmente cerca de 0,5% em volume de água. A dissolução do cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de Forma B cristalina é realizada a temperaturas acima da temperatura ambiente, preferivelmente acima de 65°C, mas não excedendo 80°C. Após dissolução completa o aquecimento é desligado e os cristais de sementeira são adicionados durante a primeira fase de arrefecimento. Em seguida, a mistura resultante é arrefecida para $\leq 15^{\circ}\text{C}$, preferivelmente $\leq 10^{\circ}\text{C}$ e especialmente $\leq 5^{\circ}\text{C}$.

Opcionalmente, é possível reduzir o solvente por evaporação, preferivelmente num evaporador sob pressão reduzida. Preferivelmente, o volume remanescente da solução após evaporação não deve ser inferior a 20% do volume no início do processo. Opcionalmente é também possível adicionar carvão activado à solução preparada originalmente.

Numa concretização preferida, o cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de Forma A cristalina obtido pelo processo descrito acima é redissolvido em acetona, acetonitrilo ou isopropanol, preferivelmente no solvente já utilizado no primeiro passo, opcionalmente é filtrado para remover qualquer resíduo insolúvel e opcionalmente após redução da quantidade de solvente por evaporação é deixado cristalizar.

É preferido que no último passo de cristalização, a temperatura seja mantida a $\leq 15^{\circ}\text{C}$, mais preferivelmente $\leq 10^{\circ}\text{C}$ e especialmente $\leq 5^{\circ}\text{C}$.

Numa outra concretização do processo de acordo com a invenção, o cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de Forma A cristalina é produzido no estado sólido por arrefecimento de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de Forma B cristalina entre 24 h e 168 h a uma temperatura entre -4°C e -80°C. É preferido que neste processo a temperatura de arrefecimento esteja entre -10°C e -60°C, preferivelmente entre -15°C e -50°C, especialmente entre -25°C e -40°C e o arrefecimento seja realizado durante um tempo de 24 h e 120 h, preferivelmente entre 24h e 72 h, especialmente entre 24 h e 48 h.

A nova Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol é obtenível por dissolução de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de Forma B em acetonitrilo em conjunto com carvão activado, aquecimento da solução até ao ponto de ebulição, remoção do carvão activado por filtração, agitação da solução a uma temperatura inferior a 40°C, remoção do resíduo insolúvel por filtração e remoção de parte do solvente deixando cristalizar o cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de Forma A, redissolução dos cristais assim obtidos em acetonitrilo, remoção do resíduo insolúvel por filtração e remoção de parte do solvente, deixando cristalizar o cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de Forma A.

A Forma A cristalina tem a mesma actividade farmacológica que a Forma B, mas é mais estável sob condições ambientais. Pode ser utilizada vantajosamente como ingrediente activo em composições farmacêuticas.

Assim, a invenção refere-se ainda à utilização de uma composição farmacêutica que contém como ingrediente activo cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de Forma A cristalina de acordo com a invenção e pelo menos um aditivo e/ou substância auxiliar adequados para o tratamento de uma doença.

Essa composição farmacêutica utilizada de acordo com a invenção contém, em adição ao cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-

dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de Forma A cristalina, um ou mais aditivos e/ou substâncias auxiliares tais como, por exemplo, materiais de suporte, cargas, solventes, diluentes, agentes corantes e/ou ligantes e pode ser administrada como preparações medicamentosas líquidas na forma de soluções injectáveis, gotas ou sumos, como preparações medicamentosas semi-sólidas na forma de grânulos, comprimidos, peletes, pachos, cápsulas, emplastros ou aerossóis. A escolha das substâncias auxiliares, etc., assim como das suas quantidades a serem utilizadas dependem do facto do medicamento se destinar a ser administrado oral, per oral, parentérica, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal ou topicamente, por exemplo à pele, membranas mucosas ou olhos. Para aplicação oral, as preparações adequadas são na forma de comprimidos, pílulas revestidas com açúcar, cápsulas, grânulos, gotas, sumos e xaropes, enquanto para aplicação parentérica, tópica e por inalação, as formas adequadas são soluções, suspensões, preparações secas facilmente reconstituíveis, assim como pulverizações. A Forma A numa forma de depósito, em forma dissolvida ou num emplastro, opcionalmente com a adição de agentes que promovam a penetração na pele, são preparações percutâneas adequadas. As formas de preparação que podem ser administradas oralmente ou percutaneamente podem proporcionar a libertação retardada da Forma A cristalina de acordo com a invenção. Em princípio, outros constituintes activos conhecidos dos peritos na arte podem ser adicionados aos medicamentos de acordo com a invenção.

As formulações preferidas para a Forma A cristalina do cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol são apresentadas no pedido PCT WO 03/035054 aqui incorporado por referência.

A quantidade de constituinte activo a ser administrada ao paciente varia dependendo do peso do paciente, do tipo de aplicação, da indicação médica e gravidade da condição. Normalmente, são administrados 0,005 a 1000 mg/kg, preferivelmente 0,05 a 5 mg/kg da Forma A cristalina de acordo com a invenção.

Preferivelmente, a Forma A cristalina de acordo com a invenção é utilizada como ingrediente activo em composições farmacêuticas para o tratamento da dor ou para o tratamento da incontinência urinária. Assim, a invenção refere-se também à utilização da Forma A cristalina como ingrediente activo em composições farmacêuticas para o tratamento da dor ou para o tratamento da incontinência urinária.

A Forma A cristalina de acordo com a invenção é utilizada como ingrediente activo em composições farmacêuticas.

Concretizações do invento são:

1. Forma A cristalina de cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$ que revela pelo menos linhas de raios X (valores 2-teta) num padrão de difracção de pó quando medida utilizando radiação $\text{Cu K}\alpha$ a $15,1\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $27,3\pm 0,2$, $29,3\pm 0,2$ e $30,4\pm 0,2$, para utilização como ingrediente activo em composições farmacêuticas.
2. Forma A cristalina de cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$ de acordo com a reivindicação 1 que apresenta adicionalmente pelo menos linhas de raios X (valores 2-teta) numa difracção de pó quando medida utilizando radiação $\text{Cu K}\alpha$ a $14,5\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$ e $25,5\pm 0,2$, para utilização como ingrediente activo em composições farmacêuticas.
3. Forma A cristalina de cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$ de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por as células elementares terem uma forma monoclinica, para utilização como ingrediente activo em composições farmacêuticas.
4. Composição farmacêutica que contém como ingrediente activo a Forma A cristalina de cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$, de acordo com a reivindicação 1 a 3, para utilização no tratamento da dor ou da incontinência urinária.

5. Composição farmacêutica para utilização de acordo com a reivindicação 4 no tratamento da dor.

Adicionalmente, a invenção refere-se a um método de tratamento utilizando uma quantidade suficiente de Forma A cristalina de acordo com a invenção para o tratamento de uma doença, especialmente para utilização como ingrediente activo em composições farmacêuticas para o tratamento da dor ou incontinência urinária.

Os Exemplos que se seguem pretendem ilustrar mais completamente a invenção sem a limitar.

Exemplo 1: Receita Principal para a Preparação da Forma A

A receita principal é válida para uma escala de 50 ml.

Carregar 1,9 g de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preparado de acordo com o exemplo 25 da Patente Europeia EP 693475 B1 para um vaso de vidro de fundo redondo de 50 ml com um agitador de topo de 3 pás com chicanas.

Carregar 25 ml de isopropanol e 0,5% (v/v) de água.

Agitar a 800 rpm

Aquecer a 80°C

Manter a temperatura com agitação durante 10 minutos

Arrefecer para 65°C

Carregar 0,056 g de sementes (Peso Médio Quad. CL = 58 μm^2 , Peso Mediano Num. CL = 22 μm)

Arrefecer para 0°C durante 1 h

Filtrar a pasta através de uma coluna de filtração de PTFE (dimensão de poro 5 μm)

Secar o material sólido sob vácuo ligeiro até peso constante (aprox. 24 h)

Repetir o mesmo procedimento com o material sólido seco obtido.

Exemplo 2: Preparação da Forma A (1)

Preparou-se cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de acordo com o exemplo 25 da Patente Europeia EP 693475 B1. 32,2 mg do cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol assim

sintetizado foram - por ligeiro aquecimento até 40°C e/ou agitação num agitador orbital durante 30 min - dissolvidos em 20 ml de acetona. Em seguida, a solução foi filtrada através de um filtro de seringa de nylon com 0,20 µm de mesh e a solução foi deixada cristalizar por evaporação lenta do solvente. A Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol foi gerada, tal como provado por difracção de raios X de pó e por análise por microscopia de RAMAN.

