



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

(21) **PI0616801-9 A2**

(22) Data de Depósito: 22/09/2006  
(43) Data da Publicação: 28/06/2011  
(RPI 2112)



\* B R P I 0 6 1 6 8 0 1 A 2 \*

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 413/14 2006.01  
A61K 31/5377 2006.01  
A61P 7/02 2006.01

(54) Título: **FORMA POLIMÓRFICA E A FORMA AMORFA DE 5-CLORO-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)-FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5IL)-METIL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA**

(30) Prioridade Unionista: 04/10/2005 DE 10 2005 047 563.9, 04/10/2005 DE 10 2005 047 564.7

(73) Titular(es): BAYER HEALTHCARE AG, Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

(72) Inventor(es): ALFONS GRUNENBERG, BIRGIT KEIL, CHRISTIAN R. THOMAS, GERHARD ARNOLD BRAUN, JANA LENZ

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006009202 de 22/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/039132 de 12/04/2007

(57) Resumo: FORMA POLIMÓRFICA E A FORMA AMORFA DE 5-CLORO-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)-FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL-(METIL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA . A presente invenção refere-se a uma polimórfica e à forma amorfa de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida, a processos para a sua preparação, a medicamentos compreendendo essas formas e ao seu uso no controle de doenças.

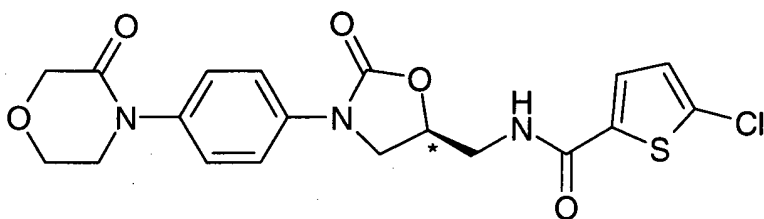


PI0616801-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMA POLIMÓRFICA E A FORMA AMORFA DE 5-CLORO-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)-FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL)-METIL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA".

5 A presente invenção refere-se a uma nova forma polimórfica e à forma amorfa de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida, a processos para a sua preparação, a medicamentos compreendendo essas formas e a seu uso no controle de doenças.

10 O composto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida é conhecido a partir de WO 01/47949 e WO 2004/060887 e corresponde à fórmula (I):



(I).

O composto da fórmula (I) é um inibidor de fator de coagulação do sangue Xa oralmente administrável, de baixo peso molecular, que pode ser empregado para a profilaxia, profilaxia secundária e/ou tratamento de várias doenças tromboembolíticas (com relação a isso, ver WO 01/47919, cuja revelação é aqui incluída por meio de referência), em particular, de infarto do miocárdio, angina pectoris (incluindo angina instável), reoclusões e restenose depois de angioplastia ou contorno (*by-pass*) aorto-coronário, derrame cerebral, ataques de isquemia transitórios, doenças oclusivas arteriais periféricas, embolias pulmonares ou trombose venal profunda.

O composto da fórmula (I) pode ser preparado conforme descrito em WO 01/47949 and WO 2004/060887. O composto da fórmula (I) é obtido aqui em uma modificação de cristal, que é designada abaixo como modificação I. A modificação I tem um ponto de fusão de 230°C e difratograma de raios X, espectro de IV, espectro Raman, espectro de FIR e espectro de NIR característicos (Tabelas 1-6, Figuras 1-6). Constatou-se agora que a modifi-

cação I tem uma solubilidade mais baixa pelo fator de 4 em comparação à modificação II.

De maneira surpreendente, foram verificadas duas modificações adicionais, um hidrato, um solvato de NMP e um composto de inclusão com THF do composto da fórmula (I). O composto da fórmula (I), na modificação II, se funde em aproximadamente 203°C e tem um ponto de transição de aproximadamente 195°C, o composto da fórmula (I) na modificação III tem um ponto de transição de aproximadamente 127°C. O hidrato contém aproximadamente 4% de água, o solvato de NMP contém 18,5% de N-metilpirrolidona e o composto de inclusão com THF contém aproximadamente 5-7% de tetraidrofurano.

A presente invenção refere-se ao composto da fórmula (I) na modificação II. Por meio do uso, de acordo com a invenção, do composto da fórmula (I) na modificação II, assegura-se que uma maior solubilidade seja alcançada em comparação à modificação conhecida.

A modificação II do composto da fórmula (I), em comparação à modificação I, à modificação III, à forma de hidrato, ao solvato de NMP e ao composto de inclusão com THF, tem difratograma de raios X, espectro de IV, espectro NIR, espectro FIR e espectro Raman claramente distinguíveis (Figura 2-6). O composto da fórmula (I) na modificação II se funde em 203°C e se converte em aproximadamente 195°C e é, então, claramente distinguível da modificação I (ponto de fusão de 230°C) e da modificação III (ponto de transição de aproximadamente 127°C). Ao contrário dessas formas livres de solvente, o hidrato do composto da fórmula (I), o solvato de NMP do composto da fórmula (I) e o composto de inclusão com THF do composto da fórmula (I) exibem perdas de massa em análise termogravimétrica (TGA) de 4%, 18,5% e de 6-7%, respectivamente (Figura 1).

Em geral, sabe-se que as formas polimórficas cristalinas têm uma solubilidade em água mais pobre do que a forma amorfa. Isso conduz a biodisponibilidade mais baixa, em comparação à forma amorfa.

A presente invenção, além disso, refere-se ao composto da fórmula (I) em forma amorfa. Por meio do uso de acordo com a invenção do

composto da fórmula (I) na forma amorfa, assegura-se que biodisponibilidade máxima é alcançada.

A forma amorfa do composto da fórmula (I) tem um difratograma de raios X, espectro de NIR, espectro de FIR e espectro de Raman característicos (Figuras 8-12). O composto da fórmula (I) na forma amorfa tem uma temperatura de transição vítrea de aproximadamente 83°C (DSC, Figura 7).

O composto da fórmula (I), de acordo com a invenção, na modificação II ou na forma amorfa, é empregado em elevada pureza em formulações farmacêuticas. Por razões de estabilidade, uma formulação farmacêutica contém, principalmente, o composto da fórmula (I) na modificação II ou na forma amorfa e nenhuma outra proporções relativamente grandes de outra forma, tais como, por exemplo, da outra modificação ou de um solvato do composto da fórmula (I). De preferência, o medicamento contém mais do que 90 por cento em peso, particularmente, de preferência, mais do que 95 por cento em peso, do composto da fórmula (I) na modificação II ou na forma amorfa, com base na quantidade total do composto da fórmula (I) contido.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso do composto da fórmula (I) na modificação II ou na forma amorfa, para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças, de preferência, de doenças tromboembolíticas e/ou complicações tromboembolíticas.

As "doenças tromboembolíticas" com o significado da presente invenção, em particular, inclui doenças, tais como infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) e sem elevação do segmento ST (não STEMI), angina pectoris estável, angina pectoris instável, reoclusões e restenoses depois de intervenções coronárias, tais como angioplastia ou contorno aorto-coronário, doenças oclusivas arteriais periféricas, embolias pulmonares, tromboes venais profundas, ataques isquêmicos transitórios e derrame cerebral trombótico e tromboembolítico.

Portanto, o composto de acordo com a invenção é também adequado para a prevenção e o tratamento de tromboembolias cardiogênicas, tais como, por exemplo, isquemias cerebrais, derrame e tromboembolias sistêmicas e isquemias em pacientes com arritmias cardíacas agudas, in-

termitentes ou persistentes, tais como, por exemplo, fibrilação atrial, e aqueles que estejam sujeitos a cardioversão, além disso, no caso de pacientes com doenças de válvulas cardíacas ou com válvulas cardíacas artificiais. Além disso, o composto de acordo com a invenção é adequado para o tratamento de coagulação intravascular disseminada (DIC).

Complicações tromboembólicas, além disso, ocorrem em anemias hemolíticas microangiopáticas, circulações de sangue extracorpóreas, tais hemodiálise, e próteses de válvulas do coração.

Além disso, o composto de acordo com a invenção é também adequado para a profilaxia e/ou o tratamento de doenças vasculares ateroscleróticas e doenças inflamatórias, tais como doenças reumáticas e doenças inflamatórias, tais como doenças reumáticas do sistema locomotor, além disso, também para a profilaxia e/ou o tratamento de Mal de Alzheimer. Além disso, o composto de acordo com a invenção pode ser empregado para a inibição de crescimento de tumor e de formação de metástase, em microangiopatias, degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética, nefropatia diabética e outras doenças microvasculares, e para a prevenção e o tratamento de complicações tromboembólicas, tais como, por exemplo, tromboembolias venosas, em pacientes com tumores, em particular, aqueles que estejam sujeitos a intervenções cirúrgicas relativamente grandes ou químico ou radioterapia.

O composto de acordo com a invenção pode, além disso, ser empregado para a prevenção de coagulação *ex vivo*, por exemplo, para a preservação de produtos de sangue e de plasma, para a limpeza/pré-tratamento de cateteres e outros auxiliares e equipamentos médicos, para o revestimento de superfícies artificiais de auxiliares e equipamentos médicos empregados *in vivo* ou *ex vivo* ou em amostras biológicas, que contenham fator Xa.

A presente invenção refere-se adicionalmente ao uso do composto de acordo com a invenção, para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças, em particular, das doenças anteriormente mencionadas.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso do composto

de acordo com a invenção para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças, em particular, das doenças anteriormente mencionadas.

5 A presente invenção, além disso, refere-se a um processo para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças, em particular, das doenças anteriormente mencionadas, usando uma quantidade do composto de acordo com a invenção tendo atividade anticoagulante.

10 A presente invenção, além disso, refere-se a um processo para a prevenção de coagulação do sangue *in vitro*, em particular, em preservados de sangue ou amostras biológicas, que contenham fator Xa, que é caracterizado pelo fato de que é adicionada uma quantidade do composto de acordo com a invenção tendo atividade anticoagulante.

