

(11) Número de Publicação: **PT 2531177 T**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/16 (2016.01) **A61K 31/4152**
(2016.01)

C07D 231/22 (2016.01) **A61P 25/00** (2016.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2011.02.04	(73) Titular(es): LABORATORIOS DEL. DR. ESTEVE, S.A. AVDA MARE DE DEU DE MONTSERRAT 221 08041 BARCELONA ES
(30) Prioridade(s): 2010.02.04 EP 10382025 2010.08.09 EP 10382226	
(43) Data de publicação do pedido: 2012.12.12	(72) Inventor(es): JORDI BENET BUCHHOLZ ES LAURA PUIG FERNANDEZ ES RAMÓN BERENQUER MAIMÓ ES JORGE MEDRANO RUPÉREZ ES LAIA PELLEJÀ PUXEU ES
(45) Data e BPI da concessão: 2016.05.11 158/2016	(74) Mandatário: MARCO ALEXANDRE GOMES DA SILVA PIRES DE SOUSA RUA QUINTA DO MONTE, 96 - 1º DTº 4805-151 CALDAS DAS TAIPAS PT

(54) Epígrafe: **POLIMORFOS E SOLVATOS DE CLORIDRATO DE 4-[-2-[[5-METIL-1-(2-NAFTALENIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]OXI]ETIL]MORFOLINA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A POLIMORFOS E SOLVATOS DO SAL CLORIDRATO DE 4-[-2-[[5-METIL-1-(2-NAFTALENIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]OXI]ETIL]MORFOLINA (P027), PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO, E A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM.

R E S U M O

POLIMORFOS E SOLVATOS DE CLORIDRATO DE 4-[-2-[[5-METIL-1-(2-NAFTALENIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]OXI]ETIL]MORFOLINA

A presente invenção refere-se a polimorfos e solvatos do sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027), processos para sua preparação, e a composições farmacêuticas que os compreendem.

D E S C R I Ç Ã O

POLIMORFOS E SOLVATOS DE CLORIDRATO DE 4-[-2-[[5-METIL-1-(2-NAFTALENIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]OXI]ETIL]MORFOLINA

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se a polimorfos e solvatos do sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027), processos para sua preparação, e a composições farmacêuticas que os compreendem.

Antecedentes

[0002] A pesquisa de novos agentes terapêuticos tem sido largamente auxiliada nos últimos anos por uma melhor compreensão da estrutura de proteínas e outras biomoléculas associadas a doenças-alvo. Uma classe importante destas proteínas é o recetor sigma (σ), um recetor de superfície celular do sistema nervoso central (SNC) que pode estar relacionado com os efeitos disfórico, alucinogénico e estimulante cardíaco de opióides. De estudos de biologia e de função de recetores sigma, provêm evidências que ligandos do recetor sigma podem ser úteis no tratamento da psicose e de distúrbios de movimento, tais como distonia e discinesia tardia, e em distúrbios motores associados a coreia de Huntington ou síndrome de Tourette, e na doença de Parkinson (Walker, J.M. et al, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Há relatos de que rimcazol, conhecido ligando do recetor sigma, apresenta efeitos clínicos no tratamento da psicose

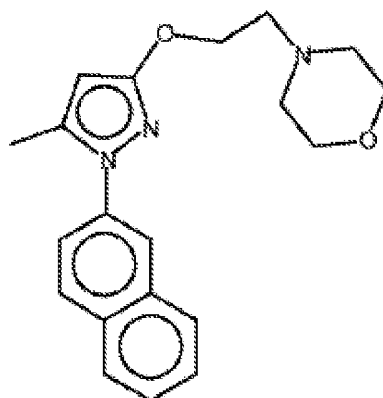
(Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Os locais de ligação sigma têm afinidade preferencial para os isómeros destrorrotativos de certos benzomorfanos opiáceos, tais como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina e (+)pentazocina e também para alguns narcolépticos, tais como haloperidol.

[0003] O recetor sigma tem, pelo menos, dois subtipos que podem ser discriminados por isómeros estereosseletivos destas drogas farmacológicas. SKF 10047 tem afinidade nanomolar para o local sigma 1 (σ -1), e tem afinidade micromolar para o local sigma 2 (σ -2). Haloperidol tem afinidades semelhantes para ambos subtipos. Não são conhecidos ligandos endógenos sigma, embora se tenha sugerido que a progesterona possa ser um deles. Possíveis efeitos de fármacos mediados pelo local sigma incluem a modulação de função do recetor de glutamato, resposta neurotransmissora, neuroproteção, comportamento e cognição (Quirion, R. et al. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). A maioria dos estudos tem sugerido que os locais de ligação sigma (recetores) são elementos da membrana plasmática da cascata de transdução de sinal. Fármacos reportados como sendo ligandos seletivos sigma têm sido avaliados como antipsicóticos (Hanner, M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). A existência de recetores sigma no SNC e nos sistemas imunológico e endócrino têm sugerido a probabilidade de que possa servir como ligação entre os três sistemas.

[0004] Tendo em vista as potenciais aplicações terapêuticas de agonistas ou antagonistas do recetor sigma, tem sido efetuado um grande esforço para encontrar ligandos seletivos. Assim, o anterior estado da técnica descreve

diferentes ligandos do recetor sigma. 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina é um desses promissores ligandos do recetor sigma. O composto e a sua síntese são descritos e reivindicados em WO2006/021462.

[0005] 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina é um antagonista altamente seletivo do recetor sigma-1 (σ -1). Tem exibido forte atividade analgésica no tratamento e prevenção da dor crónica e aguda e, particularmente, da dor neuropática. O composto tem um peso molecular 337,42 uma. A fórmula estrutural do composto é:



[0006] As propriedades físicas do estado sólido de um composto farmacêutico podem ser influenciadas pelas condições em que o composto é obtido na forma sólida. Propriedades físicas em estado sólido incluem, por exemplo, a fluidez de um sólido moído que afeta a facilidade com a qual o composto é manuseado durante o processamento num produto farmacêutico. Outra propriedade importante do estado sólido de um composto farmacêutico é a sua taxa de dissolução num fluido aquoso. A taxa de dissolução de um ingrediente ativo no fluido do estômago de um paciente pode ter consequências terapêuticas, porque impõe um limite superior na taxa à qual um ingrediente ativo administrado oralmente pode chegar ao sangue. A forma sólida de um composto pode

também afetar a sua solubilidade, biodisponibilidade, comportamento na compactação, estabilidade, ou a sua natureza eletrostática.

[0007] Polimorfismo é a propriedade de algumas moléculas e complexos moleculares para assumir mais do que uma forma cristalina ou amorfa no estado sólido. Em geral, o polimorfismo é causado pela disponibilidade da molécula de uma substância para alterar a sua conformação ou para formar diferentes interações intermoleculares e intramoleculares, particularmente pontes de hidrogénio, o que é refletido em diferentes arranjos dos átomos nas redes cristalinas de diferentes polimorfos. Concomitantemente, os polimorfos são sólidos distintos que partilham a mesma fórmula molecular, tendo distintas propriedades físicas vantajosas e/ou desvantajosas comparando com outras formas na família de polimorfos.

[0008] O termo "solvato" refere-se a qualquer forma sólida de um dado composto no qual o referido composto está ligado por uma ligação não covalente a molécula(s) de solvente (normalmente um solvente polar).

[0009] A descoberta de novas formas polimórficas cristalinas ou amorfas de um composto farmacêutico proporciona uma oportunidade para melhorar as características físicas ou de desempenho de um produto farmacêutico, dado que aumenta o repertório de materiais ao dispor de um cientista de formulações para criar (*designing*), por exemplo, uma forma farmacêutica de dosagem de um fármaco com um perfil de libertação alvo ou outras características desejadas.

[0010] Portanto, há ainda uma necessidade na técnica para formas adicionais de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, de modo a efetuar o seu desenvolvimento farmacêutico e libertar o seu potencial, e facilitar a preparação de melhores formulações deste ingrediente farmacêutico ativo. A esse respeito, diferentes formas morfológicas do composto podem ter propriedades largamente diferentes tais como, por exemplo, estabilidade termodinâmica aumentada, maior pureza ou biodisponibilidade melhorada (p. ex. melhor absorção, padrões de dissolução) e podem também tornar-se intermediários para outras formas, ou proporcionar em si mesmas uma formulação ainda melhor deste ingrediente farmacêutico ativo. Formas específicas de compostos podem também facilitar o fabrico (p. ex. aumento da fluidez), manuseamento e armazenamento (p. ex. não higroscópico, prazo de validade longo) das formulações do composto ou permitir o uso de uma dose inferior do agente terapêutico, diminuindo assim os seus potenciais efeitos secundários. Assim, é importante encontrar tais formas que tenham propriedades desejáveis para uso farmacêutico.

Breve descrição da invenção

[0011] Os inventores da presente invenção encontraram e demonstraram surpreendentemente que novas formas sólidas do sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027) podem atingir um ou mais dos objetivos acima mencionados. As novas formas polimórficas e solvatadas de P027 aqui divulgadas são bastante estáveis ao longo do tempo e têm boas características de fluxo e de dissolução. Particularmente, uma forma cristalina nova e altamente estável do composto

P027 (forma de fase I) proporciona propriedades vantajosas na produção, manuseamento, armazenamento e terapêutica. Mais, algumas das novas formas sólidas de P027 podem ser úteis como intermediários para outras formas úteis, tais como das formas cristalinas de fase I de P027.

[0012] Assim, a presente invenção refere-se a formas polimórficas e solvatos de P027, aos seus usos e aos vários processos para sua preparação.

[0013] O sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027) pode ser preparado por contacto de uma solução da base com ácido clorídrico. O composto P027 tem um peso molecular de 373.88 uma, um pKa de 6,73 e um ponto de fusão de 194,2 °C. O composto é muito solúvel em água e livremente solúvel em metanol, ácido clorídrico 1 N e dimetilsulfóxido. É fracamente solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em acetona e praticamente insolúvel em acetato de etilo e em hidróxido de sódio 1 N. O produto exhibe um melhor perfil de dissolução e absorção in vivo do que a sua base relacionada.

[0014] Numa forma de realização, a presente invenção refere-se a uma forma sólida do sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, que é a fase polimórfica de fase I (forma de fase I de P027) tendo um padrão de difração de pó de raios X que apresenta picos característicos num ângulo de reflexão $[2\theta]$ de cerca de 5,9; 8,1; 11,3; 11,7; 14,2; 15,1; 15,8; 16,3; 16,8; 17,8; 18,1; 18,6; 19,8; 20,9; 21,9; 22,8; 23,0; 23,2; 23,6; 23,9; 24,3; 25,0; 25,1; 28,0; 28,3; 28,6; 29,0; 29,2; 30,7 e 30,9; sendo os valores 2θ sendo obtidos usando radiação de cobre ($\text{CuK}\alpha_1$ 1,54060 Å).

[0015] Noutra forma de realização, a presente invenção refere-se a uma forma sólida polimórfica ou solvatada do sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, que é selecionada do grupo consistindo em:

- uma forma polimórfica de fase II (forma de fase II de P027), que pode ser caracterizada porque tem um padrão de difração de pó de raios X mostrando picos característicos num ângulo de reflexão [2 θ] de cerca dos valores indicados abaixo, na tabela 1:

Tabela 1

Lista de picos selecionados obtidos por difração de raios X de pó da fase II

Ângulo (2 θ)	Valor d (Å)	Intensidade (%)
5,776	15,28888	30,2
11,629	7,60368	8,3
14,558	6,07960	4,4
15,737	5,62658	73,1
15,891	5,57256	37,3
16,420	5,39408	14,1
16,740	5,29166	12,7
17,441	5,08075	23,7
17,635	5,02527	100,0
18,056	4,90895	44,8
18,219	4,86548	23,3
19,232	4,61143	22,9
19,712	4,50004	4,4
20,140	4,40556	2,8
20,685	4,29064	4,3
21,135	4,20016	7,6
21,889	4,05717	33,0
22,108	4,01757	46,8
22,478	3,95233	8,8
22,763	3,90336	14,1
23,219	3,82779	13,5

23,454	3,78998	21,3
23,782	3,73840	12,6
24,689	3,60310	15,6
25,065	3,54983	10,6
25,671	3,46750	13,7

- uma forma polimórfica da fase III (forma de fase III de P027), que pode ser caracterizada porque tem um padrão de difração de pó de raios X mostrando picos característicos num ângulo de reflexão $[2\theta]$ de cerca dos valores indicados abaixo, na tabela 2:

Tabela 2

Lista de picos selecionados obtidos por difração de raios X de pó da fase III

Ângulo (2θ)	Valor d (Å)	Intensidade (%)
5,437	16,24165	14,9
5,714	15,45508	31,2
10,918	8,09724	1,9
11,546	7,65777	3,4
12,704	6,96243	2,3
13,344	6,63006	7,3
13,984	6,32777	6,0
14,505	6,10193	3,7
15,606	5,67363	24,1
15,824	5,59613	61,7
16,164	5,47909	40,3
16,646	5,32137	5,1
17,333	5,11195	8,3
17,837	4,96880	80,1
18,719	4,73663	62,4
18,878	4,69703	38,3
19,236	4,61037	10,2
19,533	4,54088	25,1
20,142	4,40496	20,3
20,689	4,28973	15,8
21,337	4,16103	4,2
22,008	4,03562	13,9
22,929	3,87545	19,6
23,596	3,76747	100,0

24,748	3,59457	10,1
25,064	3,55008	35,7
25,207	3,53024	47,7
25,737	3,45874	25,5
26,148	3,40521	66,9

- uma forma polimórfica de fase IV (forma de fase IV de P027), que pode ser caracterizada porque tem um padrão de difração de pó de raios X mostrando picos característicos num ângulo de reflexão $[2\theta]$ de cerca dos valores indicados abaixo, na tabela 3:

Tabela 3

Lista de picos selecionados obtidos por difração de raios X de pó da fase IV

Ângulo (2θ)	Valor d (Å)	Intensidade (%)
5,805	15,2115	51,5
11,685	7,56709	30,4
15,559	5,69074	84,9
15,804	5,60321	7,1
16,397	5,40173	49,5
16,879	5,24838	47,7
17,357	5,10514	39,2
17,465	5,07372	42,4
17,621	5,02921	66,8
19,112	4,64012	100,0
19,435	4,56373	3,8
19,923	4,45292	16,1
21,224	4,18278	10,9
21,987	4,03934	83,5
22,167	4,00707	45,4
22,412	3,96379	33,8
22,852	3,88840	18,0
23,059	3,85401	14,4
23,359	3,80517	61,8
23,855	3,72720	13,6
24,092	3,69105	29,7
25,722	3,46066	16,4
26,054	3,41730	10,8
26,649	3,34237	16,3