Exemplo 3: Preparação da Forma A (2)

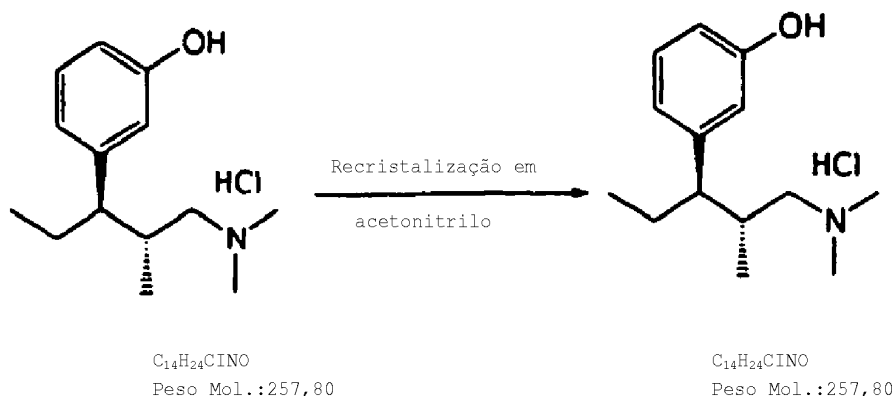
Preparou-se cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de acordo com o exemplo 25 da Patente Europeia EP 693475 B1. 32,2 mg do cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol assim sintetizado foram - se necessário por agitação durante e.g. 30 min - dissolvidos em 20 ml de acetona. Em seguida, a solução foi filtrada através de um filtro de seringa de nylon com 0,20 µm de mesh e a solução foi deixada cristalizar por evaporação lenta do solvente. Em nenhum passo após e incluindo a dissolução a temperatura foi deixada subir acima de +25°C. A Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol foi gerada, tal como provado por experiência por difracção de raios X de pó e por análise por microscopia de RAMAN.

Exemplo 4: Preparação da Forma A (3)

Preparou-se cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de acordo com o exemplo 25 da Patente Europeia EP 693475 B1. 350 mg do cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol assim sintetizado foram dissolvidos em 50 ml de acetonitrilo num balão de 250 ml. A mistura foi agitada durante 1,5 h num banho de água aquecido a 37°C ± 1°C. Qualquer resíduo insolúvel foi removido por filtração. Removeram-se 35 ml da solução límpida num evaporador rotativo a 70-80 mbar e a uma temperatura do banho de água de 30°C ± 1°C. O composto sólido precipitado foi filtrado por vácuo. A Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol foi gerada, tal como provado por difracção de raios X de pó e por análise por microscopia de RAMAN.

Exemplo 5: Preparação da Forma A (4)

Preparou-se cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de acordo com o exemplo 25 da Patente Europeia EP 693475 B1. O cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol assim sintetizado foi armazenado durante 72 h a -40°C. A Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol foi gerada, tal como provado por difracção de raios X de pó e por análise por microscopia de RAMAN.

Exemplo 6: Preparação da Forma A (5)

Preparou-se cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de acordo com o exemplo 25 da Patente Europeia EP 693475 B1. 370 mg do cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol assim sintetizado foram adicionados a 40 ml de acetonitrilo e 100 g de carvão activado num balão de 100 ml e aquecidos até ao ponto de ebulição. O carvão activado foi removido por filtração da solução quente por meio de um papel de filtro e o filtrado foi concentrado a um volume de aproximadamente 10 ml num evaporador rotativo a 150 ± 10 mbar e 50°C. A solução foi rodada lentamente durante 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, a solução foi deixada em repouso durante 30 minutos à temperatura ambiente e depois durante 1 hora a 4°C. Os Cristais são filtrados por vácuo através de um filtro de vidro (rendimento 276 mg).

266 mg destes Cristais foram dissolvidos à temperatura ambiente em 45 ml de acetonitrilo, os resíduos insolúveis

foram removidos por filtração e a solução foi rodada durante 1,5 h a 35-40°C à pressão atmosférica num evaporador rotativo. Em seguida a solução foi concentrada a 50°C e 150 ± 10 mbar até um volume de aprox. 10 ml e depois lentamente rodada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, o balão foi deixado em repouso durante 12 h a 4°C.

O sólido precipitado é filtrado por vácuo através de um filtro de vidro e seco ao ar.

Rendimento:

151 mg (40,8% da teoria em relação ao educto utilizado), forma sólida microcristalina branca.

Exemplo 7: Preparação da Forma B (1)

Preparou-se cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de acordo com o exemplo 25 da Patente Europeia EP 693475 B1. A Forma B cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol foi gerada, tal como provado por difracção de raios X de pó e por análise por microscopia de RAMAN.

Exemplo 8: Preparação da Forma B (2)

Cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preparado de acordo com um dos exemplos 1 a 5 foi moído durante pelo menos 20 min. Em seguida foi mantido a 130°C numa estufa durante 80 min. A Forma B cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol foi gerada, tal como provado por difracção de raios X de pó e por análise por microscopia de RAMAN.

Exemplo 9: Preparação da Forma B (3)

Cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preparado de acordo com um dos exemplos 1 a 5 foi criotriturado durante pelo menos 15 min. Em seguida foi mantido a 125°C num TGA durante 30 min. A Forma B cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol foi gerada, tal como provado por difracção de raios X de pó e por análise por microscopia de RAMAN.

Exemplo 10: Padrões de difracção de pó das Formas A(1) e B(1)

A recolha de dados de pó foi efectuada com um difractómetro de transmissão de pó STOE Stadi P equipado com um monocromador de germânio curvado e um detector linear de sensibilidade posicional. Os pós muito cuidadosamente moídos e foram preparados como amostras planas. Como fonte do feixe foi utilizado um tubo de raios X de cobre com radiação monocromatizada Cu K α_1 ($\lambda = 1,54051 \text{ \AA}$) gerada a 50 kV e 30 mA. A área 2θ para a medição foi de $5^\circ - 40^\circ$. A largura de passo utilizada foi 0,02 graus em 2 teta. Os dados foram recolhidos a uma temperatura de $23 \pm 1^\circ$.

Os dados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Listagem de Picos e Intensidade Relativa (2θ , picos com valor I/I ₁ de 10 e superior)				
Pico N.º	A	I/I ₁	B	I/I ₁
1	9,07	10	14,58	100
2	10,11	9	14,94	9
3	14,51	100	15,42	19
4	15,08	24	15,76	27
5	15,39	11	16,05	8
6	15,69	22	16,77	14
7	15,96	24	18,01	60
8	16,62	13	19,60	39
9	17,00	20	20,18	27
10	18,24	63	20,98	19
11	18,88	28	21,43	14
12	20,00	23	21,99	65
13	20,39	47	23,71	4
14	21,66	47	24,73	43
15	22,54	41	25,10	14
16	24,27	28	25,71	21
17	25,03	13	26,29	10
18	25,47	43	26,81	5
19	25,84	20	27,76	20
20	26,04	27	28,19	39
21	26,94	13	29,20	12

Listagem de Picos e Intensidade Relativa ($^{\circ}2\theta$, picos com valor I/I ₁ de 10 e superior)				
Pico N.º	A	I/I ₁	B	I/I ₁
22	27,29	29	29,86	13
23	27,63	28	30,28	5
24	28,33	20	30,58	6
25	28,72	12	31,15	22
26	29,09	12	32,41	6
27	29,29	21	32,91	5
28	29,76	11	33,17	6
29	30,37	23	34,34	6
30	30,74	11	35,88	9
31	31,70	14	36,29	7
32	34,37	11	39,08	9

Exemplo 11: Espectro IV das Formas A e B

Os espectros na região intermédia de IV foram adquiridos num espectrofotómetro de IV Nicolet modelo 860 com transformada de Fourier equipado com uma fonte global, um divisor de feixe ("beamsplitter") Ge/KBr e um detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). Foi utilizado um acessório de reflectância difusa Spectra-Tech, Inc. para amostragem. Cada espectro representa 256 varrimentos co-adicionados a uma resolução espectral de 4 cm^{-1} . Foi então adquirido um conjunto de dados de fundo com um espelho de alinhamento no lugar. Foi então adquirido um conjunto de dados com um feixe simples da amostra. Subsequentemente, foi adquirido um espectro $\text{Log } 1/R$ (R =Reflectância) fazendo a proporção dos dois conjuntos de dados um contra o outro. O espectrofotómetro foi calibrado (comprimento de onda) com poliestireno na altura da utilização.