15 A presente invenção, além disso, refere-se a medicamentos compreendendo o composto de acordo com a invenção e uma ou mais outras substâncias ativas, em particular, para o tratamento e/ou a profilaxia das doenças anteriormente mencionadas. Combinações adequadas de substâncias ativas, que podem ser mencionadas por meio de exemplos e de preferência são:

- 20 • lipídeo-agentes de redução, em particular, inibidores de HMG-CoA-(3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A)-redutase;
- agentes terapêuticos/vasodilatadores coronários, em particular, inibidores de ACE (enzima conversora de angiotensina); antagonistas de receptor de AII (angiotensina II); antagonistas de  $\beta$ -adrenoreceptores; antagonistas de alfa-1-adrenoreceptores; diuréticos; bloqueadores de canais de cálcio; substâncias, que provoquem um aumento de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), tais como, por exemplo, estimuladores de guanilato ciclase solúvel;
- 25 • ativadores de plasminogênio (trombolíticos/fibrinolíticos) e compostos que aumente trombólise/fibrinólise, tais como inibidores do inibidor de ativador de plasminogênio (inibidores de PAI) ou inibidores do inibidor de fibrinólise ativado por trombina (inibidores de TAFI);
- 30 • substâncias tendo atividade anticoaguladora (anticoagulantes);

- substâncias que inibem a agregação de plaquetas (inibidores de agregação de plaquetas, inibidores de agregação de trombócitos);
- e antagonistas de receptores de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa).

5                   A presente invenção refere-se adicionalmente a medicamentos que contenham o composto de acordo com a invenção, costumeiramente em conjunto com um ou mais excipientes inertes, não tóxicos, farmacologicamente adequados, e seu uso para as finalidades anteriormente mencionadas.

10                   O composto de acordo com a invenção pode atuar sistemicamente e/ou localmente. Para essa finalidade, ele pode ser administrado de uma maneira adequada, tal como, por exemplo, oralmente, parenteralmente, pulmonarmente, nasalmente, sublingualmente, lingualmente, bucalmente, retalmente, dermicamente, transdermicamente, conjuntivamente, oticamente ou como um implante ou *stent*.

15                   Para essas rotas de administração, o composto de acordo com a invenção pode ser administrado em formas de administração adequadas.

20                   Para a administração oral, formas de administração que funcionem de acordo com a técnica anterior, liberando o composto de acordo com a invenção, rapidamente e/ou de forma modificada, que contenha o composto da fórmula (I), na modificação II ou na forma amorfa, tal como, por exemplo, comprimidos (comprimidos não revestidos ou revestidos, por exemplo, com revestimentos entéricos ou revestimentos que se dissolvam com uma demora ou que sejam insolúveis, que controlem a liberação do composto de acordo com a invenção), comprimidos que se desintegram rapidamente na  
25                   cavidade oral ou filmes/*wafers*, filmes/liofilizados, cápsulas (por exemplo, cápsulas de gelatina dura ou macia), comprimidos revestidos, grânulos, péletes, pós, suspensões ou aerossóis são adequados.

30                   A administração parenteral pode ocorrer com o contorno de uma etapa de absorção (por exemplo, intravenosamente, intra-arterialmente, intracardialmente, intraespinalmente ou intralombaramente) ou com intervenção de uma absorção (por exemplo, intramuscularmente, subcutaneamente, in-

tracutaneamente, percutaneamente ou intraperitonealmente). Para administração parenteral, formas de administração adequadas são, entre outras, preparações para injeção e infusão na forma de suspensões, liofilizados ou pós estéreis.

- 5                    Para as outras rotas de administração, por exemplo, formas farmacêuticas para inalação (entre outras, inaladores de pós, nebulizadores, comprimidos para serem administrados lingualmente, sublingualmente ou bucalmente, filmes/*wafers* ou cápsulas, supositórios, preparações para os ouvidos ou para os olhos, cápsulas vaginais, suspensões aquosas (loções, 10 misturas agitadas), suspensões lipofílicas, pomadas, cremes, sistemas terapêuticos transdérmicos (por exemplo, emplastos), leite, pastas, espumas, pós finos, implantes ou *stents* são adequados.

A administração oral ou parenteral é preferida, em particular, administração oral.

- 15                    O composto de acordo com a invenção pode ser convertido nas formas de administração mencionadas. Isso pode ocorrer de uma maneira em si conhecida, por mistura com excipientes farmacologicamente adequados inertes, não tóxicos. Esses excipientes incluem, entre outros, veículos (por exemplo, celulose microcristalina, lactose, manitol), solventes (por exemplo, 20 polietileno glicóis líquidos), emulsificantes e dispersantes ou agentes umectantes (por exemplo, dodecilsulfato de sódio, polioxissorbitano), aglutinantes (por exemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos e naturais (por exemplo, albumina), estabilizadores (por exemplo, tal como, por exemplo, ácido ascórbico), corantes (por exemplo, pigmentos inorgânicos, tais como, por 25 exemplo, óxidos de ferro) e corretores de sabor e/ou de odor.

- Em geral, provou-se vantajoso, no caso de administração parenteral, para administrar quantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/Kg, de preferência, aproximadamente, 0,01 a 0,5 mg/Kg de peso corporal, para se conseguir resultados eficazes. No caso de administração oral, a dose é 30 de aproximadamente 0,01 a 100 mg/Kg, de preferência, de aproximadamente 0,01 a 20 mg/Kg, e muito particularmente de preferência, 0,1 a 10 mg/Kg de peso corporal.

Apesar disso, opcionalmente, pode ser necessário se desviar das quantidades mencionadas, a saber, dependendo do peso corporal, da rota de administração, do comportamento individual em face do medicamento, do tipo de preparação e do tempo e do intervalo, em que a administração ocorre. Portanto, em alguns casos, pode ser adequado gerenciar com menos do que a quantidade mínima anteriormente mencionada; embora, em outros casos, o limite superior mencionado tenha que ser excedido. No caso da administração de quantidades relativamente grandes, pode ser aconselhável dividir estas em inúmeras doses individuais durante o curso do dia.

10 A invenção refere-se adicionalmente a um processo para a preparação do composto de fórmula (I) na modificação II, por dissolução do composto de fórmula (I) na modificação I em um solvente inerte e precipitando-se a substância ativa, por adição de um agente de precipitação, em uma temperatura entre 0°C e 80°C, de preferência, desde 20 a 25°C. O precipitado é isolado e secado. O composto de fórmula (I) é assim obtido na modificação II.

20 A invenção igualmente refere-se a um processo para a preparação do composto de fórmula (I) na modificação II, por dissolução do composto de fórmula (I) na modificação I, em um solvente inerte e armazená-lo, de preferência, em elevada temperatura, em particular, em uma temperatura de 30°C até a temperatura de refluxo do solvente, até a evaporação completa do solvente, e cristalização da substância ativa. O composto de fórmula (I) é assim obtido na modificação II.

25 A invenção igualmente refere-se a um processo para a preparação do composto de fórmula (I) na modificação II, por suspensão do composto de fórmula (I) na forma amostra em um solvente inerte anidro e agitá-lo ou sacudí-lo até se alcançar o grau desejado de conversão, em particular, até a conversão quantitativa, para a modificação II. O cristalizado obtido é isolado e secado. O composto de fórmula (I) é assim obtido na modificação II.

30 Solventes inertes adequados são álcoois inferiores, tais como, por exemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, s-butanol,

isobutanol, 1-pentanol, ou cetonas, tal como acetona, ou alcanos, tais como n-pentano, ciclopentano, n-hexano, ciclohexano ou tetraidrofurano, ou acetonitrila, ou tolueno, ou acetato de etila, ou 1,4-dioxano, ou misturas dos solventes mencionados, ou misturas dos solventes mencionados com água.

- 5 Acetona, tetraidrofurano, 1-pentanol ou misturas dos solventes mencionados são preferidas. Agentes de precipitação adequados são solventes anidros inertes, nos quais a substância ativa seja muito pouco solúvel, tais como, por exemplo, n-heptano, ciclohexano ou tolueno. n-heptano é preferido.

De preferência, o composto da fórmula (I) é preparado na modifi-  
10 cação II, por dissolução do composto da fórmula (I) na modificação I em acetona ou tetraidrofurano e precipitando-se a substância ativa por adição de n-heptano, em uma temperatura entre 0 e 80°C, de preferência, em uma temperatura desde 20 a 25°C. O precipitado é isolado e secado. O composto de fórmula (I) é assim obtido na modificação II.

15 Igualmente de preferência, o composto da fórmula (I) é preparado na modificação II, por dissolução do composto da fórmula (I) na modificação I em 1,4-dioxano e armazenando em elevada temperatura, em particular, em uma temperatura desde 30°C até a temperatura de refluxo do solvente, por exemplo, 50°C, até a evaporação completa do solvente e cristaliza-  
20 ção da substância ativa. O composto de fórmula (I) é assim obtido na modificação II.

Igualmente de preferência, o composto da fórmula (I) é preparado na modificação II, por suspensão do composto da fórmula (I) na forma amorfa em um solvente anidro inerte e agitando ou sacudindo, em uma tem-  
25 peratura de 20 a 25°C, até se alcançar o grau desejado de conversão para a modificação II. O cristalizado obtido é isolado e secado. O composto da fórmula (I) é assim obtido na modificação II.

A invenção refere-se adicionalmente a um processo para a preparação do composto da fórmula (I) na forma amorfa, em que o composto da  
30 fórmula (I) em uma forma cristalina é fundido e subseqüentemente resfriado de maneira rápida. O composto da fórmula (I) é assim obtido na forma amorfa.