27,780	3,20885	4,2
--------	---------	-----

- um solvato de dioxano (solvato de dioxano de P027), que pode ser caracterizado porque tem um padrão de difração de pó de raios X mostrando picos característicos num ângulo de reflexão $[2\theta]$ de cerca dos valores indicados abaixo, na tabela 4:

Tabela 4

Lista de picos selecionados obtidos por difração de raios X de pó do solvato de dioxano

Ângulo (2θ)	Valor d (Å)	Intensidade (%)
4,734	18,65133	12,1
9,317	9,48417	17,2
11,390	7,76280	14,5
13,614	6,49913	6,8
14,290	6,19322	6,6
14,815	5,97468	47,7
16,211	5,46334	17,2
16,432	5,39027	15,0
16,782	5,27852	5,4
17,741	4,99534	4,4
18,056	4,90904	9,2
18,329	4,83643	9,2
18,724	4,73540	82,7
19,070	4,65016	44,1
19,494	4,55001	4,5
20,436	4,34235	21,4
20,762	4,27483	18,4
21,587	4,11339	26,7
22,000	4,03705	100,0
22,935	3,87457	24,2
23,084	3,84979	22,3
23,551	3,77450	14,0
23,891	3,72152	5,6
24,721	3,59850	3,6
25,078	3,54803	13,2

- um solvato de clorofórmio (solvato de clorofórmio de P027), que pode ser caracterizado porque tem um padrão de difração de pó de raios X que apresenta mostrando picos característicos num ângulo de reflexão [2 θ] de cerca dos valores indicados abaixo, na tabela 5:

Tabela 5

Lista de picos selecionados obtidos por difração de raios X de pó do solvato de clorofórmio

Ângulo (2 θ)	Valor d (Å)	Intensidade (%)
11,370	7,77642	10,0
13,396	6,60439	0,9
14,048	6,29920	1,1
15,010	5,89751	33,5
15,303	5,78539	4,0
16,117	5,49492	4,2
16,804	5,27165	1,5
17,040	5,19923	6,6
17,830	4,97065	2,1
18,029	4,91633	8,4
18,661	4,75106	11,3
18,859	4,70167	7,1
19,190	4,62136	2,9
20,150	4,40334	3,1
20,434	4,34278	1,1
21,424	4,14416	2,5
22,279	3,98707	100,0
22,871	3,88527	16,8
23,449	3,79074	9,1
23,918	3,71738	0,9
24,343	3,65347	3,1
24,709	3,60019	4,6
24,820	3,58439	1,8
25,459	3,49576	16,4
26,199	3,39873	7,6

[0016] De acordo com outra forma de realização, a forma cristalina de fase I de P027 de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, de

acordo com a presente invenção, tem uma célula monoclinica unitária com as seguintes dimensões aproximadas:

$$a = 29,4(3) \text{ \AA}$$

$$b = 11,7(11) \text{ \AA}$$

$$c = 11,0(10) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 91,3 (2)$$

$$\gamma = 90^\circ$$

[0017] A preparação das formas polimórficas e solvatadas acima representam formas de realização adicionais da presente invenção.

[0018] A forma de fase I de P027 pode ser preparada por cristalização do composto P027 em vários solventes por meio de várias técnicas, tais como: evaporação do solvente a temperaturas variáveis, cristalização a partir de soluções quentes saturadas, cristalização por adição de antissolvente, cristalização por difusão de antissolvente, cristalização a partir de água e misturas de solventes e a preparação de suspensões.

[0019] A forma de fase II de P027 pode ser obtida em polímeros de cristalização induzida por evaporação de solvente.

[0020] A forma de fase III de P027 pode ser obtida em polímero de cristalização induzida tanto por evaporação de solvente ou por cristalização por adição de antissolvente.

[0021] A forma de fase IV de P027 pode ser obtida em polímero de cristalização induzida por cristalização por adição de antissolvente.

[0022] O solvato de dioxano de P027 pode ser obtido por moagem com gota de solvente em dioxano ou por cristalização a partir de uma solução quente saturada de dioxano.

[0023] O solvato de clorofórmio de P027 pode ser obtido em polímero de cristalização induzida quer por evaporação de solvente (clorofórmio), quer por cristalização a partir de soluções quentes saturadas de clorofórmio.

[0024] Outra forma de realização da presente invenção inclui a transformação de formas cristalinas da fase II, fase III e fase IV acima numa forma polimórfica mais estável, tal como a forma de fase I de P027.

[0025] Outra forma de realização da presente invenção inclui a transformação de um solvato de P027, preferencialmente o solvato de clorofórmio, numa forma polimórfica mais estável, tal como a forma de fase I.

[0026] A presente invenção divulga ainda composições farmacêuticas compreendendo pelo menos uma das formas do sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina acima mencionadas, particularmente a fase I de P027, a fase II de P027, a fase III de P027, a fase IV de P027, o solvato de clorofórmio de P027 e o solvato de dioxano de P027.

[0027] Estes aspetos e formas de realização preferenciais derivadas são também adicionalmente definidos nas reivindicações.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0028]

Fig. 1: Padrão PXRD representativo da fase I.

Fig. 2: Espectro ^1H NMR de uma solução do composto P027.

Fig. 3: Análises DSC e TGA de fase I.

Fig. 4: Análise FTIR de fase I.

Fig. 5: Padrões PXRD aleatoriamente selecionados de diferentes sólidos correspondendo à fase I na qual efeitos de textura podem ser observados.

Fig. 6: Padrão PXRD de amostras de fase I antes e depois da moagem. O padrão PXRD representativo fase I é mostrado para fins comparativos.

Fig. 7: Espectro ^1H NMR das amostras ilustradas na Figura 6.

Fig. 8: Análise DSC de fase I a uma taxa de aquecimento de $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.

Fig. 9: Análise DSC de fase I a uma taxa de aquecimento de $20\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.

Fig. 10: Diagrama Ortep (50 %) mostrando o catião orgânico e os dois aniões de cloro meio independentes contidos na célula unitária.

Fig. 11: Diagrama Ortep (50 %) mostrando a estrutura de fase I. As pontes de hidrogénio estão assinaladas com linhas descontinuas.

Fig. 12: Padrão de difração de pó simulado gerado por dados de cristal único de fase I.

Fig. 13: Comparação do padrão de difração de pó simulado obtido por dados de cristal único e o padrão de difração de pó medido experimentalmente de fase I.

Fig. 14: Padrão PXRD de uma forma de fase I obtida por evaporação de *n*-butanol a -21 °C.

Fig. 15: Padrão PXRD de uma forma de fase I obtida por cristalização lenta de uma solução quente saturada do composto P027 em metiletilcetona.

Fig. 16: Padrão PXRD de uma forma da fase I obtida por cristalização através da adição de uma solução de P027 em metanol para uma solução de *n*-heptano.

Fig. 17: Padrão PXRD de uma forma da fase I obtida por cristalização através de uma difusão líquido-líquido de uma solução de P027 em nitrometano e uma solução de éter isopropílico.

Fig. 18: Padrão PXRD obtido depois da moagem de uma amostra da forma de fase I de P027 com diclorometano. O padrão é consistente com o padrão PXRD representativo da fase I, demonstrando a estabilidade da fase.

Fig. 19: Padrão PXRD de uma amostra da forma de fase I de P027 depois de aplicar uma pressão de 30 toneladas à amostra durante 90 minutos. O padrão é consistente com o padrão PXRD representativo da fase, I demonstrando a estabilidade da fase.

Fig. 20: Comparação dos padrões PXRД obtidos para a Fase II e a Fase III.

Fig. 21: Comparação dos padrões PXRД obtidos para a Fase II e a Fase IV.

Fig. 22: Comparação dos padrões PXRД obtidos para a Fase III e a Fase IV.

Fig. 23: Comparação dos padrões PXRД obtidos para Fase I e a Fase II.

Fig. 24: Padrão PXRД representativo da Fase II.

Fig. 25: Espectro ^1H NMR da Fase II.

Fig. 26: Análise DSC e TGA da Fase II.

Fig. 27: Padrão PXRД representativo da Fase III.

Fig. 28: Comparação dos padrões PXRД obtidos para polietilenoglicol e Fase III.

Fig. 29: Espectro ^1H NMR da Fase III.

Fig. 30: Espectro ^1H NMR de polietilenoglicol.

Fig. 31: Análise DSC e TGA da Fase III.

Fig. 32: Análise DSC e TGA de polietilenoglicol.

Fig. 33: Análise DSC da Fase III com uma taxa de aquecimento de 20 °C/min.

Fig. 34: Análise DSC da Fase III com uma taxa de aquecimento de 30 °C/min.

Fig. 35: Padrão PXRD representativo da Fase IV.

Fig. 36: Espectro ¹H NMR da Fase IV.

Fig. 37: Análise DSC e TGA de Fase IV.

Fig. 38: Padrão PXRD representativo do solvato de dioxano.

Fig. 39: Espectro ¹H NMR do solvato de dioxano.

Fig. 40: Análise DSC e TGA do solvato de dioxano.

Fig. 41: Análise FTIR do solvato de dioxano.

Fig. 42: Padrão PXRD representativo do solvato de clorofórmio.

Fig. 43: Análise DSC e TGA do solvato de clorofórmio.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0029] Os inventores da presente invenção encontraram novas formas sólidas do sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-

naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027) que proporcionam propriedades vantajosas na produção, manuseamento, armazenamento e terapêutica. Estes compostos têm vantagens devido ao facto de que eles são sólidos, o que simplifica o isolamento, a purificação e o manuseamento. Em adição, a forma de fase I deste composto é altamente estável e pode ser formulada e administrada proporcionando composições estáveis e boas propriedades farmacológicas. Adicionalmente, as novas formas de P027 podem ser usadas para obter outras formas, tais como a forma cristalina de fase I de P027.

[0030] Como usado aqui, o termo "cerca de" significa uma ligeira variação do valor especificado, de preferência dentro de 10 por cento do valor especificado. Porém, o termo "cerca de" pode significar uma tolerância maior de variação dependendo, por exemplo, da técnica experimental usada. As referidas variações de um valor específico são entendidas pelo especialista na área e estão dentro do contexto da presente invenção. Mais, para proporcionar uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas aqui utilizadas são qualificadas com o termo "cerca de". É entendido que, se o termo "cerca de" é usado explicitamente ou não, cada quantidade aqui utilizada destina-se a referir ao valor efetivamente dado, e também se destina a referir a aproximação a tal valor dado que possa ser inferida razoavelmente com base nos conhecimentos atuais na técnica, incluindo equivalentes e aproximações por a condições experimentais e/ou de medição para tal valor dado.

[0031] Como usado aqui, "temperatura ambiente" e a sua abreviatura "ta" significa 20 a 25 °C.

[0032] As novas formas de P027 aqui descritas foram caracterizadas por difração de raios X de pó (PXRD), ressonância magnética nuclear de prótons (¹H-NMR), calorimetria diferencial de varrimento (DSC), análise termogravimétrica e espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier. A presente invenção está direcionada em um aspecto para as novas formas sólidas de P027 em si mesmas, independentemente da técnica usada para as suas caracterizações. Portanto, as técnicas e resultados providenciados aqui não pretendem limitar a presente invenção, mas servir como caracterização da mesma. O especialista será capaz, dada a orientação e os resultados descritos aqui, de comparar e caracterizar usando as técnicas disponíveis os diferentes polimorfos e solvatos do composto cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027).

[0033] A preparação de amostras sólidas do composto P027 foi realizada num conjunto de 40 solventes (tabela 6). Os solventes foram selecionados de acordo com experiência anterior, com o objetivo de abranger uma gama ampla de propriedades.

Tabela 6

Solventes usados na triagem da cristalização com os códigos correspondentes

Nome	Código	Nome	Código
Dimetilsulfóxido	DMSO	Dietoximetano	DEM
<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	DMA	1,2-Dicloroetano	DCE
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	DMF	Isopropanol	IPH
Xileno	XIL	Acetonitrilo	CAN
Clorobenzeno	CLB	Ciclohexano	CHE
<i>n</i> -Butanol	NBL	Metiletilcetona	MEC

Metilisobutilcetona	MIC	Butilamina	BUA
Acetato de isobutilo	AIB	Etanol	EOH
Piridina	PIR	Acetato de etilo	ETA
Tolueno	TOL	1,1,1-Tricloroetano	TCE
3-Pentanona	POA	<i>n</i> -Hexano	HEX
Acetato de propilo	APR	Éter isopropílico	di-DIE
Nitrometano	NIM	Tetraidrofurano	THF
Dioxano	DIX	Metanol	MOH
Água	H ₂ O	Clorofórmio	CLF
2-Butanol	BUL	Acetato de metilo	MAC
<i>n</i> -Heptano	HEP	Acetona	ACE
Carbonato de dimetilo	CDM	Éter metil <i>tert</i> -butílico	MTE
Trietilamina	TEA	Dimetoximetano	DMM
Acetato de isopropilo	AIP	Diclorometano	DCM

[0034] A fim de planejar a triagem da cristalização, a solubilidade de P027 foi determinada à temperatura ambiente no conjunto de solventes da tabela 6 usando a seguinte metodologia (tabela 7): 10 mg de amostra foram suspensos à temperatura ambiente em 0,2 ml do solvente correspondente e adições sucessivas (inicialmente 0,2 ml e finalmente 0,5 ml) de solvente, até que o sólido tenha sido completamente dissolvido ou até um máximo de 8 ml foram realizadas. Depois da adição de cada solvente, a suspensão foi vigorosamente agitada por 10-15 minutos e inspecionada visualmente para determinar se o sólido estava completamente dissolvido. Os intervalos de solubilidade estão listados na tabela 7.