Os resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Listagem de Picos de IV

Forma A		Forma B	
Pos. Pico, (cm ⁻¹)	Intensidade (log 1/R)	Pos. Pico, (cm ⁻¹)	Intensidade (log 1/R)
3180,4	1,878	3170,2	2,196
2970	1,856	3013,1	1,791
1462,1	1,848	2962,5	2,098
2695,2	1,841	2933,4	1,945
1600,9	1,838	2682	2,116
1281,6	1,771	1940,5	1,242
1378,3	1,763	1870,7	1,246
1219,9	1,754	1801,7	1,201
1181,2	1,748	1749,5	1,236
1503,6	1,743	1598,1	2,138
1256,5	1,734	1503,2	1,755
712,6	1,725	1451,5	2,164
879,8	1,713	1417,2	1,89
684,7	1,692	1396,3	1,843
798,7	1,681	1377,1	1,864
1313,6	1,673	1353,2	1,726
1005,1	1,655	1313,2	1,661
731,2	1,63	1280,7	1,977
1090,9	1,626	1254,8	1,973
810,2	1,622	1217,6	2,015
971,5	1,588	1177,5	1,868
842,6	1,576	1154,6	1,597
831,7	1,574	1136,4	1,431
1111,5	1,55	1111,3	1,512
1049,8	1,534	1090,3	1,625
1136,5	1,498	1065,9	1,425
461,3	1,476	1049,9	1,52
1065,8	1,457	1004,6	1,813
495,1	1,438	958,7	1,855
542,1	1,408	946,6	1,735
595,8	1,384	912,5	1,292
527,9	1,327	877,8	1,951
912,4	1,304	842,7	1,657
1032,4	1,3	831,4	1,664
416,9	1,287	810,7	1,715
1698,3	1,282	795,2	1,892
1940,5	1,279	730,6	1,855
1870,6	1,277	711,7	2,04
1749,4	1,268	683,4	1,917
1801,6	1,208	595,6	1,439
2115,5	1,061	542,1	1,497
		527,7	1,425
		495,1	1,663
		464,4	1,622
		416,7	1,439

Exemplo 12: Análise da Estrutura do Cristal Singular da Forma A

Um cristal incolor de cloridrato de $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil})\text{fenol}$ preparado de acordo com um dos exemplos 2 a 6 possuindo dimensões aproximadas de $0,6 \times 0,60 \times 0,50$ mm foi montado numa fibra de vidro com orientação aleatória. O exame preliminar e a recolha de dados foram realizados com radiação $\text{Cu K}\alpha$ ($1,54184 \text{ \AA}$) num difractor de eixo kapa equipado com um cristal de grafite controlado por um computador Enraf-Nonius CAD4, monocromador de feixe incidente.

As constantes de célula e uma matriz de orientação para recolha de dados foram obtidas por refinamento de mínimos quadrados utilizando os ângulos de ajustamento de 25 reflexões no intervalo $16^\circ < \theta < 24^\circ$, medidos pelo método de ranhura diagonal de centralização controlado por computador. Os parâmetros de célula monoclinica e o volume calculado são: $a = 7,110(3)$, $b = 11,615(4)$, $c = 17,425(6) \text{ \AA}$, $\beta = 95,00(3)$, $V = 1433,5(10) \text{ \AA}^3$. Para $Z = 4$ e peso da fórmula de 257,79 a densidade calculada é $1,20 \text{ g cm}^{-3}$. O grupo espacial foi determinado como sendo $P2_1$ (No. 19).

Os dados foram recolhidos a uma temperatura de $103 \pm 5^\circ\text{C}$ utilizando a técnica ω - θ . A velocidade de varrimento variou de 4 a $20^\circ/\text{min}$ (em ω). A velocidade de varrimento variável permite a recolha de dados rápida para reflexões intensas em que é utilizada uma velocidade de varrimento rápida e assegura uma boa estatística de contagem para reflexões fracas em que é utilizada uma velocidade de varrimento lenta. Os dados foram recolhidos até um máximo de 2θ de $75,11^\circ$. O intervalo de varrimento (in°) foi determinado em função de θ para corrigir a separação do duplete $\text{K}\alpha$. A largura do varrimento foi calculada como se segue:

$$\text{Largura do varrimento } \theta = 0,8 + 0,140 \tan \theta$$

As contagens de fundo cristal em movimento contador em movimento foram realizadas por varrimento de um intervalo 25% acima e abaixo deste intervalo. Assim, a razão do tempo de contagem de pico para tempo de contagem de fundo foi 2:1. A

abertura do contador foi também ajustada em função de θ . A largura da abertura horizontal variou entre 2,4 e 2,5 mm; a abertura vertical foi regulada a 4,0 mm.

Os resultados para a Forma A, tal como recolhidos num documento ".cif" comumente conhecido para referência completa das distâncias no seio da molécula, são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3:

```

_audit_creation_method      SHELXL-97
_chemical_name_systematic
;
?
;
_chemical_name_common      ?
_chemical_melting_point    ?
_chemical_formula_moiety    ?
_chemical_formula_sum
'C14 H24 Cl N O'
_chemical_formula_weight    257.79

loop_
_atom_type_symbol
_atom_type_description
_atom_type_scatter_dispersion_real
_atom_type_scatter_dispersion_imag
_atom_type_scatter_source
'Cl' 'Cl' 0.3639 0.7018
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0492 0.0322
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'N' 'N' 0.0311 0.0180
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'C' 'C' 0.0181 0.0091
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'H' 'H' 0.0000 0.0000
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_symmetry_cell_setting      ?
_symmetry_space_group_name_H-M ?

loop_
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'x, y, z'
'-x, y+1/2, -z'

_cell_length_a              7.110(3)
_cell_length_b              11.615(4)
_cell_length_c              17.425(5)
_cell_angle_alpha           90.00
_cell_angle_beta            95.00(3)
_cell_angle_gamma           90.00
_cell_volume                 1433.5(10)
_cell_formula_units_Z        4
_cell_measurement_temperature 170(2)

```

```

_cell_measurement_reflns_used      ?
_cell_measurement_theta_min        ?
_cell_measurement_theta_max        ?

_exptl_crystal_description         ?
_exptl_crystal_colour              ?
_exptl_crystal_size_max            ?
_exptl_crystal_size_mid            ?
_exptl_crystal_size_min            ?
_exptl_crystal_density_meas        ?
_exptl_crystal_density_diffn       1.195
_exptl_crystal_density_method      'not measured'
_exptl_crystal_F_000               560
_exptl_absorpt_coefficient_mu       2.230
_exptl_absorpt_correction_type      ?
_exptl_absorpt_correction_T_min     ?
_exptl_absorpt_correction_T_max     ?
_exptl_absorpt_process_details     ?

_exptl_special_details
;
?
;

_diffn_ambient_temperature          170(2)
_diffn_radiation_wavelength         1.54184
_diffn_radiation_type               CuK $\alpha$ 
_diffn_radiation_source              'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator       graphite
_diffn_measurement_device_type       ?
_diffn_measurement_method            ?
_diffn_detector_area_resol_mean     ?
_diffn_standards_number              ?
_diffn_standards_interval_count      ?
_diffn_standards_interval_time      ?
_diffn_standards_decay_%            ?
_diffn_reflns_number                 4531
_diffn_reflns_av_R_equivalents       0.0000
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI        0.0951
_diffn_reflns_limit_h_min            0
_diffn_reflns_limit_h_max            8
_diffn_reflns_limit_k_min            -14
_diffn_reflns_limit_k_max            14
_diffn_reflns_limit_l_min            -21
_diffn_reflns_limit_l_max            21
_diffn_reflns_theta_min              4.58
_diffn_reflns_theta_max              75.11
_reflns_number_total                 4531
_reflns_number_gt                    4051
_reflns_threshold_expression         >2sigma(I)

_computing_data_collection           ?
_computing_cell_refinement           ?
_computing_data_reduction            ?
_computing_structure_solution        'SHELXS-86 (Sheldrick, 1990)'
_computing_structure_refinement      'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_molecular_graphics        ?
_computing_publication_material     ?

_refine_special_details
;
Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-factor wR and
goodness of fit S are based on  $F^2$ , conventional R-factors R are based
on F, with F set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of
 $F^2 > 2\sigma(F^2)$  is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based
on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on F, and R-