De preferência, o composto da fórmula (I) é preparado na forma amorfa, por fusão do composto da fórmula (I) em uma forma cristalina, em uma temperatura de pelo menos 230°C, em particular, em uma temperatura de 240 a 250°C, e resfriando-se ele subsequente de maneira rápida. O  
5 composto da fórmula (I) é assim obtido na forma amorfa.

Das formas cristalinas, as modificações I, II e III, de preferência, as modificações I ou II, são aqui empregadas, em particular, a modificação I.

Por meio de resfriamento rápido, a temperatura do composto (I) é, de preferência, levada à ou próximo à temperatura ambiente, por exem-  
10 plo, a uma temperatura de aproximadamente 15 a 30°C, em particular, de aproximadamente 20 a 25°C. O resfriamento rápido é realizado, de preferência, no curso de uns poucos segundos, por exemplo, no curso de aproximadamente 5 segundos. Resfriamento por choque é, de preferência, empregado para resfriamento rápido.

15 O composto da fórmula (I) na modificação III pode ser preparado por dissolução do composto da fórmula (I) na modificação I em um solvente inerte, por exemplo, acetona. A solução é tratada com água e deixada repousar à temperatura ambiente, até que o solvente tenha se evaporado completamente. O composto da fórmula (I) é assim obtido na modificação III.

20 O hidrato do composto da fórmula (I) pode ser preparado por dissolução do composto da fórmula (I) na modificação I em etanol: água (1:1). A solução é armazenada em uma temperatura de aproximadamente -20°C até que o solvente tenha se evaporado. O hidrato do composto da fórmula (I) é assim obtido.

25 O solvato de NMP do composto da fórmula (I) pode ser preparado por suspensão do composto da fórmula (I) na modificação I em 1-metil-2-pirrolidona e agitando à temperatura ambiente. Depois de 2 dias, a suspensão é filtrada e o produto é secado. O solvato de NMP do composto da fórmula (I), com um teor de NMP de 18,6 por cento em peso é assim obtido.

30 O composto de inclusão de THF do composto da fórmula (I) pode ser preparado por dissolução do composto da fórmula (I) na modificação I em tetraidrofurano. A solução é armazenada à temperatura ambiente até

que o solvente tenha se evaporado. O composto de inclusão com THF do composto da fórmula (I) é assim obtido.

As porcentagens nos testes e exemplos seguintes, se não afirmado de outra maneira, são porcentagens em peso; partes são partes em peso. Razões de solvente, razões de diluição e dados de concentração de soluções líquido/líquido, em cada caso, referem-se ao volume.

#### Exemplos de Preparação

Os termogramas foram obtidos usando-se um calorímetro de varredura diferencial DSC 7 ou Pyris-1 e analisador termogravimétrico TGA 7 a partir de Perkin-Elmer. Os difratogramas de raios X foram registrados em um difratômetro de transmissão Stoe. Os espectros de IV, FIR, NIR e Raman foram registrados usando-se espectrômetros IFS 66v Fourier IR (IV, FIR), IFS 28/N (NIR) e RFS 100 (Raman) a partir de Bruker.

Exemplo 1: 5-Cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I

A preparação da modificação I do composto do título é descrita em WO 01/47949 e WO 2004/060887.

Exemplo 2: Preparação de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação II

#### Exemplo 2.1

208 g de ácido clorotiofenocarboxílico foram suspensos em 1.100 mL de tolueno e aquecidos para 75 a 80°C. 112 mL de cloreto de tioni-la foram adicionados gota a gota nesta temperatura, no curso de 2 horas. A solução de reação resultante foi agitada durante um adicional de 2 horas, até o final da evolução de gás. No curso disso, a temperatura interna foi aumentada para 100-110°C em 5 etapas. A mistura foi resfriada e a solução do cloreto de ácido foi concentrada em um evaporador rotativo.

350 g de cloridrato de oxamina foram suspensos em 2.450 mL de NMP, tratado com 385 mL de trietilamina e agitado durante 15 minutos. A mistura foi resfriada para 10°C, tratada com a solução do cloreto de ácido e 70 mL de tolueno e agitada. 350 mL de água potável foram adicionados à suspensão e ela foi aquecida a 82°C. Depois de filtração, a substância ativa

foi precipitada usando-se 3,5 L de água e a mistura foi subseqüentemente agitada durante 2 horas. Secagem a 70°C em vácuo.

#### Exemplo 2.2

Cerca de 200 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I foram dissolvidos a quente em cerca de 80 mL de tetraidrofurano. A solução foi filtrada e dividida ao meio. Metade foi tratada, à temperatura ambiente, com n-heptano até que a substância ativa se precipitou. O resíduo foi removido por filtração e secado à temperatura ambiente. Ele foi investigado por difratometria de raios X e correspondeu ao composto do título na modificação II.

#### Exemplo 2.3

Cerca de 200 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I foram dissolvidos a quente em cerca de 40 mL de 1-pentanol. A solução foi filtrada e dividida ao meio. Metade foi tratada, à temperatura ambiente, com n-heptano até que a substância ativa se precipitou. O resíduo foi removido por filtração e secado à temperatura ambiente. Ele foi investigado por difratometria de raios X e correspondeu ao composto do título na modificação II.

#### Exemplo 2.4

Cerca de 200 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I foram dissolvidos a quente em cerca de 40 mL de 1,4-dioxano. A solução foi filtrada e dividida ao meio. Metade foi armazenada a 50°C em um forno de secagem até que o solvente se evaporou. O resíduo foi investigado por difratometria de raios X e correspondeu ao composto do título na modificação II.

#### Exemplo 2.5

Cerca de 50 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na forma amorfa, preparada por fusão em uma bancada de aquecimento de Kofler em cerca de 240°C e subseqüente resfriamento por choque para temperatura ambiente, foram suspensos em cerca de 2 mL de etanol e agitados a 25°C, durante

0,5 horas. O cristalizado foi isolado e secado. O resíduo foi investigado por difratometria de raios X e correspondeu ao composto do título na modificação II.

#### Exemplo 2.6

5                   Cerca de 100 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I foram dissolvidos a quente em cerca de 50 mL de acetona. A solução foi filtrada e tratada com n-heptano em um banho de gelo, até que a substância  
10                   ativa se precipitou. O resíduo foi removido por filtração e secado à temperatura ambiente. Ele foi investigado por difratometria de raios X e correspondeu ao composto do título na modificação II.

#### Exemplo 3: Preparação de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação III

15                   Cerca de 120 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I foram dissolvidos a quente em cerca de 50 mL de acetona. A solução foi filtrada, tratada com cerca de 50 mL de água e deixada repousar à temperatura ambiente, até que o solvente tivesse evaporado. O resíduo foi investigado termoanaliticamente e correspondeu ao composto do título na modificação III.  
20                   

#### Exemplo 4: Preparação do hidrato de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida

25                   Cerca de 400 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I foram dissolvidos a quente em cerca de 60 mL de etanol: água (1:1) e filtrados. Uma parte da solução foi armazenada em um *freezer* em uma temperatura de aproximadamente -20°C, até que o solvente tivesse evaporado. O resíduo correspondeu ao hidrato do composto do título.

#### Exemplo 5: Preparação do solvato de NMP de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida

30                   Cerca de 3,5 g de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I

foram suspensos em 10 mL de 1-metil-2-pirrolidona e agitados à temperatura ambiente. Depois de umas poucas horas, cerca de 20 mL de NMP foram posteriormente adicionados. Depois de dois dias, a suspensão foi removida por filtração com sucção e o resíduo foi secado à temperatura ambiente. O resíduo foi investigado termoanaliticamente e correspondeu ao solvato de NMP do composto do título tendo um teor de NMP de 18,5 por cento em peso.

5 Exemplo 6: Preparação do composto de inclusão com THF de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida

10 Cerca de 400 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I foram dissolvidos a quente em cerca de 50 mL de tetraidrofurano e filtrados. Uma parte da solução foi armazenada à temperatura ambiente, até que o solvente tivesse evaporado. O resíduo foi investigado termoanaliticamente e correspondeu ao composto de inclusão com THF do composto do título.

Tabela 1:

Calorimetria de varredura diferencial e termogravimetria

	Modificação I	Modificação II	Modificação III	Hidrato	Solvato de NMP	ESV tolueno
Ponto de fusão [°C]	230	203	-	-	-	-
Ponto de transição [°C]	-	ca. 192	ca. 127	-	-	-
Perda de massa [% em peso]	0,1	0,1	<0,5	ca. 4	18,5	5-7

Tabela 2: Difratomia de raios X

Reflexões					
Modificação I [2 teta]	Modificação II [2 teta]	Modificação III [2 teta]	Hidrato [2 teta]	Solvato de NMP [2 teta]	ESV com THF [2 teta]
8,9	12,8	11,7	3,6	4,8	9,0
12,0	17,7	16,5	14,3	5,8	12,0
14,3	18,1	17,5	16,4	7,3	14,3
16,5	18,4	19,1	16,6	10,9	14,7
17,4	19,0	19,6	17,5	14,5	16,5
18,1	19,9	19,8	19,3	15,2	16,8
19,5	20,8	23,1	19,6	15,7	17,5
19,9	21,6	23,2	19,9	16,0	19,6
21,7	22,1	23,8	20,2	17,6	19,9
22,5	22,9	24,3	21,7	17,9	21,7
23,4	24,1	28,1	22,5	20,0	22,5
24,1	26,1	28,2	24,2	20,6	23,4
24,5	26,4	31,2	25,6	21,3	24,5
24,7	26,6		25,8	21,8	24,7
25,6	27,2		28,8	22,3	25,2
26,4	27,5		29,5	22,7	25,6
26,7	28,8		31,8	23,1	26,4
30,0	29,8		32,7	23,3	26,7
30,1	31,0			23,5	28,7
31,8	31,6			24,0	30,1
	32,9			24,7	31,0
				24,9	31,8
				25,2	
				26,0	
				26,5	
				26,9	
				28,0	
				28,8	
				29,2	
				29,5	
				29,8	