Tabela 7

Solubilidade de P027 em diferentes solventes à temperatura ambiente

Solvente	mg/ml	Solvente	mg/ml
Clorofórmio	> 50	Carbonato de dimetilo ²	1-2
Dimetilsulfóxido	> 50	Tetraidrofurano	< 1,2
Dimetilformamida	> 50	Acetato de metilo	< 1,2
Diclorometano	> 50	Acetato de isobutilo	< 1,2
Metanol	> 50	Acetato de propilo	< 1,2
Butilamina	> 50	Xileno	< 1,2
Água	> 50	Acetato de isopropilo	< 1,2
<i>N,N</i> -	25-50	Tolueno	< 1,2
Dimetilacetamida	25-50	Acetato de etilo	< 1,2
Nitrometano	25-50	1,1,1-Tricloroetano	< 1,2
Piridina	15-25	Metilisobutilcetona	< 1,2
Etanol	15-25	Éter metil <i>tert</i> -	< 1,2
1,2-Dicloroetano	10-20	butílico	< 1,2
Acetonitrilo ¹	05-10	Dimetoximetano	< 1,2
<i>n</i> -Butanol ¹	4,0-5.0	Ciclohexano	< 1,2
Acetona	4,0-5.0	Clorobenzeno	< 1,2
Isopropanol ¹	3-4	<i>n</i> -Heptano	< 1,2
2-Butanol ¹	2-4	<i>n</i> -Hexano	< 1,2
Metiletilcetona ¹	1-2	Éter di-isopropílico	< 1,2
3-Pentanona ²	1-2	Trietilamina	< 1,2
Dioxano ²		Dietoximetano	< 1,2

¹O sólido foi dissolvido a 60 °C. A solução foi deixada à temperatura ambiente e não foi observado sólido.

²O sólido foi dissolvido a 80 °C. A solução foi deixada à temperatura ambiente e não foi observado sólido.

[0035] Os solventes nos quais P027 foi insolúvel foram usados como antissolventes (p. ex. solventes com solubilidade < 1,2 mg/ml). Por exemplo, *n*-Heptano (HEP), éter metil *tert*-butílico (MTE) e éter di-isopropílico (DIE) foram usados como antissolventes. Os outros solventes foram usados como solventes de dissolução nas diferentes estratégias de cristalização ensaiadas.

[0036] A fim de abranger a gama de cristalização mais ampla possível, várias metodologias de cristalização foram empregues usando os solventes descritos na tabela 6. Procedimentos orientados para obter a fase termodinamicamente estável, assim como procedimentos direcionados para obter fases cineticamente favorecidas foram usados. Além disso, procedimentos de cristalização mediados por solvente assim como livres de solventes foram ensaiados. Uma lista dos procedimentos de cristalização usados nesta invenção está a seguir:

- Evaporação do solvente a duas taxas à temperatura ambiente
- Evaporação do solvente a diferentes temperaturas: -21, 4 e 60 °C
- Cristalização a partir de soluções saturadas quentes a duas taxas de arrefecimento
- Cristalização destinada à preparação de hidratos
- Cristalização por adição de um antissolvente
- Cristalização por difusão de um antissolvente
- Experiências de moagem
- Experiências de pressão
- Experiências de pastas (suspensões)

[0037] Adicionalmente aos procedimentos padrão de cristalização, uma nova metodologia foi usada aplicando polímeros para induzir a cristalização de novos sólidos. Como descrito na literatura, o uso de polímeros pode favorecer a formação de novas fases cristalinas (M. Lang et al. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 14834.; C. Price et al. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 5512.). Além disso, a presença de polímeros pode suportar a formação de cristais únicos maiores e estabilizar a formação de solvatos. Uma série de polímeros (ver tabela 8) foram adicionados em quantidades catalíticas

a uma solução de P027 e cristalizados usando as seguintes metodologias:

- Evaporação de solvente à temperatura ambiente
- Cristalização a partir de soluções quentes saturadas
- Cristalização por adição de antissolvente
- Experiências de moagem

Tabela 8

Polímeros usados nesta invenção

Nome	Código
Hidroxipropilmetilcelulose	HPC
Poli(etilenoglicol)	PGI
Polivinilpirrolidona	PVP
Ácido poliacrílico	APA
Nylon 6/6	NYL
Polipropileno	PPL
Poli(estireno-co-divinilbenzeno)	PEV
Cloreto de polivinilo	PVC
Politetrafluoroetileno	PTF
Acetato de polivinilo	PVA
Álcool polivinílico	APV
Poliacrilamida	PAD
Polissulfona	PLS
Polimetilmetacrilato	PMM

[0038] Como usado aqui em referência a polímeros, "quantidades catalíticas" representam uma quantidade subestequiométrica de polímero com respeito ao composto P027; preferencialmente, 25% abaixo do peso da quantidade (peso) do composto P027. Numa forma de realização particular, "quantidades catalíticas" representa 20% abaixo do peso do composto P027. Numa forma de realização mais particular, "quantidades catalíticas" representa 10% abaixo do peso do composto P027.

[0039] Todos sólidos obtidos usando as diferentes metodologias de cristalização foram caracterizados por PXRD e classificados de acordo com os diferentes padrões de PXRD obtidos. análises adicionais realizadas foram também consideradas para a classificação dos sólidos (ver secção experimental).

[0040] As seguintes formas de P027 foram identificadas e caracterizadas entre os sólidos obtidos: forma de fase I de P027, forma de fase II de P027, forma de fase III de P027, forma de fase IV de P027, solvato de dioxano de P027 e solvato de clorofórmio de P027.

[0041] Numa forma de realização da presente invenção, a forma de fase I de P027 é obtida por dissolução do composto P027 num solvente adequado seguindo-se a evaporação do solvente para obter a forma cristalina de fase I. De acordo com uma variante deste processo, o composto P027 é dissolvido a uma temperatura que varia desde cerca da temperatura ambiente até cerca de 120 °C. Noutra variante deste processo, o solvente é evaporado a uma temperatura que varia desde cerca de -21 °C até cerca de 60 °C. Numa outra variante deste processo, permite-se que a solução de P027 arrefeça lentamente. Ainda noutra variante deste processo, a solução de P027 é arrefecida rapidamente.

[0042] Noutra forma de realização da presente invenção, a forma de fase I de P027 é obtida misturando uma solução de P027 e um antissolvente. Numa variante deste processo, a solução de P027 é adicionada ao antissolvente. Noutra variante deste processo, o antissolvente é adicionado à solução de P027. Numa variante adicional deste processo, a solução de P027 e o antissolvente são misturados a uma

temperatura que varia desde cerca da temperatura ambiente até cerca de 90 °C.

[0043] Numa forma de realização adicional da presente invenção, a forma de fase I de P027 é obtida por combinação de uma solução de P027 com um antissolvente através de difusão. Numa variante deste processo, a difusão é uma difusão líquido-líquido. Noutra variante deste processo, a difusão é uma difusão gás-líquido.

[0044] Noutra forma de realização da presente invenção, a forma de fase I de P027 é recolhida de misturas de P027, água e solventes.

[0045] Ainda numa forma de realização adicional da presente invenção, a forma de fase I de P027 é obtida de suspensões contendo o composto P027. Numa variante deste processo, a suspensão é mantida a uma temperatura que varia desde cerca da temperatura ambiente até cerca de 80 °C.

[0046] Numa forma de realização adicional da presente invenção, uma solução de ácido clorídrico e 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina são misturadas para obter o composto P027. Preferencialmente, um antissolvente é adicionado à mistura para induzir a cristalização do composto P027.

[0047] Várias das formas de realização acima indicadas podem requerer passos adicionais, tais como centrifugação, para isolamento adicional da forma de fase I de P027.

[0048] A forma de fase II, a forma de fase III e a forma de fase IV de P027 podem ser obtidas em cristalizações induzidas

por polímero, ou por evaporação de solvente, ou por cristalização por adição de antissolvente. Assim, outra forma de realização da presente invenção refere-se a um processo para a preparação de formas polimórficas do sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, compreendendo:

- a) dissolver o sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina num solvente adequado, ou mistura de solventes, na presença de quantidades catalíticas de um polímero, e
- b) ou evaporar o solvente ou solventes ou adicionar um antissolvente.

[0049] Numa forma de realização preferencial, a forma de fase II de P027 é preparada por evaporação de uma solução de P027 em água na presença de quantidades catalíticas de álcool polivinílico.

[0050] Noutra forma de realização preferencial, a forma de fase III de P027 é preparada por evaporação de uma solução de P027 em água ou acetona, na presença de quantidades catalíticas de polietilenoglicol). A forma de fase III de P027 pode também ser convenientemente preparada por adição de éter di-isopropílico como antissolvente a uma solução de P027 em água, na presença de quantidades catalíticas de polietilenoglicol.

[0051] Noutra forma de realização preferencial, a forma de fase IV de P027 é preparada usando clorofórmio como solvente, éter di-isopropílico como antissolvente e os seguintes polímeros: polivinilpirrolidona (PVP), ácido poliacrílico

(APA), polipropileno (PPL), poli(estireno-co-divinilbenzeno) (PEV), politetrafluoroetileno (PTF), álcool polivinílico (APV), poliacrilamida (PAD) e polimetilmetacrilato (PMM).

[0052] O solvato de dioxano de P027 pode ser obtido num ensaio de moagem com gota solvente em dioxano ou por cristalização a partir de uma solução quente saturada de dioxano. O solvato de clorofórmio de P027 pode ser obtido em cristalizações induzidas por polímero, ou por evaporação do solvente (clorofórmio), ou por cristalização de soluções saturadas quentes de clorofórmio.

[0053] Assim, outra forma de realização da presente invenção refere-se a um processo para a preparação de formas solvatadas do sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, compreendendo pelo menos uma das 3 alternativas i) a iii):

i) moagem com gota de solvente, compreendendo:

a) carregar o sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina com quantidades catalíticas de um solvente adequado num recipiente de moinho de esferas; e

b) moer;

ii) cristalização a partir de uma solução saturada quente de um solvente adequado; ou

iii) uma cristalização induzida por polímero, compreendendo:

- a) dissolver o sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina num solvente adequado, na presença de quantidades catalíticas de um polímero, e
- b) ou evaporar o solvente ou cristalizar numa solução quente saturada do solvente.

[0054] Numa forma de realização preferencial, o solvato de dioxano de P027 é preparado por:

- i) uma moagem com gota de solvente, compreendendo:
 - a) carregar o sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina juntamente com quantidades catalíticas de dioxano num recipiente de moinho de esferas; e
 - b) moer; ou por
- ii) cristalização a partir de uma solução saturada quente de dioxano.

[0055] Numa forma de realização preferencial, o solvato de clorofórmio de P027 é preparado por:

- a) dissolver o sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina em clorofórmio na presença de quantidades catalíticas de um polímero selecionado do grupo consistindo em: polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, nylon 6/6, polipropileno, politetrafluoroetileno, acetato de polivinilo,

álcool polivinílico, poliacrilamida e polissulfona;
e

- b) ou evaporar o clorofórmio ou cristalizar numa solução saturada quente de clorofórmio.

[0056] Outra forma de realização da presente invenção inclui o uso de formas cristalinas de fase II, fase III e fase IV de P027 na obtenção da forma polimórfica mais estável de fase I de P027. Numa forma de realização, a transformação é por aquecimento das formas cristalinas de fase II, fase III e fase IV na forma polimórfica de fase I.

[0057] Na análise DSC das fases II, III e IV, observaram-se picos exotérmicos amplos que correspondem a uma transição sólido-sólido. A transição sólido-sólido (recristalização) de fase II para fase I foi observada a 145 °C. A transição sólido-sólido (recristalização) de fase III para fase I foi observada no intervalo 150-170 °C. A transição sólido-sólido (recristalização) de fase IV para fase I foi observada a 147 °C. Portanto, noutra forma de realização, a invenção refere-se à preparação da forma de fase I de P027 compreendendo o passo de aquecimento das formas cristalinas de fase II, fase III e fase IV de P027 a uma temperatura entre cerca de 140 °C e cerca de 170 °C.

[0058] Outra forma de realização da presente invenção inclui a transformação de um solvato de P027, preferencialmente solvato de clorofórmio, numa forma polimórfica mais estável, tal como a forma de fase I. Depois de secar o solvato de dioxano durante 4 horas a 60 °C, 80 °C e 100 °C, observou-se a transformação na Fase I. Os sólidos obtidos foram caracterizados por PXRD.

[0059] A presente invenção descreve ainda composições farmacêuticas que compreendem, pelo menos, uma das formas do sal cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina acima mencionadas, particularmente a fase I de P027, a fase II de P027, a fase III de P027, a fase IV de P027, o solvato de clorofórmio de P027 e o solvato de dioxano de P027.

[0060] Tendo descrito a invenção em termos gerais, será mais facilmente entendida tendo como referência os exemplos seguintes que estão apresentados como uma ilustração e não se destinam a limitar a presente invenção.

EXEMPLOS

Equipamentos usados na caracterização de formas sólidas de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina

a) Análise por difração de raios X de pó (PXRD)

[0061] Aproximadamente 20 mg das amostras não manipuladas foram preparadas em suportes padrão de amostras usando duas lâminas de poliacetato.