```

factors based on ALL data will be even larger.

```

;
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type full
_refine_ls_weighting_scheme calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/(\s^2*(Fo^2)+{0.1109P}^2+0.1653P) where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
_atom_sites_solution_hydrogens geom
_refine_ls_hydrogen_treatment mixed
_refine_ls_extinction_method none
_refine_ls_extinction_coef ?
_refine_ls_abs_structure_details
'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack 0.027(19)
_refine_ls_number_reflms 4531
_refine_ls_number_parameters 323
_refine_ls_number_restraints 1
_refine_ls_R_factor_all 0.0643
_refine_ls_R_factor_gt 0.0588
_refine_ls_wR_factor_ref 0.1673
_refine_ls_wR_factor_gt 0.1629
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.035
_refine_ls_restrained_S_all 1.035
_refine_ls_shift/su_max 0.003
_refine_ls_shift/su_mean 0.000

loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_adp_type
_atom_site_occupancy
_atom_site_symmetry_multiplicity
_atom_site_calc_flag
_atom_site_refinement_flags
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
Cl1 Cl 0.21479(13) 0.35406(8) 0.98781(6) 0.0288(2) Uani 1 1 d . . .
Cl2 Cl 0.72788(13) 0.25508(8) 0.50890(6) 0.0280(2) Uani 1 1 d . . .
O1 O -0.0588(5) 0.5289(3) 0.90769(18) 0.0362(7) Uani 1 1 d . . .
H1 H -0.038(15) 0.457(10) 0.918(5) 0.11(3) Uiso 1 1 d . . .
N1 N 0.0822(4) 0.3979(3) 0.49638(17) 0.0220(6) Uani 1 1 d . . .
H1A H -0.0096 0.3523 0.5133 0.026 Uiso 1 1 calc R . .
O2 O 0.4799(4) 0.0769(3) 0.57952(16) 0.0364(7) Uani 1 1 d . . .
H2 H 0.531(14) 0.131(9) 0.551(5) 0.10(3) Uiso 1 1 d . . .
N2 N 0.5722(5) 0.2083(3) 1.0053(2) 0.0269(7) Uani 1 1 d . . .
H2A H 0.4770 0.2536 0.9841 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
C1 C 0.2263(6) 0.3215(4) 0.4667(2) 0.0331(10) Uani 1 1 d . . .
H1A H 0.1737 0.2848 0.4189 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
H1B H 0.2630 0.2622 0.5051 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
H1C H 0.3374 0.3671 0.4564 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
C2 C -0.0085(6) 0.4736(4) 0.4336(2) 0.0313(9) Uani 1 1 d . . .
H2A H 0.0838 0.5299 0.4182 0.041 Uiso 1 1 calc R . .
H2B H -0.1162 0.5141 0.4525 0.041 Uiso 1 1 calc R . .
H2C H -0.0523 0.4261 0.3891 0.041 Uiso 1 1 calc R . .
C3 C 0.1580(5) 0.4713(3) 0.5628(2) 0.0224(7) Uani 1 1 d . . .
H3A H 0.0525 0.5130 0.5827 0.029 Uiso 1 1 calc R . .
H3B H 0.2438 0.5287 0.5439 0.029 Uiso 1 1 calc R . .
C4 C 0.2627(5) 0.4056(3) 0.6291(2) 0.0207(7) Uani 1 1 d . . .
H4 H 0.3700 0.3668 0.6086 0.027 Uiso 1 1 calc R . .
C5 C 0.1401(6) 0.3130(4) 0.6613(2) 0.0290(8) Uani 1 1 d . . .

```

H5A H 0.2110 0.2747 0.7048 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
H5B H 0.1040 0.2563 0.6210 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
H5C H 0.0262 0.3484 0.6788 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
C6 C 0.3437(5) 0.4902(3) 0.6925(2) 0.0218(7) Uani 1 1 d . . .
H6 H 0.4100 0.4422 0.7324 0.028 Uiso 1 1 calc R . . .
C7 C 0.4927(5) 0.5729(4) 0.6656(2) 0.0272(8) Uani 1 1 d . . .
H7A H 0.4328 0.6227 0.6252 0.035 Uiso 1 1 calc R . . .
H7B H 0.5381 0.6223 0.7090 0.035 Uiso 1 1 calc R . . .
C8 C 0.6603(6) 0.5138(4) 0.6351(3) 0.0378(10) Uani 1 1 d . . .
H8A H 0.7580 0.5710 0.6270 0.049 Uiso 1 1 calc R . . .
H8B H 0.6204 0.4761 0.5860 0.049 Uiso 1 1 calc R . . .
H8C H 0.7111 0.4561 0.6723 0.049 Uiso 1 1 calc R . . .
C9 C 0.1930(5) 0.5552(3) 0.7326(2) 0.0213(7) Uani 1 1 d . . .
C10 C 0.1188(6) 0.6603(3) 0.7050(2) 0.0249(8) Uani 1 1 d . . .
H10 H 0.1604 0.6936 0.6577 0.032 Uiso 1 1 calc R . . .
C11 C -0.0137(6) 0.7175(3) 0.7448(2) 0.0281(8) Uani 1 1 d . . .
H11 H -0.0656 0.7908 0.7248 0.036 Uiso 1 1 calc R . . .
C12 C -0.0739(6) 0.6733(4) 0.8117(2) 0.0278(8) Uani 1 1 d . . .
H12 H -0.1670 0.7153 0.8392 0.036 Uiso 1 1 calc R . . .
C13 C -0.0019(6) 0.5686(4) 0.8404(2) 0.0265(8) Uani 1 1 d . . .
C14 C 0.1313(5) 0.5102(3) 0.8001(2) 0.0234(8) Uani 1 1 d . . .
H14 H 0.1819 0.4364 0.8198 0.030 Uiso 1 1 calc R . . .
C20 C 0.7093(7) 0.2841(5) 1.0502(3) 0.0414(11) Uani 1 1 d . . .
H20A H 0.6484 0.3193 1.0927 0.054 Uiso 1 1 calc R . . .
H20B H 0.7521 0.3445 1.0166 0.054 Uiso 1 1 calc R . . .
H20C H 0.8179 0.2384 1.0710 0.054 Uiso 1 1 calc R . . .
C21 C 0.4877(7) 0.1235(5) 1.0570(3) 0.0410(11) Uani 1 1 d . . .
H21A H 0.4403 0.1642 1.1006 0.053 Uiso 1 1 calc R . . .
H21B H 0.5842 0.0677 1.0760 0.053 Uiso 1 1 calc R . . .
H21C H 0.3833 0.0830 1.0281 0.053 Uiso 1 1 calc R . . .
C22 C 0.6542(6) 0.1458(3) 0.9408(2) 0.0248(8) Uani 1 1 d . . .
H22A H 0.5532 0.1026 0.9118 0.032 Uiso 1 1 calc R . . .
H22B H 0.7472 0.0900 0.9629 0.032 Uiso 1 1 calc R . . .
C23 C 0.7484(5) 0.2230(3) 0.8856(2) 0.0221(7) Uani 1 1 d . . .
H23 H 0.8433 0.2688 0.9162 0.029 Uiso 1 1 calc R . . .
C24 C 0.6086(6) 0.3070(4) 0.8447(2) 0.0290(8) Uani 1 1 d . . .
H24A H 0.5114 0.2639 0.8133 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
H24B H 0.6755 0.3580 0.8115 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
H24C H 0.5491 0.3530 0.8830 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
C25 C 0.8541(5) 0.1512(3) 0.8274(2) 0.0201(7) Uani 1 1 d . . .
H25 H 0.9081 0.2070 0.7933 0.026 Uiso 1 1 calc R . . .
C26 C 1.0222(6) 0.0857(4) 0.8681(2) 0.0283(8) Uani 1 1 d . . .
H26A H 1.0938 0.1379 0.9040 0.037 Uiso 1 1 calc R . . .
H26B H 0.9748 0.0224 0.8982 0.037 Uiso 1 1 calc R . . .
C27 C 1.1528(6) 0.0374(4) 0.8118(3) 0.0356(10) Uani 1 1 d . . .
H27A H 1.0856 -0.0210 0.7794 0.046 Uiso 1 1 calc R . . .
H27B H 1.2632 0.0024 0.8403 0.046 Uiso 1 1 calc R . . .
H27C H 1.1941 0.0997 0.7792 0.046 Uiso 1 1 calc R . . .
C28 C 0.7250(5) 0.0740(3) 0.7756(2) 0.0220(7) Uani 1 1 d . . .
C29 C 0.6682(5) -0.0349(3) 0.7991(2) 0.0238(8) Uani 1 1 d . . .
H29 H 0.7118 -0.0637 0.8505 0.031 Uiso 1 1 calc R . . .
C30 C 0.5507(5) -0.1019(3) 0.7501(2) 0.0263(8) Uani 1 1 d . . .
H30 H 0.5114 -0.1776 0.7677 0.034 Uiso 1 1 calc R . . .
C31 C 0.4871(6) -0.0654(3) 0.6769(2) 0.0260(8) Uani 1 1 d . . .
H31 H 0.4048 -0.1144 0.6428 0.034 Uiso 1 1 calc R . . .
C32 C 0.5427(6) 0.0430(4) 0.6529(2) 0.0258(8) Uani 1 1 d . . .
C33 C 0.6604(5) 0.1116(4) 0.7018(2) 0.0240(8) Uani 1 1 d . . .
H33 H 0.6986 0.1876 0.6842 0.031 Uiso 1 1 calc R . . .