Tabela 3: Espectroscopia de IV

Máximos de picos				
Modificação II [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação II [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação III [cm <sup>-1</sup> ]	Hidrato [cm <sup>-1</sup> ]	Solvato de NMP [cm <sup>-1</sup> ]
564	552	515	708	497
686	598	546	755	547
708	692	596	776	562
746	713	611	820	708
757	725	644	920	749
830	756	688	992	819
846	809	709	1054	838
920	825	748	1089	921
991	833	755	1120	987
1011	924	776	1146	1065
1056	994	812	1221	1088
1077	1067	816	1289	1123
1120	1085	842	1312	1143
1146	1097	864	1324	1162
1163	1121	921	1340	1225
1219	1146	992	1349	1242
1286	1232	1016	1413	1260
1307	1285	1054	1429	1292
1323	1310	1089	1469	1302
1341	1328	1121	1485	1315
1374	1345	1148	1518	1330
1411	1415	1161	1555	1354
1429	1431	1224	1630	1387
1470	1473	1261	1668	1414
1486	1523	1288	1738	1421
1517	1554	1313	2873	1430
1546	1631	1325	3341	1471

Máximos de picos				
Modificação II [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação II [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação III [cm <sup>-1</sup> ]	Hidrato [cm <sup>-1</sup> ]	Solvato de NMP [cm <sup>-1</sup> ]
1605	1648	1348		1517
1646	1663	1380		1566
1669	1723	1412		1636
1737	1745	1429		1665
2867	3341	1473		1755
2895		1518		2887
2936		1553		2928
2976		1629		2948
3354		1668		2983
		1741		3045
		2878		3085
		3080		3247
		3340		

Tabela 4: Espectroscopia de Raman

Máximos de picos				
Modificação I [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação II [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação III [cm <sup>-1</sup> ]	Hidrato [cm <sup>-1</sup> ]	Solvato de NMP [cm <sup>-1</sup> ]
84	86	85	85	85
111	184	112	111	105
642	276	165	132	119
672	345	671	642	485
687	485	712	672	671
745	643	743	711	710
779	672	778	744	743
792	716	793	778	776
1083	742	996	793	800
1099	778	1093	922	1193

## Máximos de picos

Modificação I [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação II [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação III [cm <sup>-1</sup> ]	Hidrato [cm <sup>-1</sup> ]	Solvato de NMP [cm <sup>-1</sup> ]
1232	800	1288	1073	1229
1280	864	1322	1083	1233
1307	925	1428	1097	1242
1325	995	1442	1231	1259
1343	1086	1475	1301	1282
1428	1119	1555	1325	1313
1473	1149	1610	1428	1319
1485	1196	1626	1473	1328
1548	1227	1663	1485	1412
1605	1248	1669	1548	1433
1638	1282	1723	1605	1473
1664	1310	2881	1638	1608
1722	1330	2992	1722	1629
2899	1432	3020	2885	1660
2944	1474	3098	2898	1763
2983	1556		2944	2844
3074	1608		2983	2889
	1631		3074	2931
	1648			2946
	1722			2984
	2885			3075
	2938			3096
	2989			
	3077			
	3091			

Tabela 5: Espectroscopia de FIR

Máximos de picos			
Modificação I [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação II [cm <sup>-1</sup> ]	Hidrato [cm <sup>-1</sup> ]	Solvato de NMP [cm <sup>-1</sup> ]
82	83	83	84
97	96	96	126
138	126	126	137
169	146	134	169
179	159	138	190
210	190	156	209
226	213	168	237
247	244	179	282
272	279	226	297
283	293	247	308
298	304	271	317
303	344	298	344
350	363	304	353
394	401	349	400
417	416	394	413
438	437	408	417
458	456	417	432
475	484	438	459
484		455	471
		472	485
		484	498

Tabela 6: Espectroscopia de NIR

Máximos de picos				
Modificação I [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação I [cm <sup>-1</sup> ]	Modificação I [cm <sup>-1</sup> ]	Hidrato [cm <sup>-1</sup> ]	Solvato de NMP [cm <sup>-1</sup> ]
4082	4086	4080	4083	4040
4142	4228	4218	4228	4084
4170	4418	4329	4305	4213
4228	4457	4398	4384	4382
4299	4634	4606	4631	4552
4376	4905	4891	4905	4638
4429	5846	5066	5145	4830
4479	5911	6022	5760	5815
4633	6026	6072	5833	6091
4791	6081		5889	7213
4877	6582		6023	8527
4907			6076	
5081			6555	
5760			6868	
5885				
6002				
6441				
6564				
8473				
8833				

Exemplo 7: Preparação de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida em forma amorfa

Exemplo 7.1

- 5                      Cerca de 50 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I foram fundidos, em uma bancada de aquecimento de Kofler, em cerca de 240°C e subsequentemente levados à temperatura ambiente por resfriamen-

to por choque. A substância ativa foi investigada por difratometria de raios X e estava presente na forma amorfa.

Exemplo 7.2

5 Cerca de 3 g de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida na modificação I foram fundidos, em um forno de secagem, em cerca de 250°C, e subsequentemente levados à temperatura ambiente por resfriamento por choque. O composto ativo foi investigado por difratometria de raios X e estava presente na forma amostra.

10 Tabela 7: Calorimetria por varredura diferencial e termogravimetria (forma amorfa)

Temperatura de transição vítrea: Cerca de 83°C

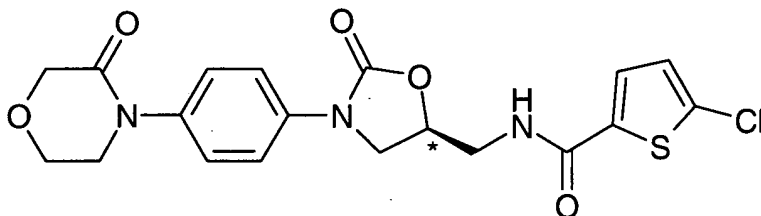
Tabela 8: Espectroscopia (forma amorfa)

Máximos de picos			
IV [cm <sup>-1</sup> ]	Raman [cm <sup>-1</sup> ]	FIR [cm <sup>-1</sup> ]	NIR [cm <sup>-1</sup> ]
467	486	91	4006
512	642	97	4081
550	673	137	4224
595	711	169	4307
613	742	246	4403
643	781	272	4634
689	923	297	4875
709	965	248	5193
725	1016	393	5865
750	1078	416	6017
810	1126	438	6073
834	1224	456	6696
864	1243	474	7028
921	1290	474	8452
995	1326		8873
1015	1428		

Máximos de picos			
IV [cm <sup>-1</sup> ]	Raman [cm <sup>-1</sup> ]	FIR [cm <sup>-1</sup> ]	NIR [cm <sup>-1</sup> ]
1026	1479		
1058	1548		
1083	1607		
1126	1642		
1161	2158		
1222	2975		
1288	3090		
1312			
1325			
1380			
1407			
1428			
1480			
1516			
1549			
1607			
1647			
1753			
2126			
2869			
2933			
2967			
3084			
3317			

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I)



(I)

na modificação II ou na forma amorfa.

2. Processo para a preparação do composto da fórmula (I) na  
5 modificação II, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (I) na  
modificação I é dissolvido em um solvente inerte e de que o composto é pre-  
cipitado por adição de um agente precipitante.

3. Processo para a preparação do composto da fórmula (I) na  
10 modificação II, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (I) na  
modificação I é dissolvido em um solvente inerte e de que a solução é arma-  
zenada em uma temperatura elevada até a completa evaporação do solven-  
te.

4. Processo para a preparação do composto da fórmula (I) na  
15 modificação II, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (I) na  
forma amorfa é suspenso em um solvente inerte anidro e de que a suspen-  
são é agitada ou sacudida até a conversão quantitativa da modificação II.

5. Processo para a preparação do composto da fórmula (I) na  
forma amorfa, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (I) em  
uma forma cristalina é completamente fundido e subsequente-  
20 mente resfriado de maneira rápida.

6. Composto da fórmula (I), obtível na forma amorfa fundindo-  
se completamente o composto da fórmula (I) em uma forma cristalina e res-  
friando-o rapidamente.

7. Um composto da fórmula (I) na modificação II ou na forma  
25 amorfa, para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças.

8. Uso do composto da fórmula (I) na modificação II ou na forma  
amorfa para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou a profi-

laxia de doenças tromboembólicas.

9. Uso do composto da fórmula (I) na modificação II ou na forma amorfa para a prevenção de coagulação do sangue *in vitro*.

5 10. Medicamento compreendendo o composto da fórmula (I) na modificação II ou na forma amorfa em combinação com um excipiente inerte, não tóxico, farmacologicamente adequado.

11. Medicamento compreendendo o composto da fórmula (I) na modificação II ou na forma amorfa em combinação com uma outra substância ativa.

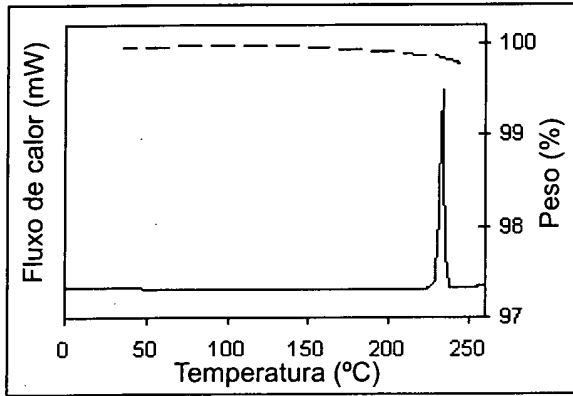
10 12. Medicamento de acordo com a reivindicação 10 ou 11, para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças tromboembólicas.