[0062] Os padrões de difração de pó foram adquiridos num Sistema de difração de pó D8 Advance Series 2Theta/Theta usando radiação de $\text{Cu}_{K\alpha}$ em geometria de transmissão (Comprimento de onda: 1,54060). O sistema estava equipado com um contador único de fóton PSD VANTEC-1, um monocromador de germânio, um prato para mudança automática da amostra com noventa posições, fendas de divergência fixas e soller

radiais. Programas usados: recolha de dados com DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1 e avaliação com EVA V.12.0.

b) Ressonância Magnética Nuclear de Protão (^1H NMR)

[0063] Efetuaram-se análises de ressonância magnética nuclear de protão em clorofórmio deuterado (CDCl_3) num espectrómetro de NMR Bruker Avance 400 Ultrashield, equipado com uma sonda BBO (Broadband Observe) de gradiente z de 5 mm com ATM e um amostrador automático BACS-120. Os espectros foram adquiridos solvendo 2-10 mg de amostra em 0,6 ml de solvente deuterado.

c) Análise de Calorimetria Diferencial de Varrimento (DSC)

[0064] Efetuaram-se análises padrão de DSC num Mettler Toledo DSC822e. mostras de 1-2 mg foram pesadas em cadinhos de alumínio de 40 μl com tampa com furo, e foram aquecidas, sob azoto (50 ml/min), de 30 a 300 $^{\circ}\text{C}$ a 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$. A recolha de dados e avaliação foi feita com o software STARe.

d) Análise Termogravimétrica (TGA)

[0065] Efetuaram-se análises termogravimétricas num Mettler Toledo SDTA851e. Pesaram-se amostras de 3-4 mg (usando uma microbalança MX5, Mettler) em cadinhos de alumínio abertos de 40 μl com tampa com furo, e aqueceram-se a 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ entre 30 e 500 $^{\circ}\text{C}$, sob azoto (80 ml/min). A recolha de dados e avaliação foi feita com o software STARe.

e) Análise de Infravermelhos com Transformada de Fourier (FTIR)

[0066] Os espectros FTIR foram obtidos usando um Bruker Tensor 27, equipado com um acessório MKII Golden Gate Single Reflection ATR, uma fonte de infravermelhos média como fonte de excitação e um detetor DTGS. Os espectros foram adquiridos com 32 varrimentos de leitura com uma resolução de 4 cm⁻¹. Não foi necessária preparação das amostras para realizar a análise.

f) Análise de Difração de Raios X de Monocristal (SCXRD)

[0067] Os cristais medidos foram selecionados usando um estereomicroscópio Zeiss usando luz polarizada e preparados em condições inertes imersos em perfluoropoliéter como óleo de proteção para manipulação. A determinação da estrutura do cristal foi realizada usando um difractómetro Bruker-Nonius equipado com um detetor de área APPEX 2 4K CCD, um âncoro rotativo FR591 com radiação MoK α , espelhos Montel como monocromador e um dispositivo de baixa temperatura Kryoflex (T = 100 K). Recolha de dados de domínio completo por varrimento omega e phi. Programas usados: Recolha de dados Apex2 V. 1.0-22 (Bruker-Nonius 2004), redução de dados Saint + Version 6.22 (Bruker-Nonius 2001) e correção de absorção SADABS V. 2.10 (2003). A solução da estrutura do cristal foi obtida usando métodos diretos, tal como implementado em SHELXTL Versão 6.10 (Sheldrick, Universtitat Gottingen (Alemanha), 2000) e visualizada usando o programa XP. Os átomos em falta foram localizados subsequentemente a partir de síntese de diferenças de Fourier e adicionados à lista de átomos. O refinamento dos mínimos quadrados em F₀² usando todas as intensidades medidas foi realizado usando o programa SHELXTL Versão 6.10 (Sheldrick, Universtitat Gottingen (Alemanha), 2000). Todos os átomos que não hidrogénio foram

refinados incluindo parâmetros de deslocamento anisotrópicos.

Síntese inicial do composto P027

[0068] O cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina foi obtido de acordo com os seguintes protocolos:

- 1) 50,8 litros de uma solução 6N ácido clorídrico/isopropanol foi adicionado a uma solução de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (85 kg) em etanol (290 l) a T>35 °C. Seguidamente, 213 litros de éter metil tert-butílico foi adicionado à suspensão. Mais tarde, a mistura foi arrefecida a 0-5 °C. O sólido resultante foi isolado por centrifugação obtendo-se 90 kg do composto P027.
- 2) 27 ml de uma solução 6N ácido clorídrico/isopropanol foi adicionado a uma solução de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (44,5 g) em etanol (120 ml) e éter metil tert-butílico (112 ml) a T>35 °C. De seguida, a suspensão foi arrefecida a 0-5 °C. O sólido resultante foi isolado por filtração obtendo-se 47 g do composto P027.

Exemplo 1

Preparação e caracterização da forma cristalina de fase I de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina

Exemplo 1.1: Evaporação de solvente a duas taxas à temperatura ambiente

[0069] Entre 10 e 20 mg do composto P027 foram dissolvidos na quantidade mínima dos solventes relevantes à temperatura ambiente (ta), a 60 °C e a 80 °C. As soluções resultantes foram deixadas a evaporar rapidamente em frascos abertos, ou lentamente em tubos fechados perfurados com uma agulha a temperatura ambiente (ver Tabelas 9 e 10). As soluções que não tinham evaporado completamente após 3 meses, foram permitidas evaporar à temperatura ambiente em frascos abertos. As amostras sólidas obtidas foram analisadas por PXRD. As amostras mostraram um padrão consistente com o padrão PXRD representativo da fase I.

Tabela 9

Evaporação rápida de solvente à temperatura ambiente

Solvente	V (ml)	Temperatura de dissolução
ACE	2,5	ta
ACN	0,8	60 °C
BUL	3,2	60 °C
CDM	8,0	80 °C
CLF	0,2	ta
DCE	0,6	ta
DCM	0,2	ta
DIX	7,0	80 °C
DMF	0,2	ta
EOH	0,6	ta
H ₂ O	0,2	ta
IPH	2,5	60 °C
MEC	3,5	60 °C
MOH	0,2	ta
NBL	1,4	60 °C
NIM	0,4	ta
PIR	0,4	ta

Tabela 10

Evaporação lenta de solvente à temperatura ambiente

Solvente	V (ml)	Temperatura de dissolução
ACE	2,5	ta
ACN	0,8	60 °C
CDM	8,0	80 °C
CLF	0,2	ta
DCE	0,6	ta
DCM	0,2	ta
DMF	0,2	ta
EOH	0,6	ta
H ₂ O	0,2	ta
IPH	2,5	60 °C
MEC	3,5	60 °C
NIM	0,4	ta
PIR	0,4	ta

Exemplo 1.2: Evaporação de solvente a diferentes temperaturas

[0070] Entre 10 a 20 mg do composto P027 foram dissolvidos na quantidade mínima dos solventes relevantes à temperatura ambiente (ta), a 60 °C ou a 80 °C. As soluções resultantes foram deixadas a evaporar, em frascos abertos, a três temperaturas diferentes: 60 °C, 4 °C e -21 °C (ver Tabelas 11, 12 e 13). As soluções que não estavam completamente evaporadas após 3 meses foram deixadas a evaporar à temperatura ambiente em frascos abertos. As amostras sólidas obtidas foram analisadas por PXR. As amostras apresentaram um padrão consistente com o padrão PXR representativo da fase I. A Figura 14 ilustra o padrão PXR de uma forma da fase I obtida por evaporação de uma solução de *n*-butanol a -21 °C de acordo com o presente protocolo.

Tabela 11

Evaporação de solvente a 60 °C

Solvente	V (ml)	Temperatura de dissolução
ACE	2,5	ta
ACN	0,8	60 °C
BUL	3,2	60 °C
CDM	8,0	80 °C
CLF	0,2	ta
DCE	0,6	ta
DCM	0,2	ta
DIX	7,0	80 °C
DMA	0,4	ta
DMF	0,2	ta
DMS	0,2	ta
EOH	0,6	ta
H ₂ O	0,2	ta
IPH	2,5	60 °C
MEC	3,5	60 °C
MOH	0,2	ta
NBL	1,4	60 °C
NIM	0,4	ta
POA	6,0	80 °C
PIR	0,4	ta

Tabela 12

Evaporação de solvente a 4 °C

Solvente	V (ml)	Temperatura de dissolução
ACE	2,5	ta
ACN	0,8	60 °C
CLF	0,2	ta
DCE	0,6	ta
DCM	0,2	ta
DIX ¹	7,0	80 °C
DMF ¹	0,2	ta
EOH	0,6	ta
IPH	2,5	60 °C
MEC	3,5	60 °C
MOH	0.2	ta

NBL ¹	1,4	60 °C
NIM	0,4	ta
POA ¹	6,0	80 °C
PIR	0,4	ta

¹ A solução foi deixada a evaporar num frasco aberto à temperatura ambiente.

Tabela 13

Evaporação de solvente a -21 °C

Solvente	V (ml)	Temperatura de dissolução
ACE	2,5	ta
ACN	0,8	60 °C
BUL	3,2	60 °C
CLF	0,2	ta
DCE	0,6	ta
DCM	0,2	ta
DMF	0,2	ta
EOH ¹	0,6	ta
IPH	2,5	60 °C
MEC ¹	3,5	60 °C
MOH	0,2	ta
NBL	1,4	60 °C
NIM	0,4	ta
PIR ¹	0,4	ta

¹ A solução foi deixada a evaporar num frasco aberto a temperatura ambiente.

Exemplo 1.3: Cristalização a partir de solução saturada quente

[0071] Entre 20 a 30 mg do composto P027 foram dissolvidos na quantidade mínima dos solventes relevantes a elevada temperatura para obter soluções saturadas. As soluções foram depois arrefecidas por dois métodos diferentes:

1) Arrefecimento lento à temperatura ambiente (cristalização lenta) [ver Tabela 14].

2) Arrefecimento rápido por imersão em banho de gelo (cristalização rápida) [ver Tabela 15].

[0072] Após arrefecimento à temperatura ambiente os sólidos obtidos foram separados por filtração ou centrifugação. Caso não se tenham formado sólidos, a solução foi mantida a 4 °C por alguns dias no primeiro passo. Quaisquer sólidos formados durante este passo foram separados da solução. Caso não se tenham formado sólidos durante o primeiro passo, a solução foi mantida a -21 °C por alguns dias adicionais. Quaisquer sólidos formados durante este segundo passo foram separados da soluções. As soluções que não cristalizaram durante o segundo passo foram deixadas a evaporar até à secagem, à temperatura ambiente. O sólido foi filtrado em algumas experiências quando a cristalização ocorreu antes da evaporação completa.

[0073] As amostras sólidas obtidas foram analisadas por PXRD. As amostras apresentaram um padrão consistente com o padrão PXRD representativo da fase I. A Figura 15 ilustra o padrão PXRD de uma forma da fase I obtida pela cristalização lenta da solução saturada quente do composto P027 em metiletilcetona.

Tabela 14

Cristalização lenta a partir de soluções saturadas quentes

Solvente	V (ml)	Temperatura de dissolução	Condições de cristalização
ACE	3,7	56 °C	a -21 °C

ACN	0,6	80 °C	a ta
BUL	0,4	98 °C	a ta
CLF	0,2	ta	Evaporação
DCE	0,4	80 °C	a ta
DCM	0,4	40 °C	Evaporação
DIX	1,0	101 °C	a ta
DMA	0,2	100 °C	a -21 °C
DMF	0,2	100 °C	Evaporação
EOH	0,4	78 °C	a ta
H ₂ O	0,2	100 °C	Evaporação
IPH	0,6	80 °C	a ta
MEC	2,7	80 °C	a 4 °C
MOH	0,2	56 °C	a -21 °C
NBL	0,4	118 °C	a ta
NIM	0,4	101 °C	a -21 °C
PIR	0,2	ta	Evaporação

Tabela 15

Cristalização rápida a partir de soluções saturadas quentes

Solvente	V (ml)	Temperatura de dissolução	Condições de cristalização
ACE	4,0	56 °C	Imediatamente
CAN	0,6	80 °C	a -21 °C
BUL	0,4	98 °C	Imediatamente
CLF	0,2	ta	Evaporação
DCE	0,4	80 °C	a -21 °C
DCM	0,4	40 °C	a -21 °C
DIX	1,0	101 °C	Imediatamente
DMA	0,2	100 °C	Evaporação
DMF	0,2	100 °C	Evaporação
EOH	0,4	78 °C	a -21 °C
H ₂ O	0,2	ta	Evaporação
IPH	0,6	80 °C	a -21 °C
MEC	2,7	80 °C	a -21 °C
MOH	0,2	56 °C	a -21 °C
NBL	0,4	118 °C	Imediatamente
NIM	0,4	101 °C	Imediatamente

PIR	0,2	ta	Imediatamente
-----	-----	----	---------------

Exemplo 1.4: Cristalização em escala pequena por adição de antissolvente

[0074] Entre 10 a 20 mg do composto P027 foram dissolvidos na quantidade mínima do agente de dissolução relevante a elevada temperatura ou à temperatura ambiente. Os antissolventes usados foram éter di-isopropílico (DIE) e *n*-heptano (HEP). Realizaram-se os seguintes protocolos:

- 1) O antissolvente foi adicionado gota a gota a uma solução de P027 sob agitação vigorosa à temperatura ambiente ou a temperatura elevada (ver Tabelas 16 e 17).
- 2) Adicionou-se uma solução de P027 foi adicionada gota a gota a 4 ml do antissolvente sob agitação vigorosa à temperatura ambiente ou a temperatura elevada (ver Tabelas 18 e 19).

[0075] Os sólidos obtidos após mistura do agente de dissolução e do antissolvente foram separados da solução por filtração ou centrifugação. Caso não se tenham formado sólidos, a solução foi mantida a 4 °C por alguns dias, no primeiro passo. Quaisquer sólidos formados durante este passo foram separados da solução. Caso não se tenham formado sólidos durante o primeiro passo, a solução foi mantida a -21 °C por alguns dias adicionais. Quaisquer sólidos formados durante este segundo passo foram separados da solução. As soluções que não cristalizaram durante o segundo passo foram deixadas a evaporar até à secagem à temperatura ambiente. O sólido foi filtrado em algumas experiências quando a cristalização ocorreu antes de evaporação completa.

[0076] As amostras sólidas obtidas foram analisadas por PXRD. As amostras mostraram um padrão consistente com o padrão PXRD representativo da fase I. A Figura 16 ilustra o padrão PXRD de uma fase I obtida por cristalização através da adição de uma solução de P027 em metanol a uma solução de *n*-heptano.

Tabela 16
Cristalização pela adição de um antissolvente a uma solução de P027 à temperatura ambiente

Solvente de dissolução	Antissolvente	Condições de cristalização
ACE	DIE HEP	a -21 °C Evaporação
CAN	DIE HEP ¹	Imediatamente a 4 °C
BUL	DIE ¹ HEP ¹	Imediatamente Imediatamente
CLF	DIE HEP	Imediatamente Imediatamente
DCE	DIE HEP	Imediatamente Imediatamente
DCM	DIE HEP	Imediatamente Imediatamente
DIX	DIE ¹ HEP	Imediatamente Imediatamente
DMA	DIE HEP ¹	Imediatamente Evaporação
EOH	DIE HEP	Imediatamente Imediatamente
IPH	DIE HEP	a 4 °C a 4 °C
MEC	DIE HEP	Imediatamente Imediatamente
MOH	DIE HEP ¹	Imediatamente Imediatamente
NBL	DIE HEP ¹	Imediatamente Imediatamente
NIM	DIE HEP	Imediatamente Evaporação
PIR	DIE HEP	Imediatamente Imediatamente

¹O solvente e o antissolvente eram imiscíveis.