loop_
_atom_site_aniso_label
_atom_site_aniso_U_11
_atom_site_aniso_U_22
_atom_site_aniso_U_33
_atom_site_aniso_U_23
_atom_site_aniso_U_13
_atom_site_aniso_U_12

```

C11 0.0230(5) 0.0271(5) 0.0358(5) -0.0027(4) -0.0009(3) 0.0042(3)
C12 0.0231(4) 0.0250(4) 0.0353(5) -0.0018(4) -0.0017(3) -0.0047(3)
O1 0.0351(18) 0.0412(18) 0.0333(16) 0.0069(14) 0.0084(13) 0.0127(14)
N1 0.0190(15) 0.0277(16) 0.0181(14) 0.0011(12) -0.0043(11) -0.0050(12)
O2 0.0330(17) 0.052(2) 0.0214(13) 0.0053(14) -0.0109(11) -0.0124(15)
N2 0.0224(17) 0.0311(17) 0.0272(16) 0.0015(14) 0.0018(13) 0.0078(14)
C1 0.029(2) 0.044(2) 0.0261(19) -0.0056(18) 0.0013(16) 0.0060(18)
C2 0.025(2) 0.041(2) 0.0259(18) 0.0107(17) -0.0083(15) -0.0045(17)
C3 0.0200(18) 0.0203(17) 0.0259(17) 0.0015(14) -0.0042(14) -0.0042(13)
C4 0.0188(18) 0.0229(17) 0.0198(16) -0.0007(14) -0.0019(13) 0.0026(14)
C5 0.033(2) 0.0253(19) 0.0280(19) 0.0018(15) -0.0032(16) -0.0035(16)
C6 0.0174(18) 0.0263(18) 0.0203(16) -0.0021(14) -0.0064(13) 0.0059(14)
C7 0.0176(19) 0.030(2) 0.032(2) -0.0103(17) -0.0063(14) 0.0003(15)
C8 0.020(2) 0.040(2) 0.054(3) -0.011(2) 0.0051(18) -0.0026(18)
C9 0.0175(18) 0.0256(18) 0.0194(16) -0.0055(14) -0.0067(13) 0.0009(14)
C10 0.0233(19) 0.0245(18) 0.0257(18) 0.0002(15) -0.0039(14) 0.0005(14)
C11 0.023(2) 0.0279(19) 0.032(2) 0.0003(16) -0.0088(15) 0.0054(15)
C12 0.0196(19) 0.031(2) 0.032(2) -0.0052(17) -0.0005(15) 0.0054(15)
C13 0.022(2) 0.033(2) 0.0236(17) 0.0001(16) -0.0024(14) 0.0030(16)
C14 0.0202(18) 0.0237(19) 0.0250(18) 0.0001(15) -0.0051(14) 0.0046(14)
C20 0.040(3) 0.051(3) 0.032(2) -0.012(2) -0.0028(19) -0.001(2)
C21 0.039(3) 0.049(3) 0.037(2) 0.010(2) 0.0164(19) 0.010(2)
C22 0.027(2) 0.0229(18) 0.0249(18) -0.0006(15) 0.0024(15) 0.0020(15)
C23 0.0209(18) 0.0224(17) 0.0221(17) -0.0019(14) -0.0027(13) 0.0025(13)
C24 0.032(2) 0.0271(19) 0.0274(19) 0.0020(16) -0.0009(16) 0.0077(16)
C25 0.0148(16) 0.0245(17) 0.0200(16) 0.0009(14) -0.0032(12) 0.0011(13)
C26 0.0207(19) 0.033(2) 0.0301(19) -0.0017(17) -0.0040(15) 0.0065(16)
C27 0.025(2) 0.039(2) 0.043(2) 0.001(2) 0.0045(17) 0.0067(18)
C28 0.0179(18) 0.0271(18) 0.0209(17) -0.0011(15) 0.0006(13) 0.0049(14)
C29 0.0215(19) 0.0248(18) 0.0251(17) -0.0013(15) 0.0014(14) 0.0032(14)
C30 0.024(2) 0.0218(18) 0.033(2) -0.0042(16) 0.0055(15) -0.0009(15)
C31 0.0188(19) 0.031(2) 0.0283(19) -0.0104(16) 0.0013(14) -0.0021(15)
C32 0.0212(19) 0.035(2) 0.0213(17) -0.0022(15) 0.0023(14) -0.0019(16)
C33 0.0173(18) 0.0299(19) 0.0246(18) 0.0005(15) 0.0014(13) -0.0043(14)

```

_geom_special_details

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

```

loop
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_publ_flag
O1 C13 1.355(5) . ?
O1 H1 0.86(11) . ?
N1 C1 1.482(5) . ?
N1 C3 1.499(5) . ?
N1 C2 1.504(5) . ?
N1 H1A 0.9100 . ?
O2 C32 1.374(5) . ?
O2 H2 0.90(9) . ?
N2 C20 1.485(6) . ?
N2 C21 1.495(6) . ?
N2 C22 1.497(5) . ?
N2 H2A 0.9100 . ?
C1 H1A 0.9801 . ?
C1 H1B 0.9801 . ?
C1 H1C 0.9801 . ?

```

C2 H2A 0.9801 . ?
C2 H2B 0.9801 . ?
C2 H2C 0.9801 . ?
C3 C4 1.524(5) . ?
C3 H3A 0.9800 . ?
C3 H3B 0.9800 . ?
C4 C5 1.522(5) . ?
C4 C6 1.553(5) . ?
C4 H4 0.9800 . ?
C5 H5A 0.9801 . ?
C5 H5B 0.9801 . ?
C5 H5C 0.9801 . ?
C6 C9 1.528(5) . ?
C6 C7 1.533(6) . ?
C6 H6 0.9800 . ?
C7 C8 1.511(6) . ?
C7 H7A 0.9800 . ?
C7 H7B 0.9800 . ?
C8 H8A 0.9801 . ?
C8 H8B 0.9801 . ?
C8 H8C 0.9801 . ?
C9 C14 1.392(5) . ?
C9 C10 1.398(5) . ?
C10 C11 1.386(6) . ?
C10 H10 0.9800 . ?
C11 C12 1.376(6) . ?
C11 H11 0.9800 . ?
C12 C13 1.395(6) . ?
C12 H12 0.9800 . ?
C13 C14 1.402(5) . ?
C14 H14 0.9800 . ?
C20 H20A 0.9801 . ?
C20 H20B 0.9801 . ?
C20 H20C 0.9801 . ?
C21 H21A 0.9801 . ?
C21 H21B 0.9801 . ?
C21 H21C 0.9801 . ?
C22 C23 1.513(5) . ?
C22 H22A 0.9800 . ?
C22 H22B 0.9800 . ?
C23 C24 1.525(5) . ?
C23 C25 1.556(5) . ?
C23 H23 0.9800 . ?
C24 H24A 0.9801 . ?
C24 H24B 0.9801 . ?
C24 H24C 0.9801 . ?
C25 C28 1.523(5) . ?
C25 C26 1.537(5) . ?
C25 H25 0.9800 . ?
C26 C27 1.517(5) . ?
C26 H26A 0.9800 . ?
C26 H26B 0.9800 . ?
C27 H27A 0.9801 . ?
C27 H27B 0.9801 . ?
C27 H27C 0.9801 . ?
C28 C33 1.397(5) . ?
C28 C29 1.400(6) . ?
C29 C30 1.382(6) . ?
C29 H29 0.9800 . ?
C30 C31 1.381(6) . ?
C30 H30 0.9800 . ?
C31 C32 1.395(6) . ?
C31 H31 0.9800 . ?
C32 C33 1.392(6) . ?
C33 H33 0.9800 . ?