15 13. Processo para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças tromboembólicas em seres humanos e animais usando uma quantidade do composto da fórmula (I) tendo atividade anticoaguladora na modificação II ou na forma amorfa ou de um medicamento como definido em uma das reivindicações de 10 a 12.

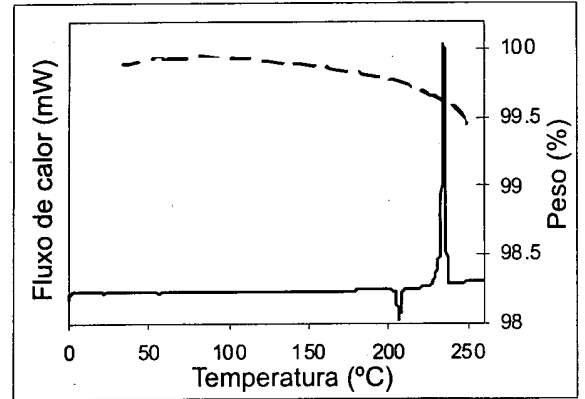
20 14. Processo para a prevenção de coagulação de sangue *in vitro*, caracterizado pelo fato de que é adicionada uma quantidade do composto da fórmula (I) tendo atividade anticoaguladora na modificação II ou na forma amorfa.

FIG 1

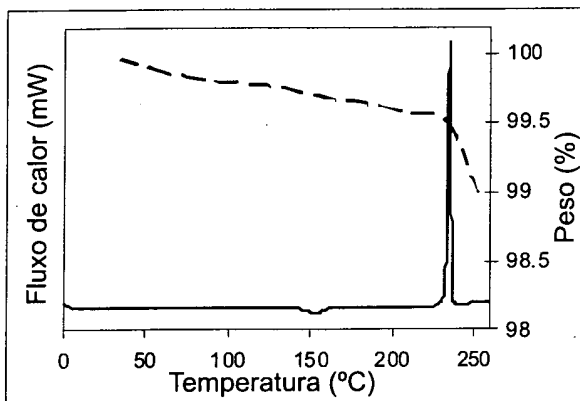
Termogramas de DSC (linha cheia) e de TGA (linha tracejada)