Tabela 17

Cristalização pela adição de um antissolvente a uma solução de P027 a temperatura elevada

Solvente de dissolução	T (°C)	Antissolvente	Condições de cristalização
CAN	65	DIE	Imediatamente a -21 °C
	80	HEP	
BUL	65	DIE	Imediatamente
	90	HEP	
CLF	60	DIE	Imediatamente
	60	HEP	
DCE	65	DIE	Imediatamente
	80	HEP	
DCM	40	DIE	Imediatamente
	40	HEP	
DIX	65	DIE	Imediatamente a -21 °C
	90	HEP	
DMA	65	DIE	Imediatamente
	90	HEP	
EOH	65	DIE	Imediatamente
	75	HEP	
IPH	65	DIE	a -21 °C
	80	HEP	
MEC	65	DIE	Imediatamente
	80	HEP	
MOH	65	DIE	Imediatamente
	65	HEP	
NBL	65	DIE	Imediatamente
	90	HEP	
NIM	65	DIE	Imediatamente
	90	HEP	

Tabela 18

Cristaliazação pela adição de uma solução de P027 a um antissolvente à temperatura ambiente

Solvente de dissolução	Antissolvente	Condições de cristalização
ACE	DIE	Imediatamente
	HEP	
CAN	DIE	Imediatamente
	HEP ¹	

BUL	DIE	Imediatamente
	HEP	Imediatamente
CLF	DIE	Imediatamente
	HEP	Imediatamente
DCE	DIE	Imediatamente
	HEP	Imediatamente
DCM	DIE	Imediatamente
	HEP	Imediatamente
DIX	DIE	Imediatamente
	HEP	Imediatamente
DMA	DIE	Imediatamente
	HEP ¹	Imediatamente
EOH	DIE	Imediatamente
	HEP	Imediatamente
IPH	DIE	Imediatamente
	HEP	Imediatamente
MEC	DIE	Imediatamente
	HEP	Imediatamente
MOH	DIE	Imediatamente
	HEP ¹	Evaporação
NBL	DIE	Imediatamente
	HEP ¹	Imediatamente
NIM	DIE	Imediatamente
	HEP ¹	Evaporação

¹ O solvente e o antissolvente eram imiscíveis.

Tabela 19

Cristalização pela adição de uma solução de P027 a um antissolvente a temperatura elevada

Solvente de dissolução	T (°C)	Antissolvente	Condições de cristalização
ACE	55	DIE	Imediatamente
	55	HEP	Imediatamente
CAN	65	DIE	Imediatamente
	80	HEP ¹	a 4 °C
BUL	65	DIE	a 4 °C
	90	HEP	Imediatamente
CLF	60	DIE	Imediatamente
	60	HEP	Imediatamente
DCE	65	DIE	Imediatamente

	80	HEP	Imediatamente
DCM	40	DIE	Imediatamente
	40	HEP	Imediatamente
DMA	65	DIE	Imediatamente
	90	HEP	Imediatamente
EOH	65	DIE	Imediatamente
	75	HEP	Imediatamente
IPH	65	DIE	a 4 °C
	80	HEP	Imediatamente
MEC	65	DIE	Imediatamente
	80	HEP	Imediatamente
MOH	65	DIE	Imediatamente
	65	HEP ¹	Evaporação
NBL	65	DIE	a 4 °C
	90	HEP	Imediatamente
NIM	65	DIE	Imediatamente
	90	HEP ¹	Evaporação

¹ O solvente e o antissolvente eram imiscíveis.

Exemplo 1.5: Cristalização em larga escala por adição de um antissolvente

[0077] 133 litros de éter metil tert-butílico foi adicionado a um composto de P027 (45 kg) em solução de etanol (265 l) a T>35 °C. Em seguida, a suspensão foi arrefecida a 0-5 °C. O sólido resultante foi isolado por centrifugação, obtendo-se 40,2 kg de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.

Exemplo 1.6: Cristalização por difusão de um antissolvente

[0078] Entre 10 a 50 mg do composto de P027 foram dissolvidos na quantidade mínima dos solventes relevantes a elevada temperatura ou à temperatura ambiente. Vários agentes de dissolução foram utilizados. Os seguintes protocolos foram realizados:

- 1) Difusão líquido-líquido. O antissolvente foi adicionado cuidadosamente sobre uma solução de P027 formando duas fases separadas. O sólido cristalizou devido à difusão das fases (ver Tabela 20).
- 2) Difusão gás-líquido. Um primeiro recipiente com uma solução de P027 foi inserido num segundo recipiente mais largo contendo o antissolvente. A difusão do gás do antissolvente sobre a solução de P027 induziu a cristalização da fase I (ver Tabela 21).

[0079] As amostras sólidas obtidas foram analisadas por PXRD. As amostras apresentaram um padrão consistente com o padrão PXRD representativo da fase I obtido por cristalização através de uma difusão líquido-líquido de éter isopropílico numa solução de P027 em nitrometano.

Tabela 20
Cristalização por difusão líquido-líquido

Solvente de dissolução	V Solvente (ml)¹	Antissolvente	Condições de cristalização
ACN	0,8	DIE	Cristalização
		HEP	Cristalização
CLF	1	DIE	Cristalização
		HEP	Cristalização
DCE	1,2	DIE	Cristalização
		HEP	Cristalização
DCM	1	DIE	Cristalização
		HEP	Cristalização
EOH	1,2	DIE	Cristalização
		HEP	Cristalização
IPH	2,5	DIE	Evaporação
		HEP	Cristalização
MOH	1	DIE	Evaporação
		HEP	Evaporação
NIM	1	DIE	Evaporação
		HEP	Evaporação
PIR	1	DIE	Evaporação

HEP

Cristalização

¹Quantidades iguais de solvente de dissolução e anti-solvente foram adicionadas.

Tabela 21

Cristalização por difusão gás-líquido

Solvente de dissolução	Antissolvente	Condições de cristalização
CAN	HEP	Evaporação
	DIE	Cristalização
CLF	HEP	Cristalização
	DIE	Cristalização
DCE	HEP	Cristalização
	DIE	Cristalização
DCM	HEP	Cristalização
	DIE	Cristalização
DMF	HEP	Cristalização
	DIE	Cristalização
EOH	HEP	Cristalização
	DIE	Cristalização
MOH	HEP	Cristalização
	DIE	Cristalização
NIM	HEP	Evaporação
	DIE	Evaporação
PIR	HEP	Cristalização
	DIE	Cristalização

Exemplo 1.7: Cristalização a partir de misturas de água e solvente

[0080] Entre 10 a 20 mg do composto P027 foram dissolvidos na quantidade mínima do solvente relevante saturado com água. Os solventes foram misturados a várias proporções com água de acordo com as suas miscibilidades (ver Tabela 22).

[0081] As soluções foram permitidas cristalizar à temperatura ambiente num tubo fechado durante duas semanas. Caso não se

tenham formado sólidos, a solução foi mantida a 4 °C durante alguns dias. Quaisquer sólidos formados durante este passo foram separados da solução. Caso não se tenham formados sólidos durante o primeiro passo, a solução foi deixada a evaporar até à secagem, à temperatura ambiente.

[0082]As amostras sólidas obtidas foram analisadas por PXRD. As amostras apresentaram um padrão consistente com o padrão PXRD representativo da fase I.

Tabela 22

Cristalização a partir de misturas de água e solvente

Solvente	V (ml)	Temperatura de dissolução (°C)	Saturação da água	Observações
ACN	0,2	60	50%	Evaporação
	0,2	60	75%	Evaporação
CLF	0,9	60	0,2%	Evaporação
DCE	0,4	70	0,15%	Evaporação
DCM	0,4	40	0,15%	Evaporação
DIX	0,2	60	50%	Evaporação
	0,2	60	75%	Evaporação
IPH	0,2	60	25%	Evaporação
	0,2	60	50%	Evaporação
MEC	0,2	60	10%	Evaporação
MOH	0,2	60	25%	Evaporação
NBL	0,2	60	15%	Cristalização

Exemplo 1.8: Moagem

[0083]Aproximadamente 40 mg da fase I de P027 foram transferidas para um recipiente de moinho de esferas juntamente com quantidades catalíticas do solvente relevante (três gotas). A fase I de P027 e o solvente foram moídos a uma frequência máxima de 30 s⁻¹ durante 30 minutos (ver Tabela 23).

[0084]As amostras sólidas obtidas foram analisadas por PXRD. As amostras apresentaram um padrão consistente com o padrão PXRD representativo da fase I, assim demonstrando que a fase I de P027 é estável após moagem. A Figura 18 ilustra o padrão PXRD de uma forma de fase I obtida a partir da moagem de P027 com diclorometano.

Tabela 23

Solventes utilizados em ensaios de moagem

ACE	DCE	EOH	NIM
ACN	DCM	IPH	POA
BUL	DMA	MEC	PIR
ACE	DCE	EOH	NIM
CDM	DMF	MOH	THF
CLF	DMSO	NBL	

Exemplo 1.9: Pressão

[0085]Comprimidos da fase I de P027 numa prensa hidráulica a três pressões diferentes (5; 7,5 e 10 toneladas) durante três tempos diferentes (5, 30 e 90 minutos) [ver Tabela 24].

[0086]As amostras sólidas obtidas foram analisadas por PXRD. As amostras apresentaram um padrão consistente com o padrão PXRD representativo da fase I, assim demonstrando que a fase I de P027 é estável sob pressão. A Figura 19 ilustra o padrão PXRD de uma forma da fase I obtida por aplicação de uma pressão de 30 toneladas a P027 durante 90 minutos.

Tabela 24
Parâmetros de pressão

Pressão (Toneladas)	Tempo (min)
5	5
5	30
5	90
7,5	5
7,5	30
7,5	90
10	5
10	30
10	90

Exemplo 1.10: Preparação de suspensões

[0087] Entre 30 a 400 mg do composto P027 foram agitados em 4 ml do solvente relevante durante: i) 48 horas à temperatura ambiente ou ii) 24 horas a 80 °C (ver Tabela 25).

[0088] Todas as suspensões foram filtradas. As amostras sólidas obtidas foram analisadas por PXRD. As amostras apresentaram um padrão consistente com o padrão PXRD representativo da fase I.

Tabela 25
Suspensões de pastas

Solvente	T (°C)
DIE	ta
	65
HEP	ta
	80
TCE	ta
	70

Caracterização da forma cristalina da fase I de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina

[0089] A forma da fase I de P027 mostra um padrão PXRD que apresenta picos característicos num ângulo de reflexão [2 θ] de cerca de 5,9; 8,1; 11,3; 11,7; 14,2; 15,1; 15,8; 16,3; 16,8; 17,8; 18,1; 18,6; 19,8; 20,9; 21,9; 22,8; 23,0; 23,2; 23,6; 23,9; 24,3; 25,0; 25,1; 28,0; 28,3; 28,6; 29,0; 29,2; 30,7 e 30,9; sendo os valores 2 θ obtidos usando radiação de cobre (Cu $K\alpha_1$ 1,54060Å).

[0090] Diferenças nas intensidades dos picos dos padrões de PXRD podem ser observadas dependendo do procedimento de cristalização ou solvente de cristalização usado (ver Figura 5). Diferenças significativas nas intensidades dos picos podem ser devidas a orientações preferenciais, efeitos de textura, dos cristais e não são indicativas da presença de diferentes fases cristalinas. As fases cristalinas não ideais são definidas pelas posições dos picos e não pelas intensidades dos picos. As diferenças nas intensidades dos picos podem ser devidas a diferentes configurações dos equipamentos de medição (transmissão vs. reflexão) ou a efeitos de textura relacionados com as orientações preferenciais dos cristais.

[0091] A fim de verificar se as diferenças nas intensidades dos picos foram devidas a efeitos de textura, algumas amostras selecionadas foram moídas delicadamente num almofariz de ágata e medidas. Após homogenizar as amostras, os efeitos de textura tornaram-se menos pronunciados ou desapareceram (ver Figura 6).

[0092] Além disso, várias amostras da fase I foram analisadas por ^1H NMR de modo a verificar a estabilidade do sal. O desvio químico e as integrações dos sinais de ^1H NMR foram coincidentes para todas as amostras, não tendo sido observados quaisquer sinais da perda de HCl ou de decomposição das amostras (ver Figura 7).

[0093] Uma análise DSC de amostras da fase I foi realizada com uma taxa de aquecimento de $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. A análise apresentou um pico endotérmico acentuado, que não recuperou a linha de base, com início a $194\text{ }^\circ\text{C}$ e uma entalpia de 103 J/g correspondendo à fusão seguida pela decomposição do produto (ver Figura 3). Em análises DSC adicionais da mesma amostra, realizadas com uma taxa de aquecimento de $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ e $20\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, foi observado que a temperatura da linha de base do pico endotérmico não varia com a taxa de aquecimento (ver Figuras 8 e 9).

[0094] Numa TGA de uma amostra da fase I, uma perda de peso, devido à decomposição da amostra, foi observada a temperaturas superiores a $195\text{ }^\circ\text{C}$ (ver Figura 3). Não foi observada perda de peso a temperaturas inferiores a $195\text{ }^\circ\text{C}$, indicando a ausência de solvente. A temperatura da linha de base da perda de peso na TGA coincide com a temperatura de fusão, confirmando que a amostra se decompõe na fusão.

[0095] O espectro de FTIR da fase I de P027 apresentou picos intensos a cerca de $2965, 2609, 1632, 1600, 1559, 1508, 1490, 1439, 1376, 1301, 1257, 1242, 1169, 1129, 1103, 1042, 1010, 932, 914, 862, 828$ e 753 cm^{-1} (ver Figura 4).

Determinação da estrutura da forma cristalina da fase I de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi] etil]morfolina por difração de raios X de monocristal

[0096]A identidade e estrutura de cristal da fase I do composto P027 foi analisada por determinação da estrutura por raios X de monocristal. Os cristais adequados foram obtidos por difusão lenta de *n*-heptano numa solução concentrada do produto em acetona. Uma vez que os cristais selecionados estavam, maioritariamente, geminados, um pequeno fragmento de uma placa (0,30 x 0,30 x 0,07 mm³) foi separado com um microbisturi e usado para determinação da estrutura por raios x de monocristal. A tabela 26 apresenta as condições de medição utilizadas, constantes de células e resultados obtidos numa análise da estrutura por difração de raios X de monocristal. A tabela 27 retrata distâncias de ligação e ângulos selecionados da fase I para uma determinação da estrutura de raios X realizada a 100 K.