loop

```

_geom_angle_atom_site_label_1
_geom_angle_atom_site_label_2
_geom_angle_atom_site_label_3
_geom_angle
_geom_angle_site_symmetry_1
_geom_angle_site_symmetry_3
_geom_angle_publ_flag
C13 O1 H1 116(6) . . ?
C1 N1 C3 113.4(3) . . ?
C1 N1 C2 111.2(3) . . ?
C3 N1 C2 109.4(3) . . ?
C1 N1 H1A 107.5 . . ?
C3 N1 H1A 107.5 . . ?
C2 N1 H1A 107.5 . . ?
C32 O2 H2 127(6) . . ?
C20 N2 C21 110.7(4) . . ?
C20 N2 C22 113.7(3) . . ?
C21 N2 C22 109.6(3) . . ?
C20 N2 H2A 107.5 . . ?
C21 N2 H2A 107.5 . . ?
C22 N2 H2A 107.5 . . ?
N1 C1 H1A 109.5 . . ?
N1 C1 H1B 109.5 . . ?
H1A C1 H1B 109.5 . . ?
N1 C1 H1C 109.5 . . ?
H1A C1 H1C 109.5 . . ?
H1B C1 H1C 109.5 . . ?
N1 C2 H2A 109.5 . . ?
N1 C2 H2B 109.5 . . ?
H2A C2 H2B 109.5 . . ?
N1 C2 H2C 109.5 . . ?
H2A C2 H2C 109.5 . . ?
H2B C2 H2C 109.5 . . ?
N1 C3 C4 114.8(3) . . ?
N1 C3 H3A 108.6 . . ?
C4 C3 H3A 108.6 . . ?
N1 C3 H3B 108.6 . . ?
C4 C3 H3B 108.6 . . ?
H3A C3 H3B 107.6 . . ?
C5 C4 C3 112.1(3) . . ?
C5 C4 C6 111.9(3) . . ?
C3 C4 C6 110.4(3) . . ?
C5 C4 H4 107.4 . . ?
C3 C4 H4 107.4 . . ?
C6 C4 H4 107.4 . . ?
C4 C5 H5A 109.5 . . ?
C4 C5 H5B 109.5 . . ?
H5A C5 H5B 109.5 . . ?
C4 C5 H5C 109.5 . . ?
H5A C5 H5C 109.5 . . ?
H5B C5 H5C 109.5 . . ?
C9 C6 C7 111.2(3) . . ?
C9 C6 C4 114.0(3) . . ?
C7 C6 C4 113.7(3) . . ?
C9 C6 H6 105.7 . . ?
C7 C6 H6 105.7 . . ?
C4 C6 H6 105.7 . . ?
C8 C7 C6 114.2(4) . . ?
C8 C7 H7A 108.7 . . ?
C6 C7 H7A 108.7 . . ?
C8 C7 H7B 108.7 . . ?
C6 C7 H7B 108.7 . . ?
H7A C7 H7B 107.6 . . ?
C7 C8 H8A 109.5 . . ?
C7 C8 H8B 109.5 . . ?
H8A C8 H8B 109.5 . . ?
C7 C8 H8C 109.5 . . ?

```

H8A C8 H8C 109.5 . . ?
H8B C8 H8C 109.5 . . ?
C14 C9 C10 118.7(3) . . ?
C14 C9 C6 119.0(3) . . ?
C10 C9 C6 122.2(3) . . ?
C11 C10 C9 119.9(4) . . ?
C11 C10 H10 120.0 . . ?
C9 C10 H10 120.0 . . ?
C12 C11 C10 121.3(4) . . ?
C12 C11 H11 119.3 . . ?
C10 C11 H11 119.3 . . ?
C11 C12 C13 119.8(4) . . ?
C11 C12 H12 120.1 . . ?
C13 C12 H12 120.1 . . ?
O1 C13 C12 118.6(4) . . ?
O1 C13 C14 122.3(4) . . ?
C12 C13 C14 119.0(4) . . ?
C9 C14 C13 121.2(3) . . ?
C9 C14 H14 119.4 . . ?
C13 C14 H14 119.4 . . ?
N2 C20 H20A 109.5 . . ?
N2 C20 H20B 109.5 . . ?
H20A C20 H20B 109.5 . . ?
N2 C20 H20C 109.5 . . ?
H20A C20 H20C 109.5 . . ?
H20B C20 H20C 109.5 . . ?
N2 C21 H21A 109.5 . . ?
N2 C21 H21B 109.5 . . ?
H21A C21 H21B 109.5 . . ?
N2 C21 H21C 109.5 . . ?
H21A C21 H21C 109.5 . . ?
H21B C21 H21C 109.5 . . ?
N2 C22 C23 114.4(3) . . ?
N2 C22 H22A 108.7 . . ?
C23 C22 H22A 108.7 . . ?
N2 C22 H22B 108.7 . . ?
C23 C22 H22B 108.7 . . ?
H22A C22 H22B 107.6 . . ?
C22 C23 C24 111.7(3) . . ?
C22 C23 C25 111.3(3) . . ?
C24 C23 C25 111.8(3) . . ?
C22 C23 H23 107.3 . . ?
C24 C23 H23 107.3 . . ?
C25 C23 H23 107.3 . . ?
C23 C24 H24A 109.5 . . ?
C23 C24 H24B 109.5 . . ?
H24A C24 H24B 109.5 . . ?
C23 C24 H24C 109.5 . . ?
H24A C24 H24C 109.5 . . ?
H24B C24 H24C 109.5 . . ?
C28 C25 C26 112.8(3) . . ?
C28 C25 C23 113.7(3) . . ?
C26 C25 C23 111.4(3) . . ?
C28 C25 H25 106.1 . . ?
C26 C25 H25 106.1 . . ?
C23 C25 H25 106.1 . . ?
C27 C26 C25 112.3(3) . . ?
C27 C26 H26A 109.1 . . ?
C25 C26 H26A 109.1 . . ?
C27 C26 H26B 109.1 . . ?
C25 C26 H26B 109.1 . . ?
H26A C26 H26B 107.9 . . ?
C26 C27 H27A 109.5 . . ?
C26 C27 H27B 109.5 . . ?
H27A C27 H27B 109.5 . . ?
C26 C27 H27C 109.5 . . ?
H27A C27 H27C 109.5 . . ?

```

H27B C27 H27C 109.5 . . ?
C33 C28 C29 118.2(4) . . ?
C33 C28 C25 119.6(3) . . ?
C29 C28 C25 122.2(3) . . ?
C30 C29 C28 120.1(4) . . ?
C30 C29 H29 120.0 . . ?
C28 C29 H29 120.0 . . ?
C31 C30 C29 122.0(4) . . ?
C31 C30 H30 119.0 . . ?
C29 C30 H30 119.0 . . ?
C30 C31 C32 118.4(4) . . ?
C30 C31 H31 120.8 . . ?
C32 C31 H31 120.8 . . ?
O2 C32 C31 117.4(4) . . ?
O2 C32 C33 122.3(4) . . ?
C31 C32 C33 120.3(4) . . ?
C28 C33 C32 121.1(4) . . ?
C28 C33 H33 119.5 . . ?
C32 C33 H33 119.5 . . ?

_diffn_measured_fraction_theta_max 0.775
_diffn_reflms_theta_full 75.11
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.775
_refine_diff_density_max 0.686
_refine_diff_density_min -0.696
_refine_diff_density_rms 0.072

```

Exemplo 13: Análise da Estrutura do Cristal Singular da Forma B

Um pedaço incolor de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preparado de acordo com um dos exemplos 7 a 9 possuindo dimensões aproximadas de 0,44 x 0,40 x 0,35 mm foi montado numa fibra de vidro com orientação aleatória. O exame preliminar e a recolha de dados foram realizados com radiação de Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) num difractor Nonius Kappa CCD.

As constantes de célula e uma matriz de orientação para recolha de dados foram obtidos por refinamento de mínimos quadrados utilizando os ângulos de ajustamento de 6172 reflexões no intervalo $5 < \theta < 27^\circ$. Os parâmetros de célula ortorrômbica e o volume calculado são: $a = 7,0882(3)$, $b = 11,8444(6)$, $c = 17,6708(11) \text{ \AA}$, $V = 1483,6(2) \text{ \AA}^3$. Para $Z = 4$ e peso de fórmula de 257,79 a densidade calculada é $1,15 \text{ g cm}^{-3}$. A mosaicidade refinada de DENZO/SCALEPACK foi $0,68^\circ$ ($<1 \text{ mod}$, $<2 \text{ fraco}$) indicando uma qualidade cristalina moderada. O grupo espacial foi determinado pelo programa ABSEN. Pela presença sistemática de:

$$h00 \quad h=2n$$

$$0k0 \quad k=2n$$

$$00l \quad l=2n$$

e por refinamento subsequente por mínimos quadrados, o grupo espacial foi determinado como sendo $P2_12_12_1$ (número 19).

Os resultados foram recolhidos até um valor máximo 2θ de $55,0^\circ$, a uma temperatura de 343 ± 1 K.