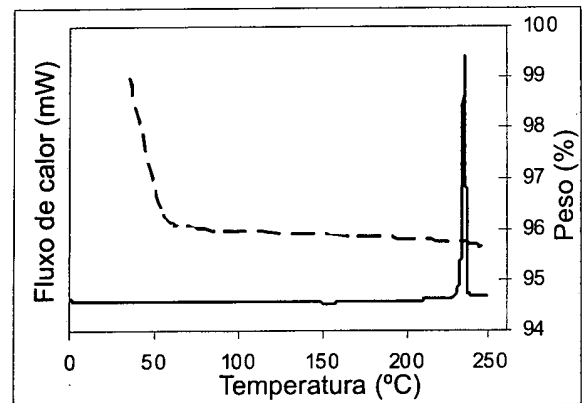
Modificação I



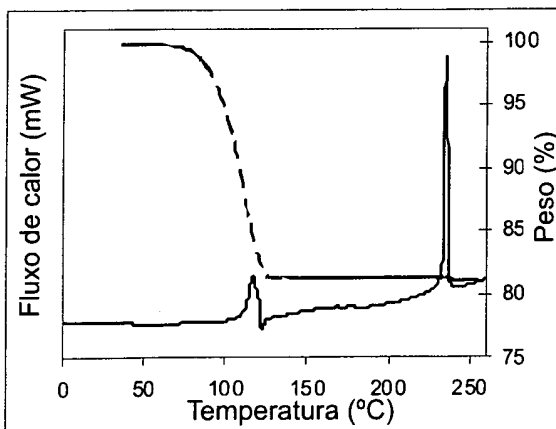
Modificação II



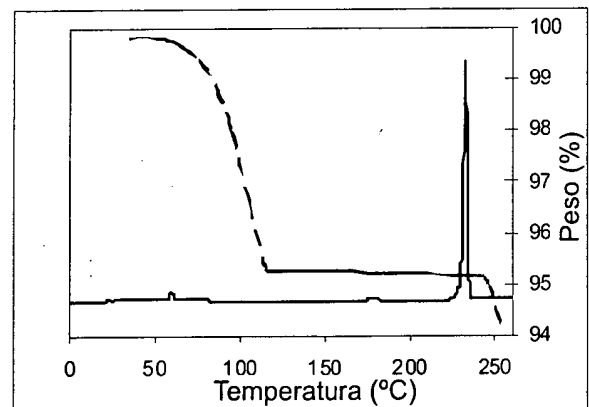
Modificação III



Hidrato



Solvato de NMP



Composto de inclusão com THF

FIG 2

Difratogramas de raios X

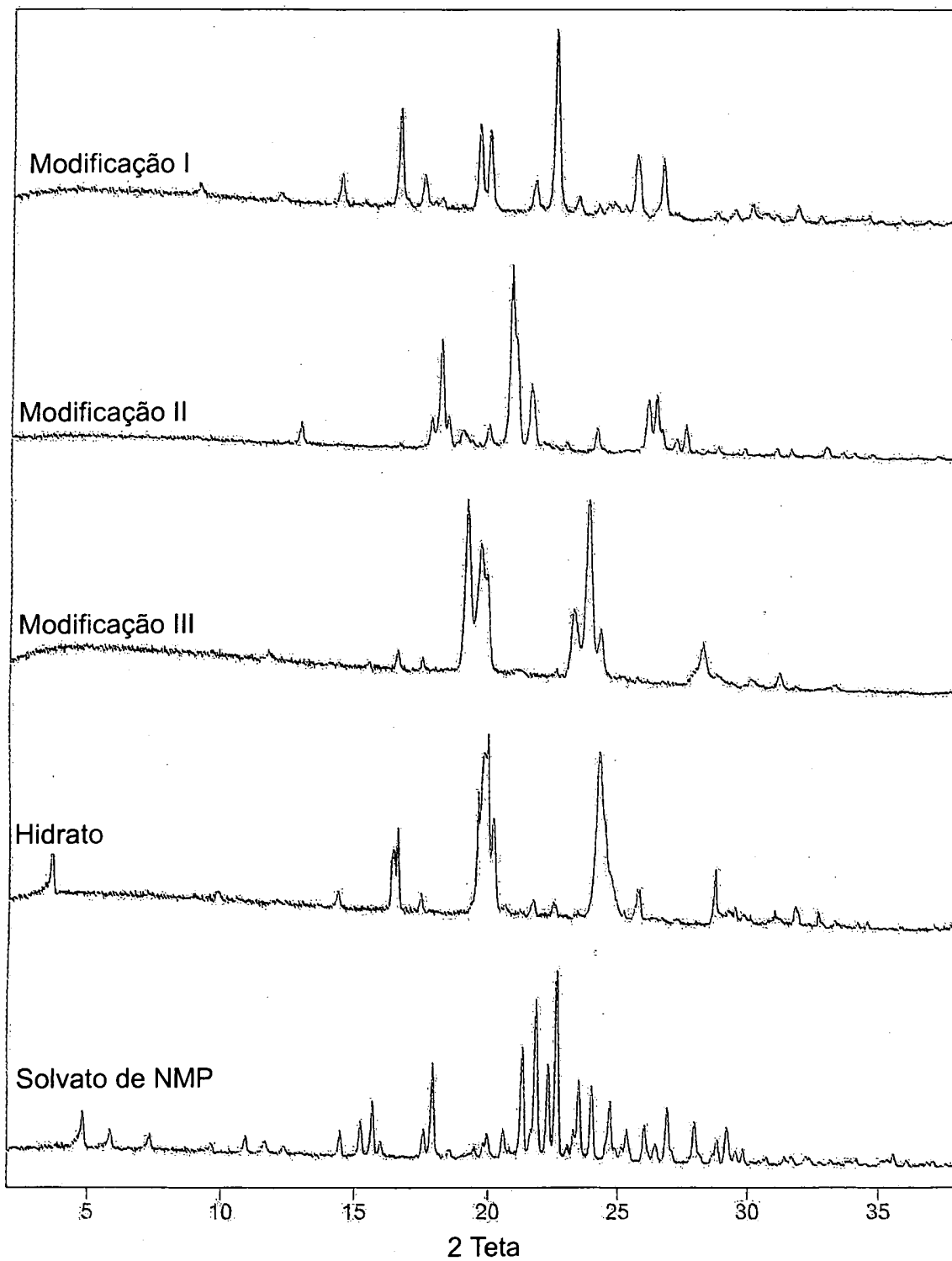


FIG 3  
Espectros de IV

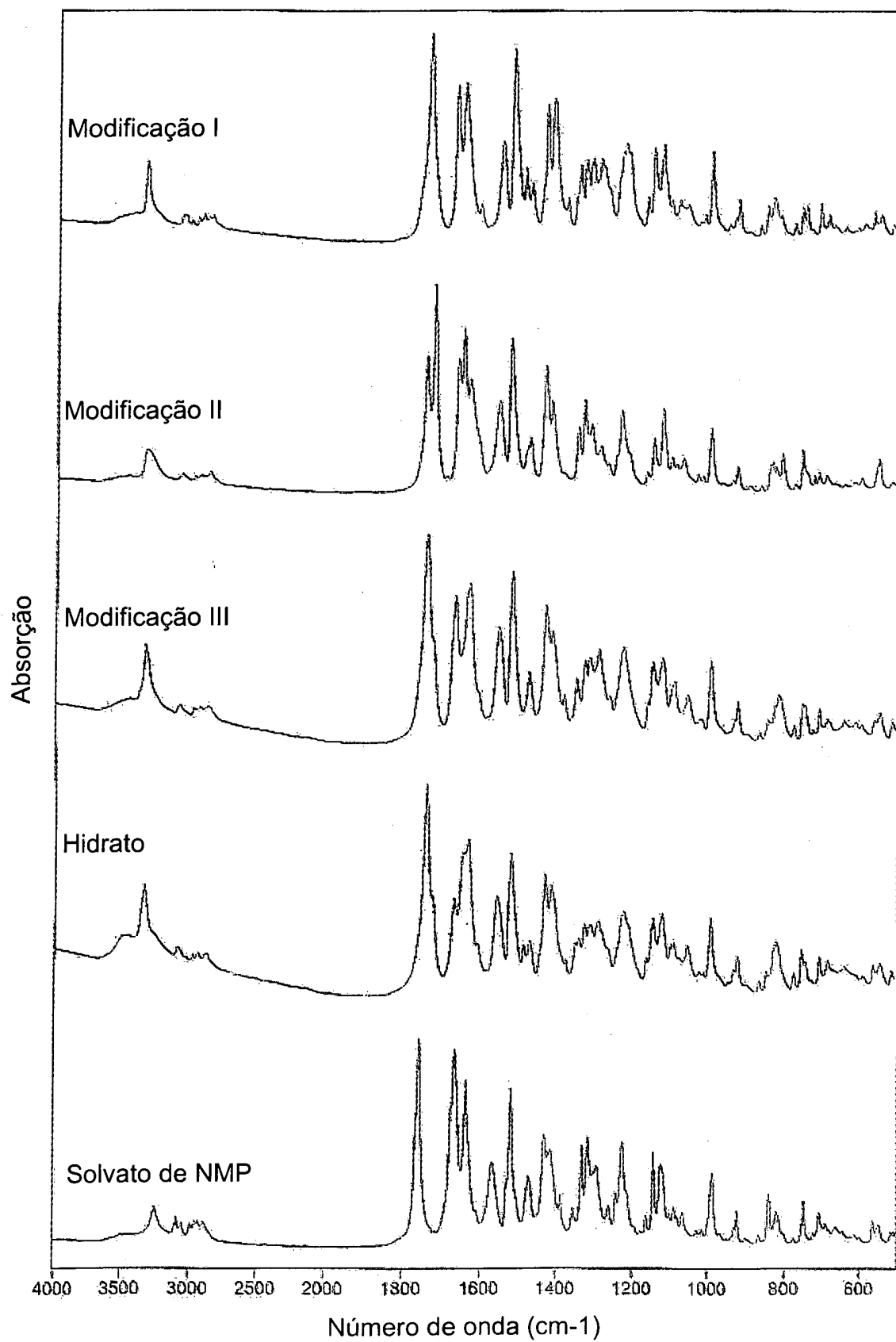
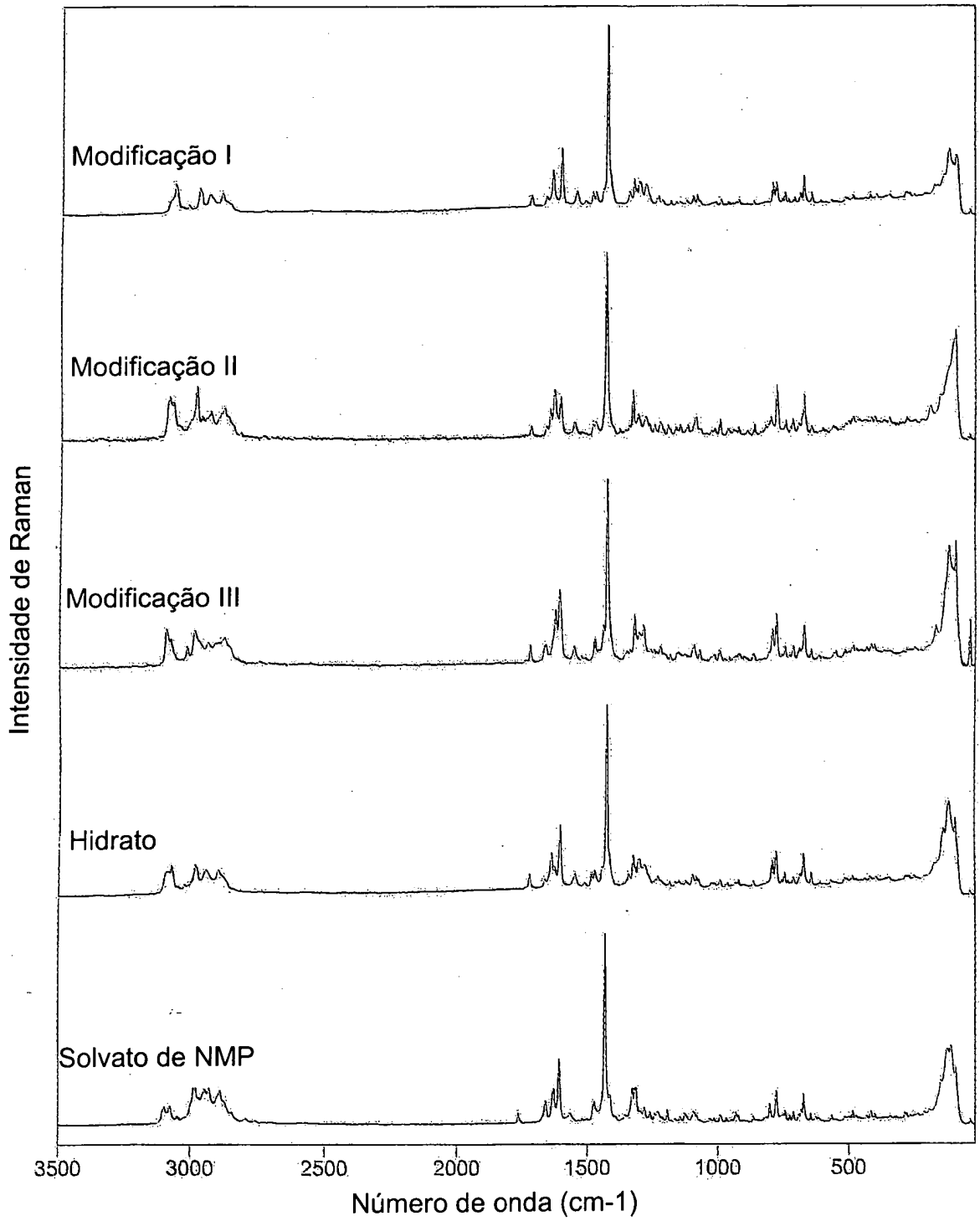