Tabela 26

Análise da difração da estrutura de raios X de monocristal da fase I

Condições de medição, constantes de células e resultados

Parâmetro	Valor
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₁ N ₃ O ₂
Peso da forma	373,87 UMA
Temperatura	100(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema do cristal	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Dimensões da célula unitária	a = 29,367(3) Å, α = 90° b = 11,6704(11) Å, β = 91.284(2)° c = 11,0437(10) Å, γ = 90°

Volume	3784,0 (6) Å ³
Z	8
Densidade (calculada)	1,313 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0,221 mm ⁻¹
F(000)	1584
Tamanho do cristal	0,40 x 0,40 x 0,10 mm ³
Intervalo de theta para recolha de dados	2,64 a 38,06°.
Intervalos de índice	-50<=h<=50, -20<=k<=18, -17<=l<=19
Refleções recolhidas	42960
Reflexões independentes	10292 [R(int) = 0,0414]
Completude para theta = 38,06°	99,5 %
Correção da absorção	SADABS (Bruker-Nonius)
Transmissão máx. e mín.	0,9782 e 0,9167
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa F ²
Dados / restrições / parâmetros	10292/0/237
Qualidade de ajuste em F2	1,043
Índices finais R [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0540, wR2 = 0,1409
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0733, wR2 = 0,1586
Maior pico dif. e abertura	2,152 e -1,013 e.Å ^{-3*}

Tabela 27

Comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligações de Fase I

O(1)-C(1)	1,3601(12)	N(3)-C(16)	1,4995(13)	C(8)-C(9)	1,4141(18)
O(1)-C(15)	1,4357(13)	N(3)-C(20)	1,5028(13)	C(9)-C(10)	1,3770(16)
N(1)-C(3)	1,3545(14)	N(4)-C(17)	1,5055(13)	C(10)-C(11)	1,4211(14)
N(1)-N(2)	1,3774(12)	C(3)-C(14)	1,4887(15)	C(11)-C(12)	1,4225(14)
N(1)-C(4)	1,4271(13)	C(4)-C(5)	1,3749(14)	C(12)-C(13)	1,3755(14)
C(1)-N(2)	1,3290(13)	C(4)-C(13)	1,4156(15)	C(15)-C(16)	1,5063(14)
C(1)-C(2)	1,4056(14)	C(5)-C(6)	1,4192(14)	C(17)-C(18)	1,5157(15)
O(2)-C(18)	1,4184(15)	C(6)-C(7)	1,4228(15)	C(19)-C(20)	1,5127(15)
O(2)-C(19)	1,4339(16)	C(6)-C(11)	1,4277(14)		
C(2)-C(3)	1,3802(14)	C(7)-C(8)	1,3749(16)		

C(1)-O(1)-C(15)	114,73(8)	C(5)-C(6)-C(7)	121,81(9)
C(3)-N(1)-N(2)	112,83(8)	C(5)-C(6)-C(11)	118,87(9)
C(3)-N(1)-C(4)	126,90(9)	C(7)-C(6)-C(11)	119,32(9)
N(2)-N(1)-C(4)	120,27(8)	C(8)-C(7)-C(6)	120,56(11)
N(2)-C(1)-O(1)	122,26(9)	C(7)-C(8)-C(9)	120,09(11)
N(2)-C(1)-C(2)	113,61(8)	C(10)-C(9)-C(8)	120,77(10)
O(1)-C(1)-C(2)	124,13(9)	C(9)-C(10)-C(11)	120,51(10)
C(1)-N(2)-N(1)	102,71(8)	C(10)-C(11)-C(12)	122,21(9)
C(18)-O(2)-C(19)	109,40(9)	C(10)-C(11)-C(6)	118,74(9)
C(3)-C(2)-C(1)	104,03(9)	C(12)-C(11)-C(6)	119,05(9)
C(16)-N(3)-C(20)	113,52(8)	C(13)-C(12)-C(11)	121,07(9)
C(16)-N(3)-C(17)	109,85(8)	C(12)-C(13)-C(4)	119,39(9)
C(20)-N(3)-C(17)	108,42(8)	O(1)-C(15)-C(16)	109,35(8)
N(1)-C(3)-C(2)	106,81(9)	N(3)-C(16)-C(15)	113,87(8)
N(1)-C(3)-C(14)	122,28(9)	N(3)-C(17)-C(18)	109,94(9)
C(2)-C(3)-C(14)	130,90(10)	O(2)-C(18)-C(17)	111,58(9)
C(5)-C(4)-C(13)	121,24(9)	O(2)-C(19)-C(20)	111,61(10)
C(5)-C(4)-N(1)	119,67(9)	N(3)-C(20)-C(19)	109,54(9)
C(13)-O(4)-N(1)	119,09(9)		
C(4)-C(5)-C(6)	120,37(9)		

[0097] A forma da fase I cristaliza no espaço centrosimétrico C2/c com uma molécula catiónica e dois meios átomos aniônicos de cloro independentes na célula unitária (ver Figura 10). Cada molécula catiónica partilha dois aniões de cloro com moléculas catiónicas vizinhas. Um dos átomos de cloro partilhados está ligado aos grupos N-H carregados positivamente de duas moléculas catiónicas vizinhas, estabelecendo duas pontes de hidrogénio (distância Cl1 · · · N3: 3,13 Å) [ver Figuras 10 e 11]. O segundo anião de cloro partilhado está localizado no espaço intermolecular, estabelecendo apenas interações fracas com as moléculas que o rodeiam (a distância mais curta é a distância Cl2 · · · · C17: 3,56 Å).

[0098] O padrão de difração de pó simulado a partir dos dados de monocristal mostra uma boa correspondência com o padrão de difração de pó representativo da fase I medido experimentalmente. A sobreposição confirma a pureza da fase. Pequenas variações nas posições dos picos são devidas à diferença de temperatura às quais os difractogramas de pó comparados foram medidos (simulação efetuada a -173 °C e medição experimental à temperatura ambiente). As figuras 12 e 13 mostram o padrão de difração de pó simulado da fase I e a sua comparação com o padrão medido experimentalmente, respetivamente.

Exemplo 2

Preparação e caracterização da forma cristalina de fase II de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina

[0099] Na triagem inicial, obteve-se uma mistura de fase I e uma fase II por evaporação do solvente em vários solventes (metanol, água, éter di-isopropílico -água, nitrometano, dioxano-água e heptano-água). Esta nova fase II pode ser obtida pura na triagem realizada usando polímeros por evaporação de uma solução de P027 em água e na presença de quantidades catalíticas de álcool polivinílico.

[0100] Cristalização da forma de fase II por evaporação de solvente à temperatura ambiente: dissolveu-se uma amostra de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (20-25 mg) na quantidade mínima de água (0,7 ml) à temperatura ambiente e adicionou-se uma pequena quantidade de álcool polivinílico (2-3 mg) à solução correspondente. Permitiu-se que a solução ou suspensão resultante evaporasse em frascos abertos durante duas semanas, à temperatura ambiente.

[0101] A figura 23 apresenta uma comparação dos padrões PXRD de fase I e fase II. Pode-se observar que a fase II obtida usando álcool polivinílico é pura e não se detetam picos de fase I no padrão.

[0102] A figura 24 apresenta um padrão PXRD representativo para forma da fase II.

[0103] As figuras 25 e 26 apresentam a caracterização por ¹H NMR, DSC e TGA.

[0104] O espectro ¹H NMR obtido a partir da mistura das fases I e II é idêntico ao obtido para a fase I, indicando que a fase II não é um produto de decomposição. Os espectros obtidos para a fase I e para a fase II são comparados na

figura 25. Não são observadas diferenças nos desvios de átomos de hidrogênio relevantes.

[0105] A análise DSC da fase II, realizada com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, apresenta um pico exotérmico fraco e amplo com início a 145 °C e uma entalpia de 4 J/g, e um pico endotérmico acentuado com início a 194 °C e uma entalpia de 92 J/g, correspondendo a fusão seguida de decomposição do produto (Figura 26). O pico exotérmico pequeno a 145 °C sugere que a fase II deveria ser uma fase metaestável monotropicamente relacionada com a fase I. Assim, a DSC atualmente mostra uma transição sólido-sólido da fase II para a fase I, seguida por fusão da fase I.

[0106] Na análise TGA de fase II (Figura 26), observa-se uma perda de peso a temperaturas maiores que 195 °C, devida à decomposição da amostra. A temperatura de partida da perda de peso na TGA coincide com a temperatura de fusão, confirmando que a amostra decompõe na fusão. Não se observa perda de peso a temperaturas abaixo de 180°C, indicando a ausência de solvente. A análise TGA do sólido contendo a fase II é idêntica à obtida para a fase I.

Exemplo 3

Preparação e caracterização da forma cristalina de fase III de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina

[0107] A forma de fase III foi obtida por cristalização induzida por polímero. Este sólido foi obtido em quatro experiências sempre na presença de polietilenoglicol. Em

três casos, foi obtido por evaporação de água ou acetona, e num caso, foi obtido por adição de éter di-isopropílico como antissolvente a uma solução em água.

[0108] Cristalização da forma da fase por evaporação de solvente à temperatura ambiente: dissolveu-se uma amostra de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (20-25 mg) na quantidade mínima de água (0,7 ml) ou acetona (5,7 ml) à temperatura ambiente, tendo-se adicionado uma pequena quantidade de polietilenoglicol (2-3 mg) à solução correspondente. Permitiu-se que a solução ou suspensão resultante evaporasse em frascos abertos durante duas semanas, à temperatura ambiente.

[0109] Cristalização da forma da fase por adição de um antissolvente: dissolveu-se uma amostra de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (20-25 mg), juntamente com polietilenoglicol (3-4 mg), na quantidade mínima de água à temperatura ambiente, tendo-se adicionado éter di-isopropílico (10 ml) sob agitação vigorosa. Permitiu-se que a suspensão final evaporasse.

[0110] A fase III foi caracterizada por PXRD, ¹H-NMR, DSC e TGA. A figura 27 apresenta um padrão PXRD representativo para fase. Comparando o padrão PXRD da fase III com o padrão de polietilenoglicol, os dois sinais característicos mais fortes do polímero a 19,1° e 23,2° em 2θ podem ser claramente distinguidos (ver comparação na figura 28). O pico a 19,1° em 2θ pode ser observado como um sinal fraco, e o pico amplo a 23,2° em 2θ pode ser também observado ligeiramente deslocado para 23,6° em 2θ no padrão da fase III.

[0111] As figuras 29 e 31 apresentam a caracterização por ^1H NMR, DSC e TGA.

[0112] No espectro ^1H NMR da fase III, a presença dos sinais característicos de P027 indica que a amostra não se decompôs. Adicionalmente, em todos os espectros medidos, observou-se o pico característico correspondente ao polietilenoglicol, indicando que a fase III está sempre misturada com este polímero. O espectro ^1H NMR de polietilenoglicol é apresentado na figura 30.

[0113] A análise DSC de Fase III (ver figura 31), realizada com uma taxa de aquecimento de $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, apresenta um primeiro pico endotérmico acentuado com início a $56\text{ }^\circ\text{C}$ e uma entalpia de 46 J/g , correspondendo à fusão do polietilenoglicol. A DSC do polietilenoglicol puro é apresentada na figura 32. No intervalo de 150 a $170\text{ }^\circ\text{C}$, a DSC apresenta um pico duplo, primeiro endotérmico e depois exotérmico correspondendo, provavelmente, à fusão da fase III sobreposta com a recristalização da fase I. Finalmente, é observável um pico endotérmico com início a $190\text{ }^\circ\text{C}$ e entalpia de 47 J/g , correspondendo a fusão seguida de decomposição da fase I. Adicionalmente, realizaram-se análises DSC da mesma amostra, com uma taxa de aquecimento de $20\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ (Figura 33) e $30\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ (Figura 34), e que mostram que a temperatura de início dos picos endotérmicos não varia com a taxa de aquecimento. Isto indica que os picos endotérmicos correspondem aos pontos de fusão.

[0114] Na análise TGA da Fase III (Figura 31), observa-se uma perda de peso a temperaturas superiores a $180\text{ }^\circ\text{C}$, devido à decomposição da amostra. Não se observou perda de peso a

temperaturas inferiores a 180 °C, indicando a ausência de solvente. A temperatura de início de perda de peso na TGA coincide com a temperatura de fusão, confirmando que a amostra se decompõe na fusão.

Exemplo 4

Preparação e caracterização da forma cristalina de fase IV de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina

[0115] A forma de fase IV foi apenas produzida por cristalização induzida por polímero. Esta fase foi formada em experiências realizadas usando clorofórmio como solvente e éter di-isopropílico como antissolvente. O sólido da fase IV foi obtido com os seguintes polímeros: polivinilpirrolidona (PVP), ácido poliacrílico (APA), polipropileno (PPL), poli(estireno-co-divinilbenzeno) (PEV), politetrafluoroetileno (PTF), álcool polivinílico (APV), poliacrilamida (PAD) e polimetilmetacrilato (PMM). Os polímeros PVP, APA, PEV, APV, PAD e PMM são amorfos e polímeros PPL e PTF são cristalinos. Apenas na amostra de fase IV obtida com PTF cristalino se detetou um pico fraco do polímero no padrão PXRD.

[0116] Cristalização da forma de fase por adição de um antissolvente: dissolveu-se uma amostra de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (20-25 mg) com 3-4 mg do polímero correspondente (polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, polipropileno, poli(estireno-co-divinilbenzeno), politetrafluoroetileno, álcool polivinílico, poliacrilamida, polimetilmetacrilato, na quantidade mínima

de clorofórmio à temperatura ambiente, tendo-se adicionado éter di-isopropílico (2 ml) sob agitação vigorosa. O sólido final obtido foi separado por centrifugação.

[0117] A forma de fase IV foi caracterizada por PXR, ¹H NMR, DSC e TGA.

[0118] A figura 35 apresenta um padrão PXR representativo para Fase IV.

[0119] As figuras 36 e 37 apresentam a caracterização por ¹H NMR, DSC e TGA.

[0120] No espectro ¹H NMR da fase IV (ver figura 36), a presença dos sinais característicos de P027 indica que a amostra não se decompõe. Não foram detetados sinais correspondentes aos polímeros.