Os resultados dos exemplos 12 e 13 são comparados na Tabela 3:

Tabela 3

	Forma A (monoclínica)	Forma B (ortorrômbica)
Fórmula	C ₁₄ H ₂₄ Cl N O	C ₁₄ H ₂₄ Cl N O
P.M. / g/mol	257,79	257,79
Grupo espacial	No. 4, $P2_1$	No. 19, $P2_12_12_1$
Z (No. de Unidades)	4	4
a / Å	7,110(3)	7,0882(3)
b / Å	11,615(4)	11,8444(6)
c / Å	17,425(6)	17,6708(11)
α / °	90	90
β / °	95,00(3)	90
γ / °	90	90
Volume da célula elementar/Å ³	1434	1484
Densidade (calc.)/ g/cm ³	1,20	1,15

Os dados para a Forma B tal como recolhidos num documento ".cif" comumente conhecido para referência completa das distâncias no seio da molécula são apresentados abaixo na Tabela 4:

Tabela 4:

```

_audit_creation_method      SHELXL-97
_chemical_name_systematic
;
?
;
_chemical_name_common       ?
_chemical_melting_point     ?
_chemical_formula_moiety     ?
_chemical_formula_sum
'C14 H2 H22 Cl N O'
_chemical_formula_weight     257.79

loop
  _atom_type_symbol

```

```

_atom_type_description
_atom_type_scatter_dispersion_real
_atom_type_scatter_dispersion_imag
_atom_type_scatter_source
'C' 'C' 0.0033 0.0016
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'Cl' 'Cl' 0.1484 0.1585
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0106 0.0060
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'N' 'N' 0.0051 0.0033
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'H' 'H' 0.0000 0.0000
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'H' 'H' 0.0000 0.0000
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_symmetry_cell_setting ?
_symmetry_space_group_name_H-M ?

loop_
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'x, y, z'
'-x+1/2, -y, z+1/2'
'-x, y+1/2, -z+1/2'
'x+1/2, -y+1/2, -z'

_cell_length_a 7.0882(3)
_cell_length_b 11.8444(6)
_cell_length_c 17.6708(11)
_cell_angle_alpha 90.00
_cell_angle_beta 90.00
_cell_angle_gamma 90.00
_cell_volume 1483.56(13)
_cell_formula_units_Z 4
_cell_measurement_temperature 343 (2)
_cell_measurement_reflns_used ?
_cell_measurement_theta_min ?
_cell_measurement_theta_max ?

_exptl_crystal_description ?
_exptl_crystal_colour ?
_exptl_crystal_size_max ?
_exptl_crystal_size_mid ?
_exptl_crystal_size_min ?
_exptl_crystal_density_meas ?
_exptl_crystal_density_diffn 1.154
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000 560
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.244
_exptl_absorpt_correction_type ?
_exptl_absorpt_correction_T_min ?
_exptl_absorpt_correction_T_max ?
_exptl_absorpt_process_details ?

_exptl_special_details
;
?
;

_diffn_ambient_temperature 343 (2)
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_radiation_type MoK\alpha
_diffn_radiation_source 'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_measurement_device_type ?
_diffn_measurement_method ?

```

```

_diffn_detector_area_resol_mean ?
_diffn_standards_number ?
_diffn_standards_interval_count ?
_diffn_standards_interval_time ?
_diffn_standards_decay_% ?
_diffn_reflns_number 3207
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0000
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI 0.0554
_diffn_reflns_limit_h_min -9
_diffn_reflns_limit_h_max 9
_diffn_reflns_limit_k_min -15
_diffn_reflns_limit_k_max 15
_diffn_reflns_limit_l_min -22
_diffn_reflns_limit_l_max 22
_diffn_reflns_theta_min 5.04
_diffn_reflns_theta_max 27.49
_reflns_number_total 3207
_reflns_number_gt 2527
_reflns_threshold_expression >2sigma(I)

_computing_data_collection ?
_computing_cell_refinement ?
_computing_data_reduction ?
_computing_structure_solution 'SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_molecular_graphics ?
_computing_publication_material ?

_refine_special_details
;
Refinement of F2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and
goodness of fit S are based on F2, conventional R-factors R are based
on F, with F set to zero for negative F2. The threshold expression of
F2 > 2sigma(F2) is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based
on F2 are statistically about twice as large as those based on F, and R-
factors based on ALL data will be even larger.
;

_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type full
_refine_ls_weighting_scheme calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/(s2(Fo2)+(0.0664P)2+0.0700P) where P=(Fo2+2Fc2)/3'
_atom_sites_solution_primary direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
_atom_sites_solution_hydrogens geom
_refine_ls_hydrogen_treatment mixed
_refine_ls_extinction_method SHELXL
_refine_ls_extinction_coef 0.033(7)
_refine_ls_extinction_expression
'Fc*=kFC[1+0.001xFC2\l3/sin(2\q)]-1/4'
_refine_ls_abs_structure_details
'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack -0.03(8)
_refine_ls_number_reflns 3207
_refine_ls_number_parameters 167
_refine_ls_number_restraints 0
_refine_ls_R_factor_all 0.0598
_refine_ls_R_factor_gt 0.0440
_refine_ls_wR_factor_ref 0.1246
_refine_ls_wR_factor_gt 0.1137
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.012
_refine_ls_restrained_S_all 1.012
_refine_ls_shift/su_max 0.001
_refine_ls_shift/su_mean 0.000

```

```

loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_symmetry_multiplicity
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
Cl C1 0.79778(8) -0.19590(5) 0.76458(4) 0.0741(2) Uani 1 1 d . . .
O33 O 0.4870(3) 0.0085(2) 0.34428(12) 0.0944(7) Uani 1 1 d . . .
H33 H 0.516(4) 0.066(2) 0.329(2) 0.080(10) Uiso 1 1 d . . .
N6 N 0.5522(3) 0.15710(17) 0.75449(11) 0.0635(5) Uani 1 1 d . . .
H6 H 0.471(3) 0.1983(17) 0.7365(13) 0.054(6) Uiso 1 1 d . . .
C1 C 1.1558(4) -0.0160(3) 0.5596(2) 0.0984(9) Uani 1 1 d . . .
H1A H 1.0962 -0.0753 0.5313 0.148 Uiso 1 1 calc R . .
H1B H 1.2620 -0.0460 0.5867 0.148 Uiso 1 1 calc R . .
H1C H 1.1980 0.0419 0.5256 0.148 Uiso 1 1 calc R . .
C2 C 1.0168(3) 0.0333(2) 0.61491(17) 0.0746(7) Uani 1 1 d . . .
H2A H 1.0815 0.0871 0.6472 0.090 Uiso 1 1 calc R . .
H2B H 0.9682 -0.0266 0.6469 0.090 Uiso 1 1 calc R . .
C3 C 0.8514(3) 0.09247(19) 0.57579(13) 0.0585(5) Uani 1 1 d . . .
H3 H 0.9079 0.1455 0.5398 0.070 Uiso 1 1 calc R . .
C4 C 0.7395(3) 0.16542(17) 0.63274(13) 0.0585(5) Uani 1 1 d . . .
H4 H 0.8312 0.2119 0.6602 0.070 Uiso 1 1 calc R . .
C5 C 0.6394(3) 0.09217(18) 0.69087(13) 0.0635(5) Uani 1 1 d . . .
H5A H 0.5415 0.0492 0.6655 0.076 Uiso 1 1 calc R . .
H5B H 0.7293 0.0388 0.7117 0.076 Uiso 1 1 calc R . .
C6 C 0.4611(5) 0.0782(3) 0.80888(19) 0.0960(9) Uani 1 1 d . . .
H6A H 0.3594 0.0393 0.7842 0.144 Uiso 1 1 calc R . .
H6B H 0.4128 0.1200 0.8512 0.144 Uiso 1 1 calc R . .
H6C H 0.5524 0.0243 0.8264 0.144 Uiso 1 1 calc R . .
C7 C 0.6834(5) 0.2342(3) 0.79430(17) 0.0952(9) Uani 1 1 d . . .
H7A H 0.7907 0.1923 0.8120 0.143 Uiso 1 1 calc R . .
H7B H 0.6200 0.2680 0.8366 0.143 Uiso 1 1 calc R . .
H7C H 0.7246 0.2922 0.7601 0.143 Uiso 1 1 calc R . .
C31 C 0.7273(3) 0.01306(18) 0.52863(12) 0.0569(5) Uani 1 1 d . . .
C32 C 0.6643(3) 0.04721(19) 0.45831(13) 0.0613(5) Uani 1 1 d . . .
H32 H 0.6984 0.1181 0.4403 0.074 Uiso 1 1 calc R . .
C33 C 0.5509(3) -0.0219(2) 0.41378(14) 0.0679(6) Uani 1 1 d . . .
C34 C 0.5050(3) -0.1291(2) 0.43950(16) 0.0735(7) Uani 1 1 d . . .
H34 H 0.4325 -0.1772 0.4097 0.088 Uiso 1 1 calc R . .
C35 C 0.5679(4) -0.1637(2) 0.50977(16) 0.0750(7) Uani 1 1 d . . .
H35 H 0.5352 -0.2351 0.5274 0.090 Uiso 1 1 calc R . .
C36 C 0.6782(3) -0.09456(19) 0.55416(14) 0.0658(6) Uani 1 1 d . . .
H36 H 0.7200 -0.1195 0.6012 0.079 Uiso 1 1 calc R . .
C41 C 0.6029(4) 0.2461(2) 0.59309(16) 0.0802(7) Uani 1 1 d . . .
H41A H 0.5030 0.2036 0.5700 0.120 Uiso 1 1 calc R . .
H41B H 0.6693 0.2879 0.5549 0.120 Uiso 1 1 calc R . .
H41C H 0.5506 0.2975 0.6295 0.120 Uiso 1 1 calc R . .

loop_
  _atom_site_aniso_label
  _atom_site_aniso_U_11
  _atom_site_aniso_U_22
  _atom_site_aniso_U_33
  _atom_site_aniso_U_23
  _atom_site_aniso_U_13
  _atom_site_aniso_U_12
Cl 0.0707(3) 0.0656(3) 0.0860(4) 0.0046(3) -0.0013(3) -0.0128(3)
O33 0.1018(14) 0.1073(16) 0.0741(13) 0.0123(12) -0.0167(10) -0.0428(12)
N6 0.0630(10) 0.0682(10) 0.0594(12) 0.0060(8) 0.0034(9) 0.0149(9)