FIG 4

Espectros de Raman



**FIG 5**  
Espectros de FIR

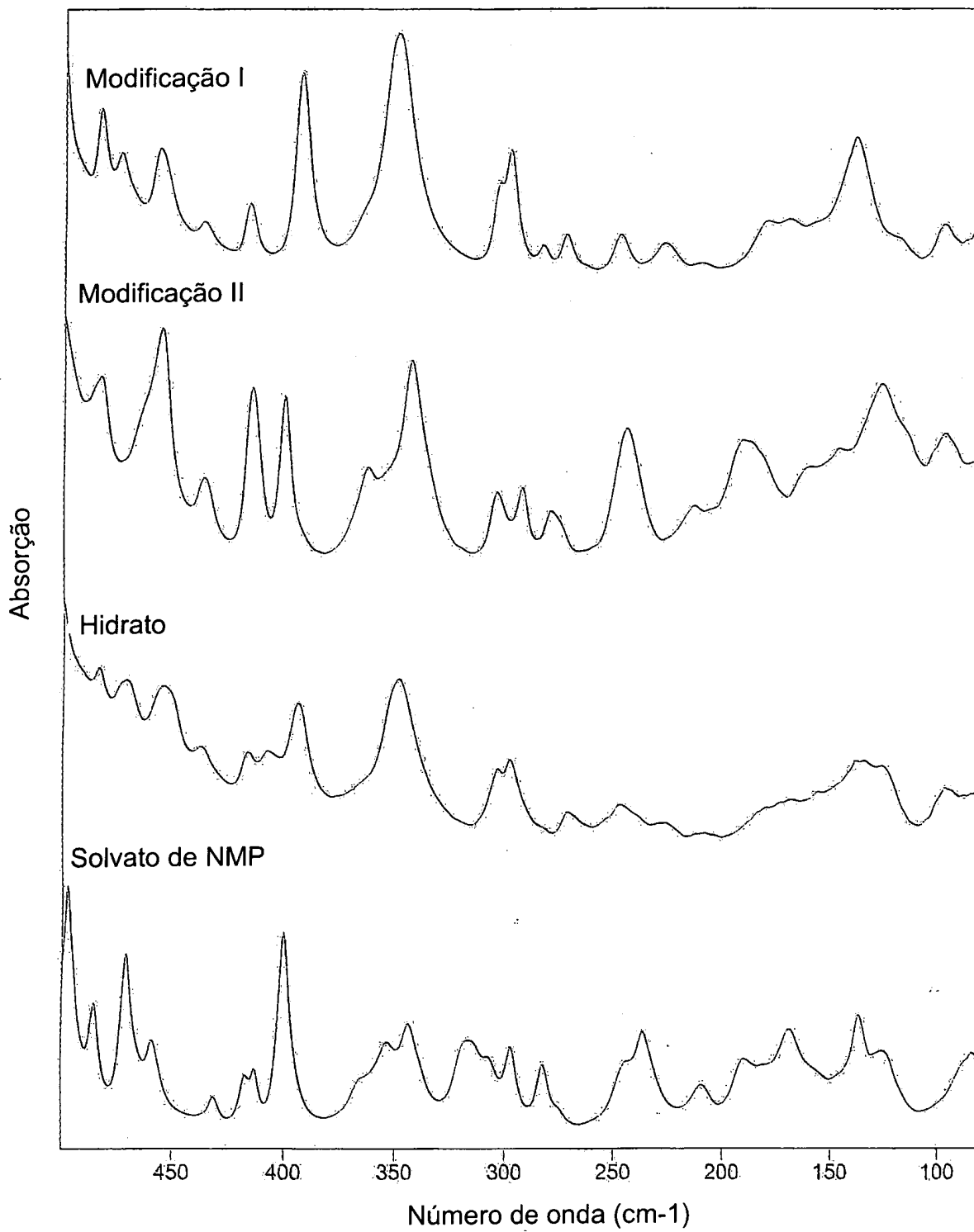


FIG 6

Espectros de NIR

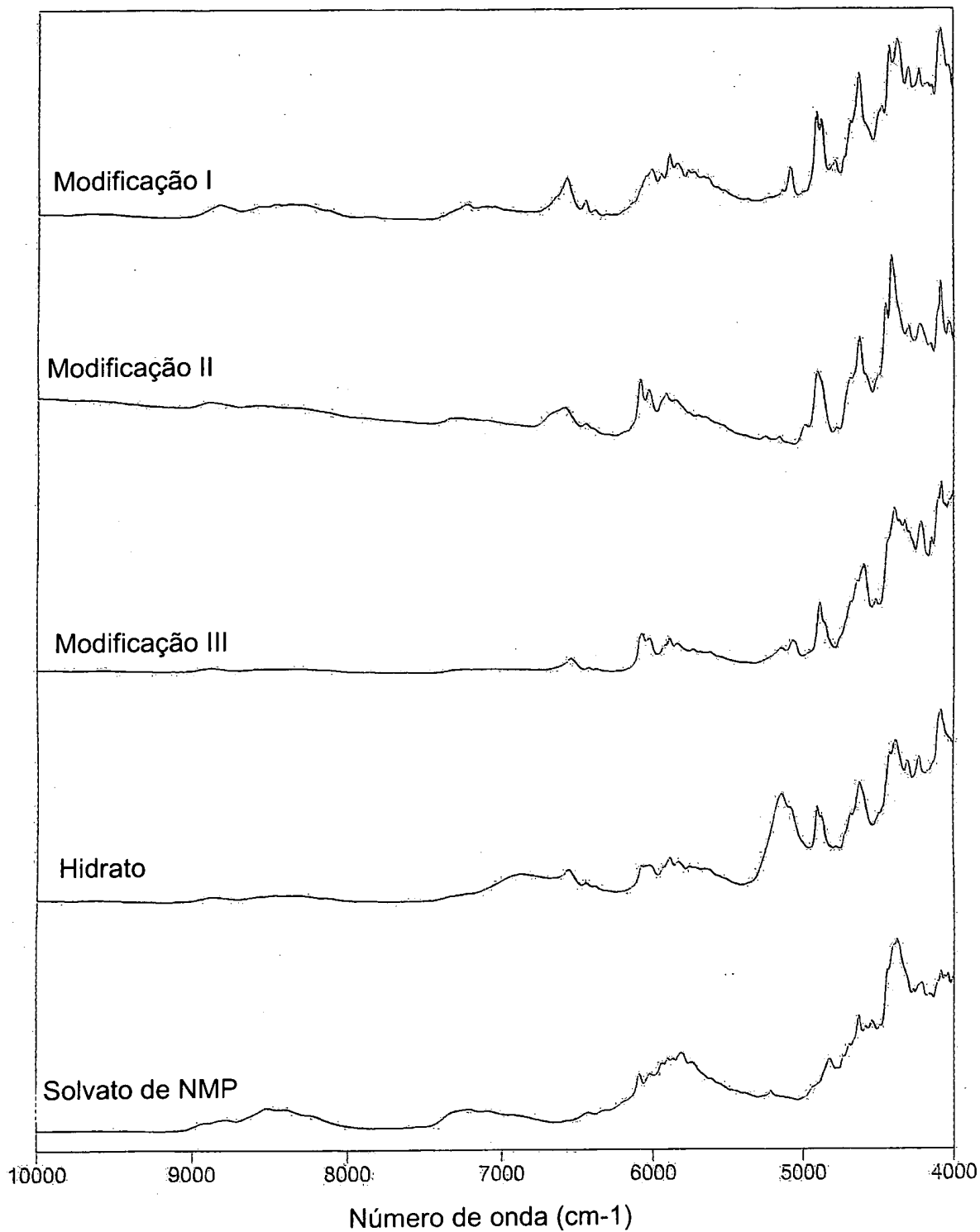


FIG 7

Termograma de DSC (forma amorfa)

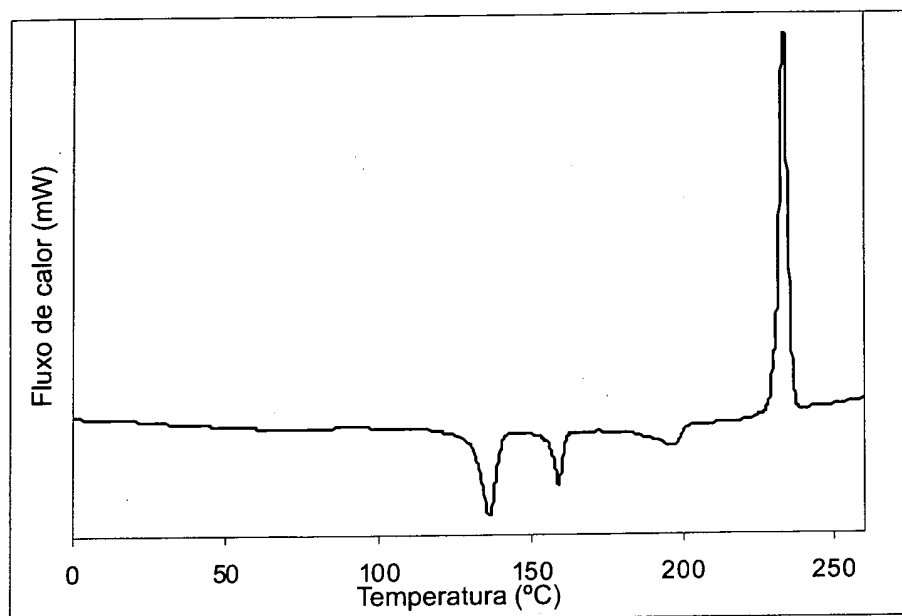


FIG 8

Difratograma de raios X (forma amorfa)

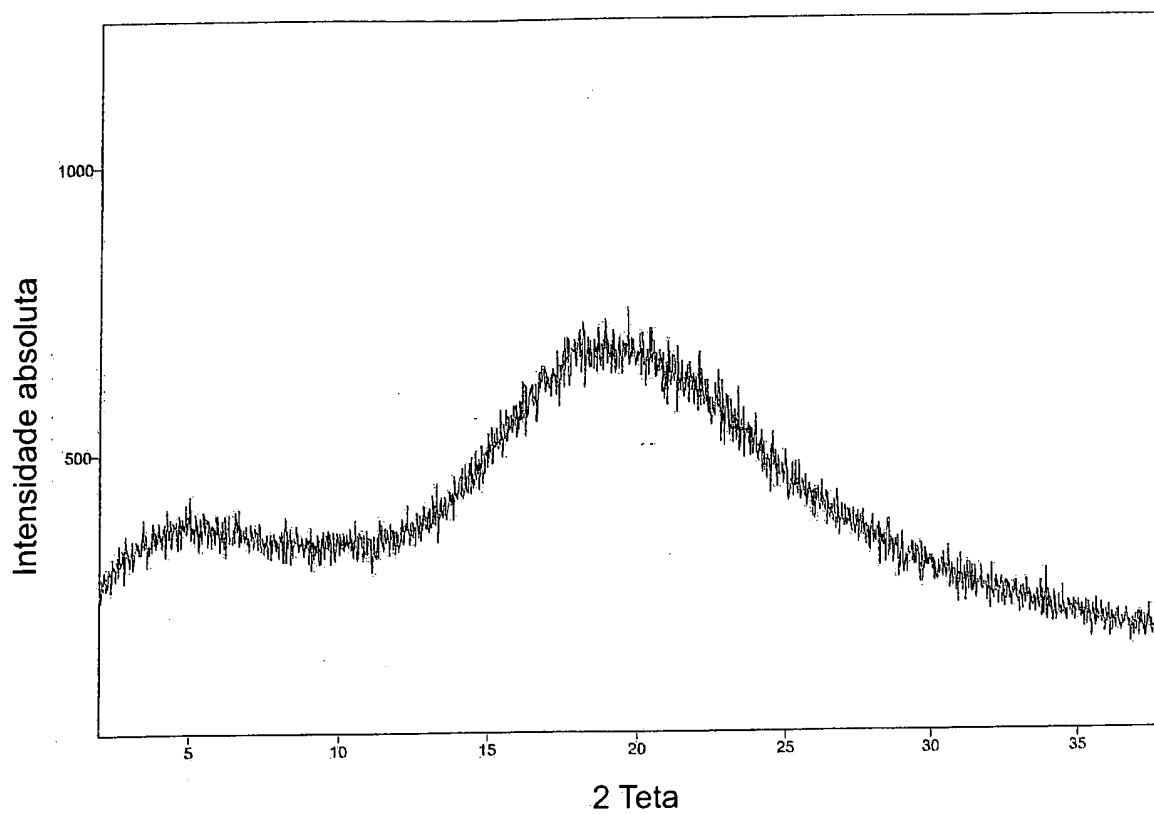


FIG 9

Espectros de IV (forma amorfa)