[0121] A análise DSC da Fase IV (ver figura 37), realizada com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, apresenta um pico exotérmico amplo com início a 147 °C e uma entalpia de 9 J/g correspondendo, provavelmente, à transição sólido-sólido de fase IV para fase I. Finalmente, observa-se um pico endotérmico com início a 191 °C e uma entalpia de 71 J/g, correspondendo a fusão seguida de decomposição da Fase I.

[0122] Na análise TGA da Fase IV (Figura 37), entre 120 e 170 °C, observa-se uma pequena perda de peso, correspondendo a 1,4% da amostra. A decomposição da amostra é observada a temperaturas superiores a 190 °C. A perda de peso corresponde, provavelmente, a pequenas quantidades de água ou a diclorometano que é perdido no processo de transição. A temperatura de início da maior perda de peso na TGA

coincide com a temperatura de fusão, confirmando que a amostra se decompôs na fusão.

Exemplo 5

Preparação e caracterização de solvato de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina com dioxano

[0123] Obteve-se uma nova fase cristalina solvatada, designada por solvato de dioxano, numa experiência de moagem com gota de solvente em dioxano e por cristalização a partir de uma solução saturada quente em dioxano. O solvato de dioxano cristaliza na forma de pequenas cristalites pegajosas. A figura 38 apresenta um padrão PXRD representativo do solvato. A caracterização por ^1H NMR, DSC, TGA e IVTF encontra-se nas figuras 39 a 41.

[0124] Experiências de moagem: moeram-se 50 mg de composto com quantidades catalíticas de dioxano (três gotas) num moinho de esferas a 30 s^{-1} durante 30 minutos. Para as experiências de moagem foi usado um Moinho de Esferas Retsch MM400.

[0125] Cristalização a partir de uma solução saturada quente: dissolveu-se 0,5 g de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina em dioxano (80 ml) a $80\text{ }^\circ\text{C}$. Arrefeceu-se a solução resultante a $40\text{ }^\circ\text{C}$, tendo começado a cristalizar um sólido. A suspensão resultante foi mantida a $40\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 horas sob agitação suave, arrefecida à temperatura ambiente e mantida a essa

temperatura por 2 horas sob agitação suave. Filtrou-se o sólido final.

[0126] A análise DSC do solvato de dioxano, realizada com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, apresenta dois picos endotérmicos sobrepostos, com início a 124 °C e 130 °C, provavelmente devido à perda de dioxano, e um terceiro pico endotérmico acentuado com início a 192 °C e uma entalpia de 73 J/g, correspondendo a fusão seguida de decomposição do produto (Figura 40).

[0127] Na análise TGA do solvato de dioxano (Figura 40), entre 100 e 160 °C, observou-se uma perda de peso de 14,6%, devido à perda de dioxano (o conteúdo teórico de dioxano para um monosolvato de dioxano é 19%). A decomposição da amostra é observada a temperaturas superiores a 190 °C. Na TGA, a temperatura de início de perda de peso devido a decomposição coincide com o pico endotérmico na DSC, confirmando que a amostra se decompõe na fusão. No espectro ¹H NMR, o sinal característico de dioxano pode ser observado, confirmando a presença deste solvente (ver figura 39).

[0128] O espectro FTIR característico do solvato de dioxano está representado na Figura 41 e apresenta picos intensos a 3138, 3055, 2959, 2857, 2660, 2572, 2540, 2444, 1633, 1600, 1556, 1509, 1488, 1446, 1372, 1304, 1289, 1255, 1168, 1118, 1099, 1083, 1039, 933, 872, 861, 819, 771 e 748 cm⁻¹.

[0129] O aumento da escala de produção do solvato de dioxano foi realizada começando por 50, 100 e 500 mg do composto. Os resultados obtidos em cada caso estão reunidos na tabela 28.

Tabela 28

Aumento de escala do solvato de dioxano

Entrada	Escala ¹	N ^o exp.	Procedimento	Solvente	Observações
1	50 mg	3	moagem	dioxano	solvato
2	100 mg	1	cristalização a partir de solução saturada quente	dioxano	solvato
3	500 mg	3	cristalização a partir de solução saturada quente	dioxano	solvato

1) - Tendo como referência o composto inicial P027

[0130] Os sólidos obtidos na triagem inicial e no aumento de escala a 100 e 500 mg apresentaram a mesma fase cristalina. Na escala de 50 mg, o sólido foi obtido por experiências de moagem com gota de solvente em dioxano. Nas escalas de 100 mg e 500 mg, o sólido cristalizou durante o arrefecimento à temperatura ambiente de uma solução saturada quente em dioxano.

Exemplo 6

Preparação e caracterização de solvato de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina com clorofórmio

[0131] Obteve-se uma nova fase cristalina solvatada, designada por solvato de clorofórmio, em cristalizações induzidas por polímero. O solvato de clorofórmio de P027 foi obtido por evaporação de uma solução de clorofórmio ou por cristalização de soluções saturadas de clorofórmio quentes usando os seguintes polímeros: polietilenoglicol (PGI),

polivinilpirrolidona (PVP), ácido poliacrílico (APA), nylon 6/6 (NYL), polipropileno (PPL), politetrafluoroetileno (PTF), acetato de polivinilo (PVA), álcool polivinílico (APV), poliacrilamida (PAD) e polisulfona (PLS). Os polímeros PGI, PPL e PTF são cristalinos e os restantes amorfos. Não foram observados sinais dos polímeros cristalinos nos padrões PXRD. O solvato de clorofórmio cristaliza, na maioria dos casos, sob a forma de cristais grandes que estão provavelmente estabilizados pela presença dos polímeros. A figura 42 apresenta um padrão PXRD representativo do solvato. A figura 43 apresenta a caracterização por DSC e TGA.

[0132] Cristalização do solvato de clorofórmio por evaporação de solvente: dissolveu-se uma amostra de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (20-25 mg) em 0,6 ml de clorofórmio e adicionou-se 3-4 mg do polímero correspondente (polietileno glicol, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, nylon 6/6, polipropileno, politetrafluoroetileno, acetato de polivinilo, álcool polivinílico, poliacrilamida, polisulfona). A suspensão foi deixada evaporar. Depois de 24 horas, o sólido obtido foi analisado por PXRD, DSC e TGA.

[0133] A análise DSC do solvato de clorofórmio, realizada com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, apresentou um pico endotérmico amplo com início a 67 °C e uma entalpia de 42 J/g, devido a perda de clorofórmio, e um segundo pico endotérmico acentuado com início a 194 °C e uma entalpia de 73 J/g, correspondendo a fusão seguida de decomposição da fase I (Figura 43).

[0134] Na análise TGA do solvato de clorofórmio (Figura 43), uma perda de peso de 21,5%, devido a perda de clorofórmio (o conteúdo teórico de clorofórmio para um monosolvato de clorofórmio é 22,6%) pode ser observada entre 50 e 120 °C. A decomposição da amostra é observada a temperaturas superiores a 190 °C.

Data: 8 de agosto de 2016

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1. Uma forma sólida do sal de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, que é a forma polimórfica da fase I tendo um padrão de difração de pó de raios X apresentando picos característicos a um ângulo de reflexão [2θ em graus] de cerca de 5,9; 8,1; 11,3; 11,7; 14,2; 15,1; 15,8; 16,3; 16,8; 17,8; 18,1; 18,6; 19,8; 20,9; 21,9; 22,8; 23,0; 23,2; 23,6; 23,9; 24,3; 25,0; 25,1; 28,0; 28,3; 28,6; 29,0; 29,2; 30,7; e 30,9; com os valores 2θ sendo obtidos usando radiação de cobre ($\text{Cu}_{K\alpha 1}$ 1,54060 Å).

2. Uma forma sólida polimórfica ou solvatada do sal de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, que é selecionada do grupo consistindo em:

a) uma forma polimórfica da fase II tendo um padrão de difração de pó de raios X apresentando picos característicos a um ângulo de reflexão [2θ em graus] de cerca de 5,776; 11,629; 14,558; 15,737; 15,891; 16,420; 16,740; 17,441; 17,635; 18,056; 18,219; 19,232; 19,712; 20,140; 20,685; 21,135; 21,889; 22,108; 22,478; 22,763; 23,219; 23,454; 23,782; 24,689; 25,065; e 25,671;

b) uma forma polimórfica da fase III tendo um padrão de difração de pó de raios X apresentando picos característicos a um ângulo de reflexão [2θ em graus] de cerca de 5,437; 5,714; 10,918; 11,546; 12,704;

13,344; 13,984; 14,505; 15,606; 15,824; 16,164;
16,646; 17,333; 17,837; 18,719; 18,878; 19,236;
19,533; 20,142; 20,689; 21,337; 22,008; 22,929;
23,596; 24,748; 25,064; 25,207; 25,737; e 26,148;

c) uma forma polimórfica da fase IV tendo um padrão de difração de pó de raios X apresentando picos característicos a um ângulo de reflexão [2θ em graus] de cerca de 5,805; 11,685; 15,559; 15,804; 16,397; 16,879; 17,357; 17,465; 17,621; 19,112; 19,435; 19,923; 21,224; 21,987; 22,167; 22,412; 2,852; 23,059; 23,359; 23,855; 24,092; 25,722; 26,054; 26,649; e 27,780;

d) um solvato de dioxano tendo um padrão de difração de pó de raios X apresentando picos característicos a um ângulo de reflexão [2θ em graus] de cerca de 4,734; 9,317; 11,390; 13,614; 14,290; 14,815; 16,211; 16,432; 16,782; 17,741; 18,056; 18,329; 18,724; 19,070; 19,494; 20,436; 20,762; 21,587; 22,000; 22,935; 23,084; 23,551; 23,891; 24,721; e 25,078; e

e) um solvato de clorofórmio tendo um padrão de difração de pó de raios X apresentando picos característicos a um ângulo de reflexão [2θ em graus] de cerca de 11,370; 13,396; 14,048; 15,010; 15,303; 16,117; 16,804; 17,040; 17,830; 18,029; 18,661; 18,859; 19,190; 20,150; 20,434; 21,424; 22,279; 22,871; 23,449; 23,918; 24,343; 24,709; 24,820; 25,459; e 26,199;

com os valores 2θ sendo obtidos usando radiação de cobre ($\text{Cu}_{K\alpha 1}$ 1,54060 Å).

3. Um processo para a preparação da forma polimórfica da fase I como definida na reivindicação 1, compreendendo:
 - a) dissolver cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina num solvente adequado, e
 - b) evaporar o solvente.
4. O processo de acordo com reivindicação 3, em que cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina é dissolvido a uma temperatura variando desde a temperatura ambiente até 120 °C e/ou o solvente é evaporado a uma temperatura variando desde -21 °C até 60 °C.
5. Um processo para a preparação da forma polimórfica da fase I como definido na reivindicação 1, em que uma solução compreendendo cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina e um antissolvente adequado são misturados.
6. O processo de acordo com reivindicação 5, em que a mistura é realizada a uma temperatura variando desde temperatura ambiente até 90 °C.
7. O processo de acordo com reivindicação 5, em que a mistura é realizada por uma difusão líquido-líquido ou uma difusão gás-líquido.
8. O processo de acordo com reivindicação 3, em que água é adicionada à solução.

9. Um processo para a preparação da forma polimórfica da fase I como definida na reivindicação 1, em que uma suspensão compreendendo cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina é preparada.
10. O processo de acordo com reivindicação 9, em que a suspensão é mantida a uma temperatura variando desde temperatura ambiente até 80 °C.
11. Um processo para a preparação da forma polimórfica da fase II como definida na reivindicação 2, compreendendo:
- a) dissolver o sal de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina em água na presença de quantidades catalíticas de álcool polivinílico, e
 - b) evaporar a água.
12. Um processo para a preparação da forma polimórfica da fase III como definida na reivindicação 2, compreendendo:
- a) dissolver o sal de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina em água ou acetona na presença de quantidades catalíticas de polietilenoglicol, e
 - b) evaporar a água ou a acetona;
- ou compreendendo:
- a) dissolver o sal de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina em água na presença de quantidades catalíticas de polietilenoglicol, e

b) adicionar éter di-isopropílico como antissolvente.

13. Um processo para a preparação da forma polimórfica da fase IV como definida na reivindicação 2, compreendendo:

a) dissolver o sal de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina em clorofórmio na presença de quantidades catalíticas de um polímero selecionado de um grupo consistindo em: polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, polipropileno, poli(estireno-co-divinilbenzeno), politetrafluoroetileno, álcool polivinílico, poliacrilamida e polimetilmetacrilato, e

b) adicionar éter di-isopropílico como antissolvente.

14. Um processo para a preparação do solvato de dioxano como definido na reivindicação 2, compreendendo um processo selecionado a partir de:

a) moagem com gota solvente compreendendo:

a) carregar o sal de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina juntamente com quantidades catalíticas de dioxano para um recipiente de moinho de esferas; e

b) moer; e

b) cristalizar a partir de uma solução quente saturada de dioxano.