```

```

C1 0.0675(14) 0.106(2) 0.122(3) -0.0124(19) 0.0145(15) 0.0174(15)
C2 0.0520(11) 0.0864(16) 0.0854(17) -0.0006(13) -0.0005(11) 0.0117(11)
C3 0.0520(10) 0.0639(11) 0.0597(12) 0.0054(9) 0.0044(9) -0.0018(9)
C4 0.0619(11) 0.0541(10) 0.0594(12) 0.0039(8) -0.0006(9) 0.0009(8)
C5 0.0679(12) 0.0575(11) 0.0650(13) 0.0048(10) 0.0092(11) 0.0092(10)
C6 0.1016(19) 0.100(2) 0.087(2) 0.0228(17) 0.0333(17) 0.0144(17)
C7 0.0951(18) 0.118(2) 0.0731(17) -0.0210(15) -0.0121(16) -0.0001(18)
C31 0.0529(9) 0.0585(11) 0.0592(12) 0.0021(9) 0.0123(9) 0.0037(9)
C32 0.0597(11) 0.0633(12) 0.0609(13) 0.0000(9) 0.0078(10) -0.0083(9)
C33 0.0645(11) 0.0813(15) 0.0578(13) -0.0030(11) 0.0069(10) -0.0135(12)
C34 0.0689(13) 0.0707(14) 0.0809(17) -0.0113(13) 0.0153(12) -0.0161(11)
C35 0.0866(15) 0.0585(12) 0.0799(17) 0.0007(11) 0.0238(14) -0.0033(12)
C36 0.0717(13) 0.0584(11) 0.0672(13) 0.0039(10) 0.0129(12) 0.0062(11)
C41 0.0963(17) 0.0707(14) 0.0734(16) 0.0141(12) 0.0053(14) 0.0239(13)

```

_geom_special_details

```

;
All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes)
are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken
into account individually in the estimation of esds in distances, angles
and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only
used when they are defined by crystal symmetry. An approximate
(isotropic)
treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.
;

```

```

loop_
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_publ_flag
O33 H33 0.76(3) . ?
O33 C33 1.358(3) . ?
N6 H6 0.82(2) . ?
N6 C7 1.481(4) . ?
N6 C6 1.488(3) . ?
N6 C5 1.496(3) . ?
C1 C2 1.505(4) . ?
C2 C3 1.531(3) . ?
C3 C31 1.534(3) . ?
C3 C4 1.546(3) . ?
C4 C5 1.520(3) . ?
C4 C41 1.530(3) . ?
C31 C32 1.381(3) . ?
C31 C36 1.396(3) . ?
C32 C33 1.391(3) . ?
C33 C34 1.387(4) . ?
C34 C35 1.382(4) . ?
C35 C36 1.377(4) . ?

```

```

loop_
  _geom_angle_atom_site_label_1
  _geom_angle_atom_site_label_2
  _geom_angle_atom_site_label_3
  _geom_angle
  _geom_angle_site_symmetry_1
  _geom_angle_site_symmetry_3
  _geom_angle_publ_flag
H33 O33 C33 118(3) . . ?
H6 N6 C7 104.9(15) . . ?
H6 N6 C6 108.8(16) . . ?
C7 N6 C6 110.7(2) . . ?
H6 N6 C5 107.8(16) . . ?
C7 N6 C5 114.5(2) . . ?
C6 N6 C5 110.0(2) . . ?
C1 C2 C3 112.7(3) . . ?

```

```

C2 C3 C31 113.8(2) . . ?
C2 C3 C4 110.8(2) . . ?
C31 C3 C4 113.71(16) . . ?
C5 C4 C41 111.75(18) . . ?
C5 C4 C3 111.13(17) . . ?
C41 C4 C3 112.08(19) . . ?
N6 C5 C4 114.03(18) . . ?
C32 C31 C36 118.5(2) . . ?
C32 C31 C3 119.66(19) . . ?
C36 C31 C3 121.8(2) . . ?
C31 C32 C33 121.6(2) . . ?
O33 C33 C34 117.5(2) . . ?
O33 C33 C32 123.2(2) . . ?
C34 C33 C32 119.3(2) . . ?
C35 C34 C33 119.3(2) . . ?
C36 C35 C34 121.2(2) . . ?
C35 C36 C31 120.0(2) . . ?

_diffn_measured_fraction_theta_max 0.977
_diffn_reflns_theta_full 27.49
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.977
_refine_diff_density_max 0.265
_refine_diff_density_min -0.202
_refine_diff_density_rms 0.061

```

Exemplo 14: espectro de RAMAN das Formas A e B

A Forma A e B foram investigadas utilizando espectroscopia de RAMAN. O espectrómetro de RAMAN utilizado foi um Bruker Raman FT 100. O Microscópio de RAMAN era um Sistema Renishaw 1000, 20x Obj. Distância de trabalho longa, laser por díodo 785 nm. A espectroscopia de Raman conseguiu distinguir claramente as Formas A e B. As diferenças entre os espectros das duas formas aparecem em todo o intervalo espectral ($3200\text{--}50\text{ cm}^{-1}$), mas a diferença no intervalo entre $800\text{--}200\text{ cm}^{-1}$ foi muito significativa.

Além disso, as amostras foram investigadas por microscopia de RAMAN. Os espectros de ambas as formas eram também distinguíveis. Aqui, os espectros foram tomados no intervalo de números de onda de $2000 - 100\text{ cm}^{-1}$.

Exemplo 16: Experiência de difracção de raios X de pó a temperatura variável

Realizou-se uma experiência de difracção de raios X de pó a temperatura variável, produzindo assim a Forma B a partir da Forma A. A Forma A foi convertida na Forma B entre $40\text{--}50^\circ\text{C}$ durante a experiência. O resultado é reversível com a Forma B a mudar para a Forma A a temperatura mais baixa.

Lisboa, 2011-02-25

REIVINDICAÇÕES

1. Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol que revela pelo menos linhas de raios X (valores 2-teta) num padrão de difracção de pó quando medida utilizando radiação Cu K α a 15,1 $\pm$ 0,2, 16,0 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 20,4 $\pm$ 0,2, 22,5 $\pm$ 0,2, 27,3 $\pm$ 0,2, 29,3 $\pm$ 0,2 e 30,4 $\pm$ 0,2, para utilização como ingrediente activo em composições farmacêuticas.

2. Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de acordo com a reivindicação 1, que apresenta adicionalmente pelo menos linhas de raios X (valores 2-teta) numa difracção de pó quando medida utilizando radiação Cu K α a 14,5 $\pm$ 0,2, 18,2 $\pm$ 0,2, 20,4 $\pm$ 0,2, 21,7 $\pm$ 0,2 e 25,5 $\pm$ 0,2.

3. Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por as células elementares terem uma forma monoclinica.

4. Composição farmacêutica que contém como ingrediente activo a Forma A cristalina de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de acordo com a reivindicação 1 a 3, para utilização no tratamento da dor ou da incontinência urinária.

5. Composição farmacêutica para utilização de acordo com a reivindicação 4 no tratamento da dor.

Lisboa, 2011-02-25