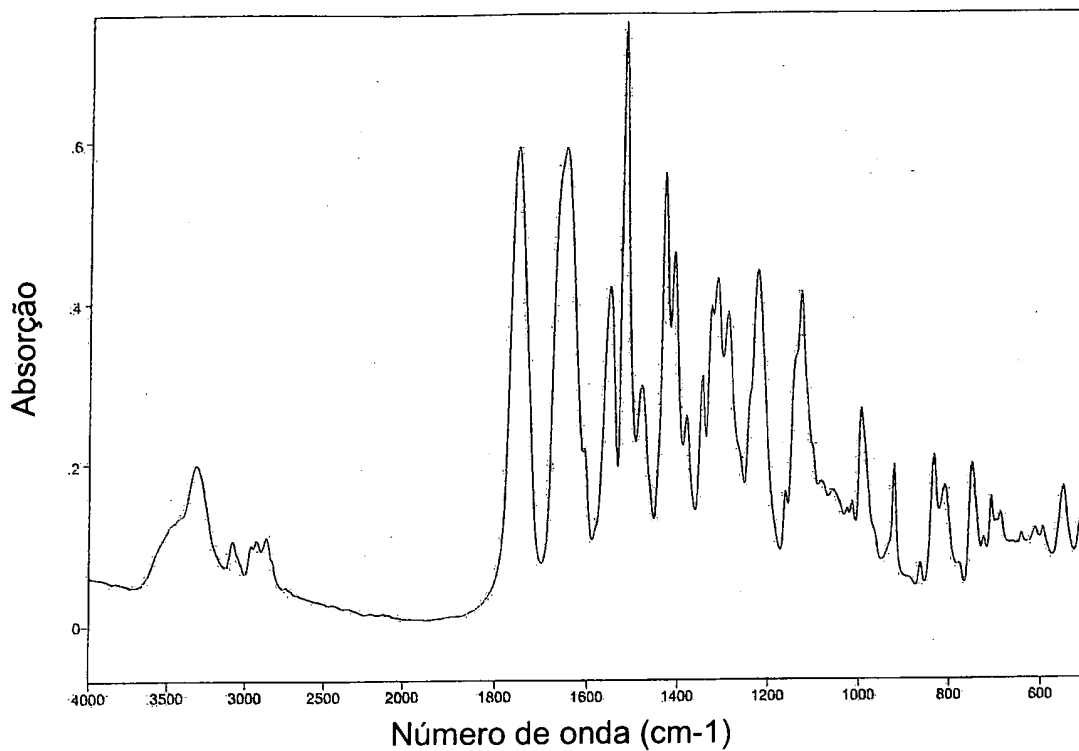


FIG 10

Espectros de Raman (forma amorfa)

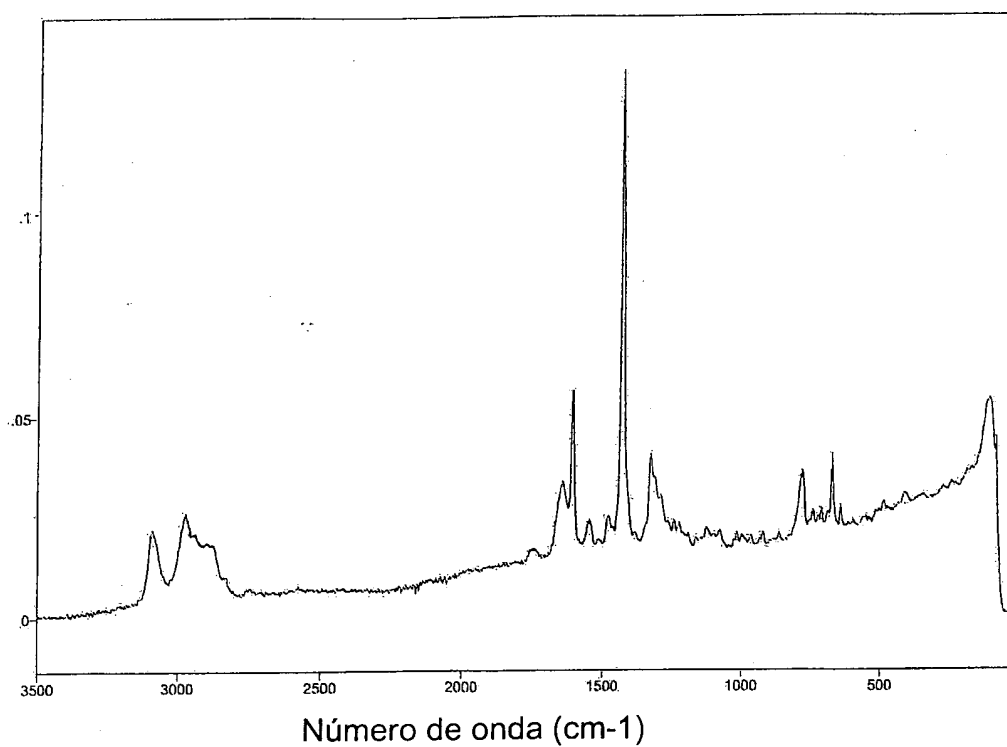


FIG 11

Espectros de FIR (forma amorfa)

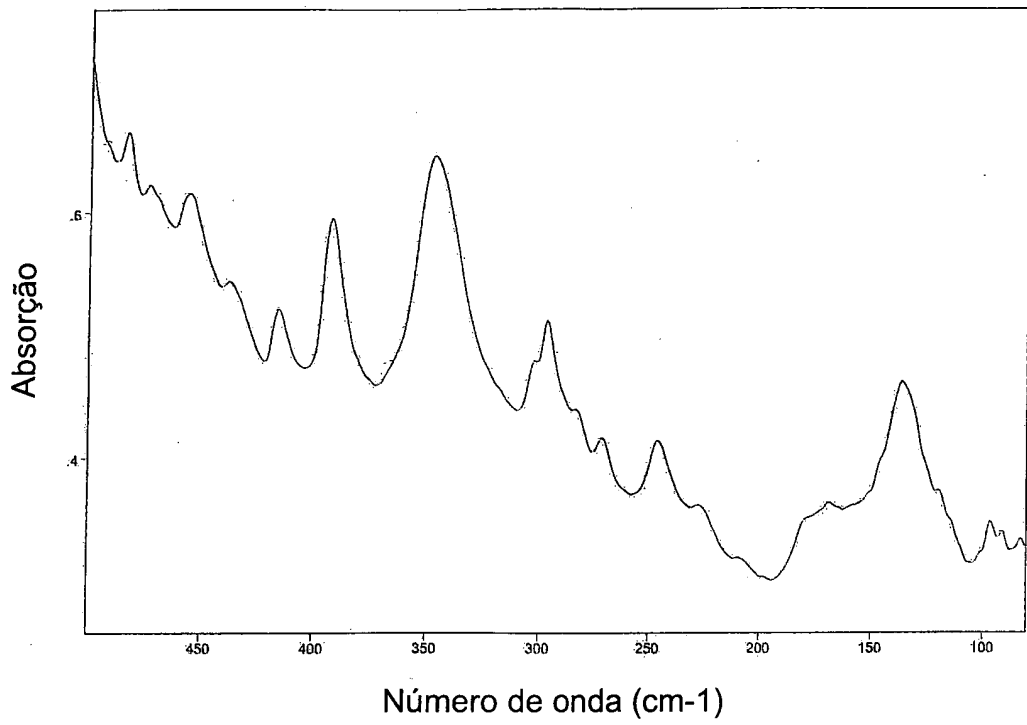
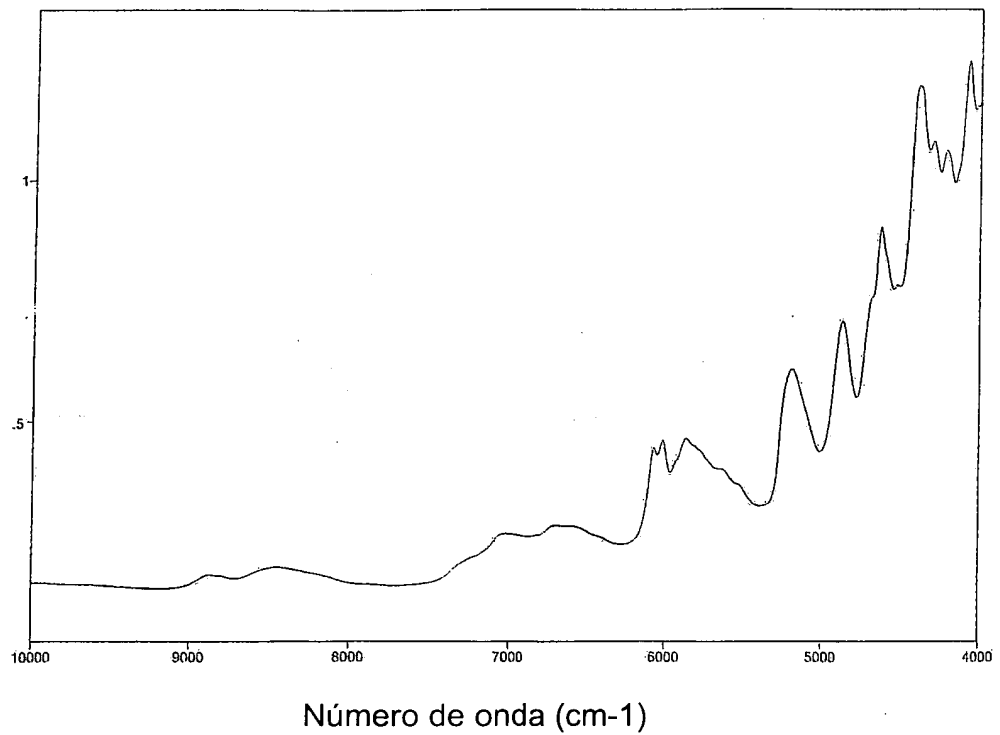


FIG 12

Espectros de NIR (forma amorfa)



### RESUMO

Patente de Invenção: "FORMA POLIMÓRFICA E A FORMA AMORFA DE 5-CLORO-N-(((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)-FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL)-METIL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA".

- 5 A presente invenção refere-se a uma polimórfica e à forma amorfa de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida, a processos para a sua preparação, a medicamentos compreendendo essas formas e ao seu uso no controle de doenças.