15. Um processo para a preparação do solvato de clorofórmio como definido na reivindicação 2, compreendendo:

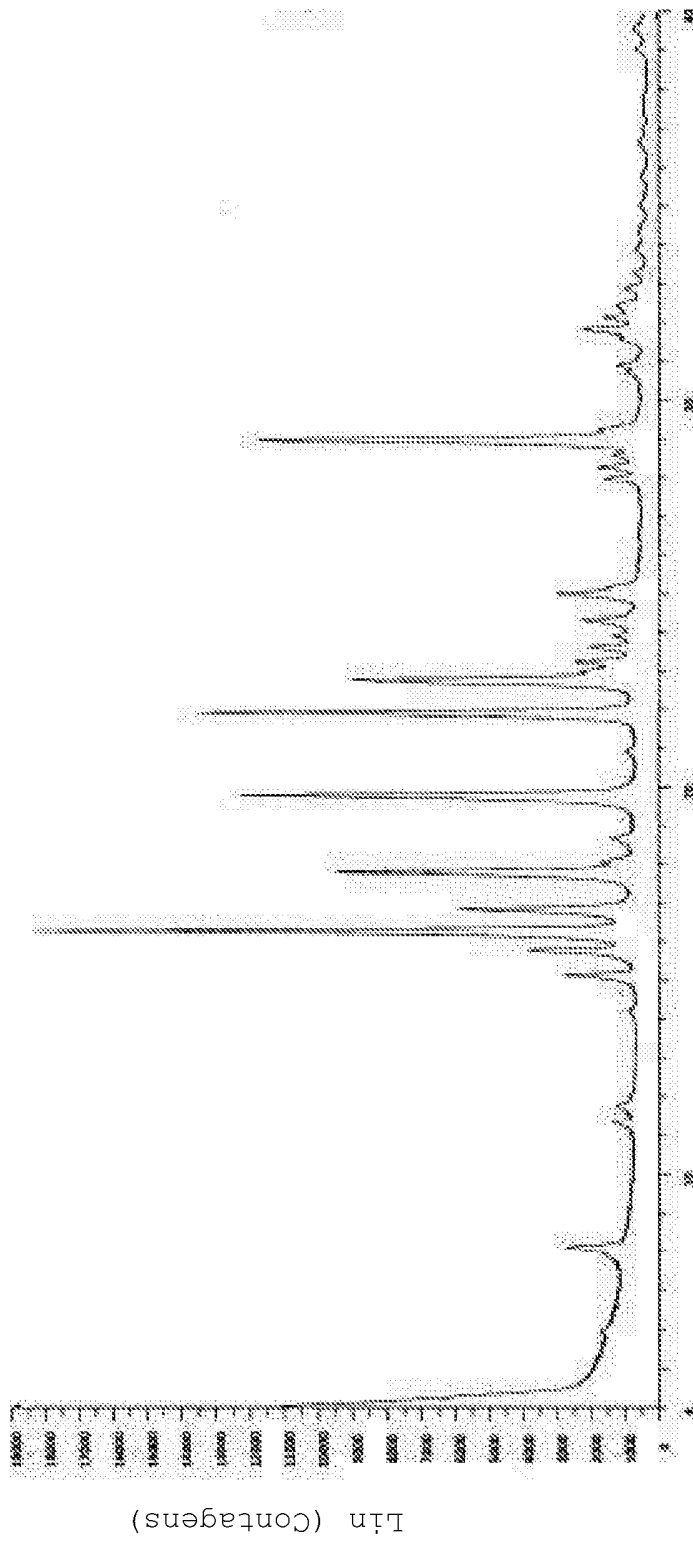
- a) dissolver o sal de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina em clorofórmio na presença de quantidades catalíticas de um polímero selecionado a partir do grupo consistindo em polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, nylon 6/6, polipropileno, poli(tetrafluoroetileno), poli(vinil acetato), álcool polivinílico, poliacrilamida e polissulfona; e
- b) quer evaporando o clorofórmio ou cristalizando em uma solução quente saturada de clorofórmio.

16. Uso de forma polimórfica da fase II, forma polimórfica da fase III, forma polimórfica da fase IV, solvato de dioxano ou solvato de clorofórmio como definido na reivindicação 2 para obter forma da fase I do sal de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina como definida na reivindicação 1.

17. Um processo para a preparação de forma da fase I do sal de cloridrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina como definida na reivindicação 1 compreendendo o passo de aquecimento das formas cristalinas de fase II, fase III e/ou fase IV deste composto como definida na reivindicação 2 a uma temperatura entre 140 °C e 170 °C.

Data: 8 de agosto de 2016

Figura 1



Escala 2θ

Figura 2

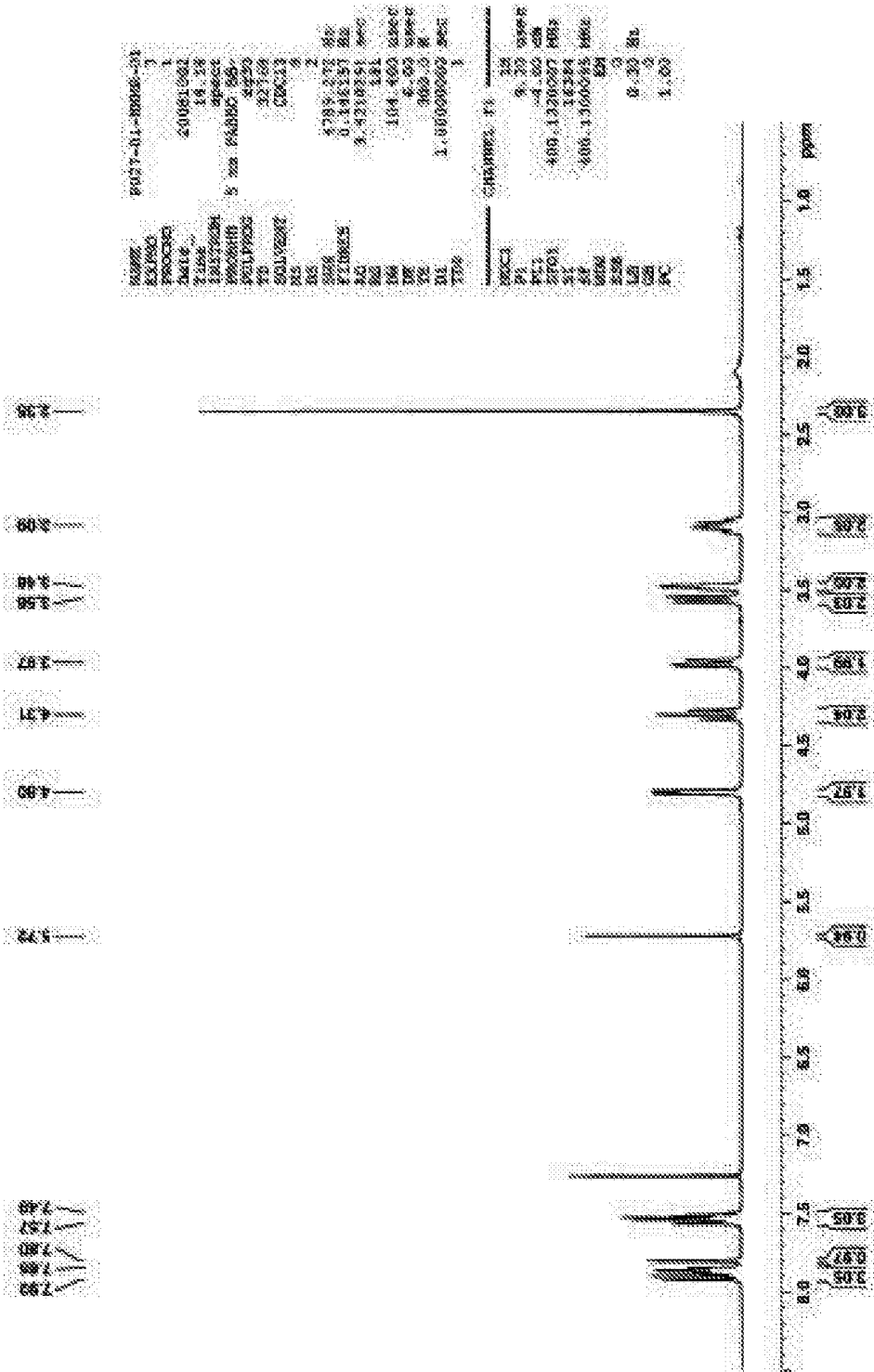


Figura 3

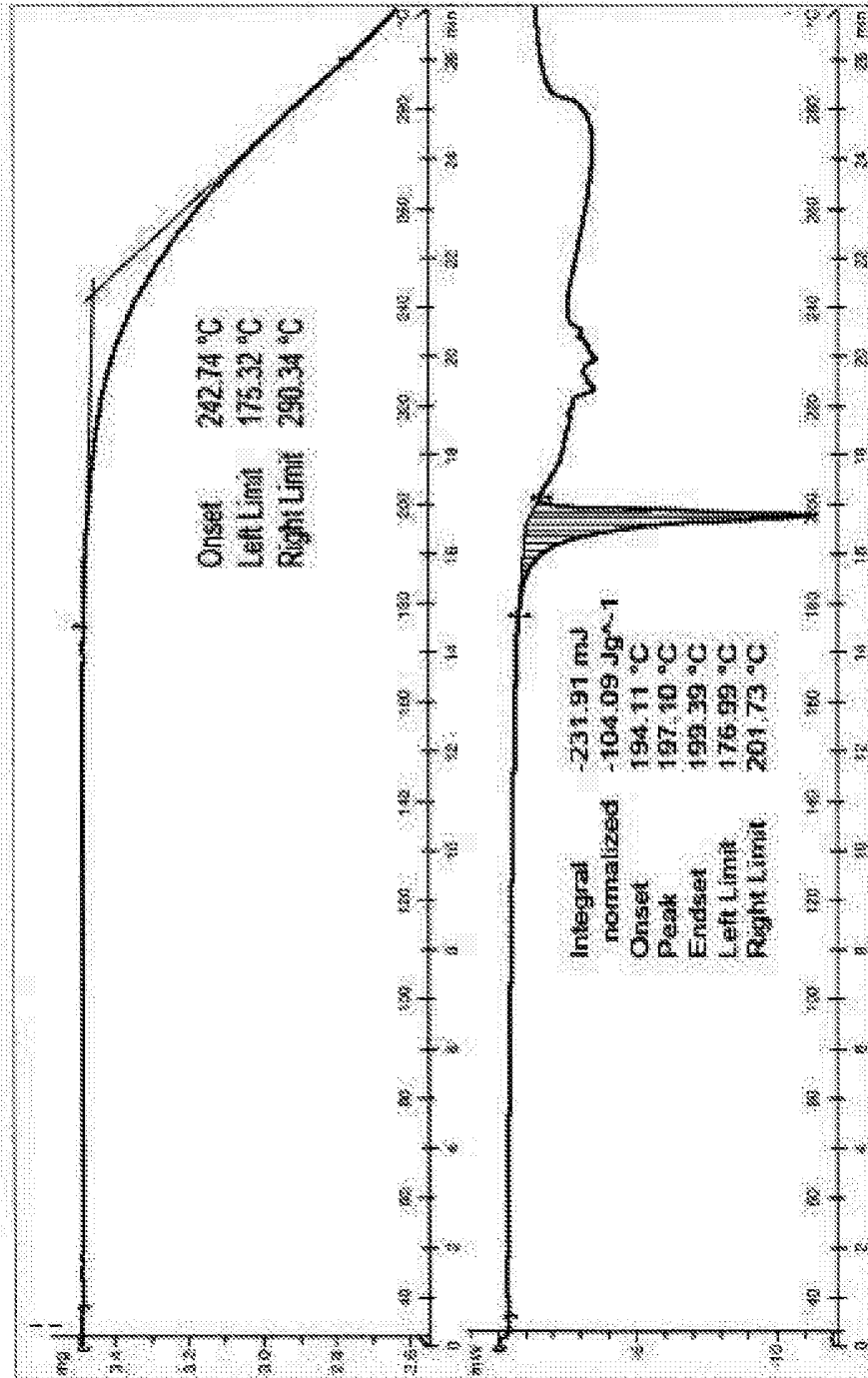


Figura 4

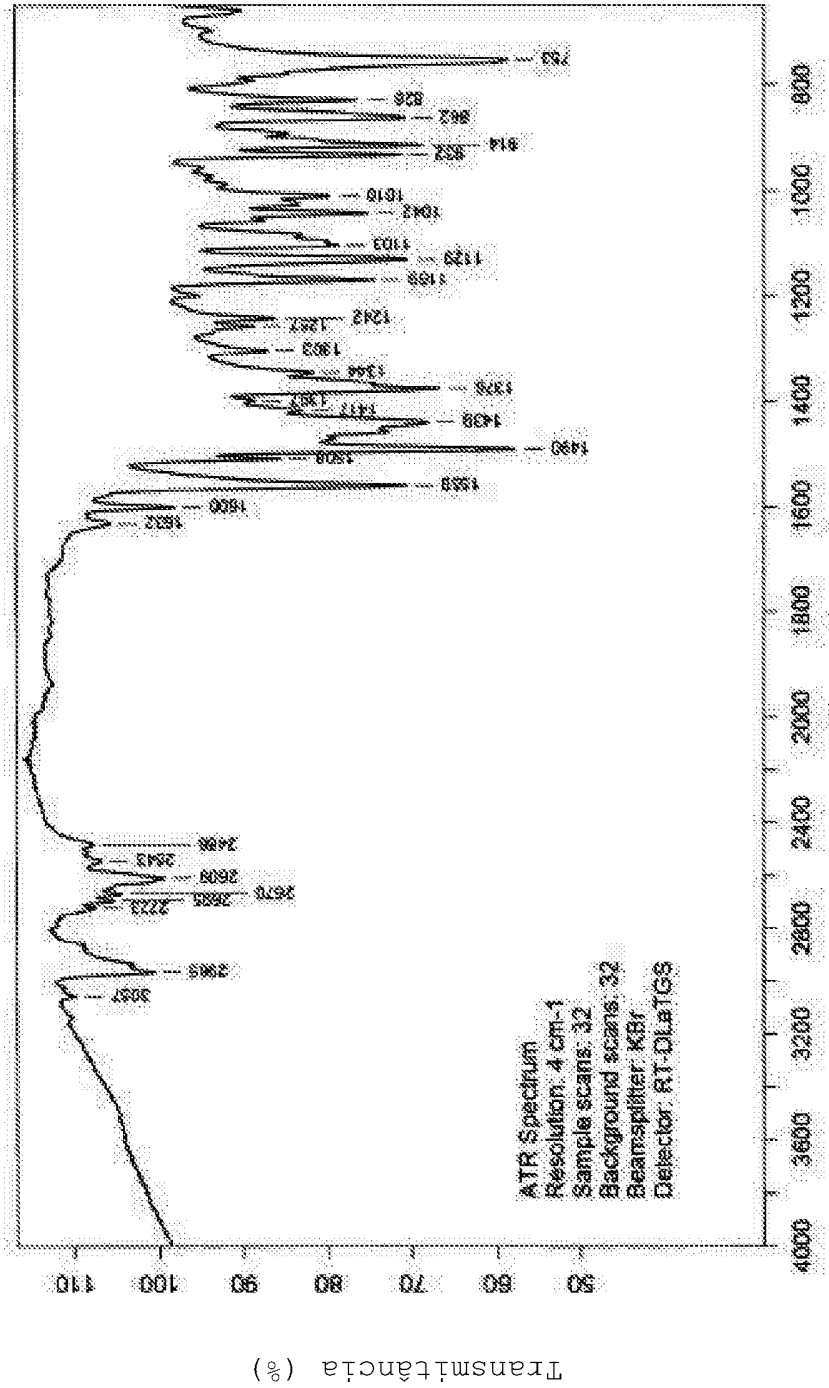


Figura 5

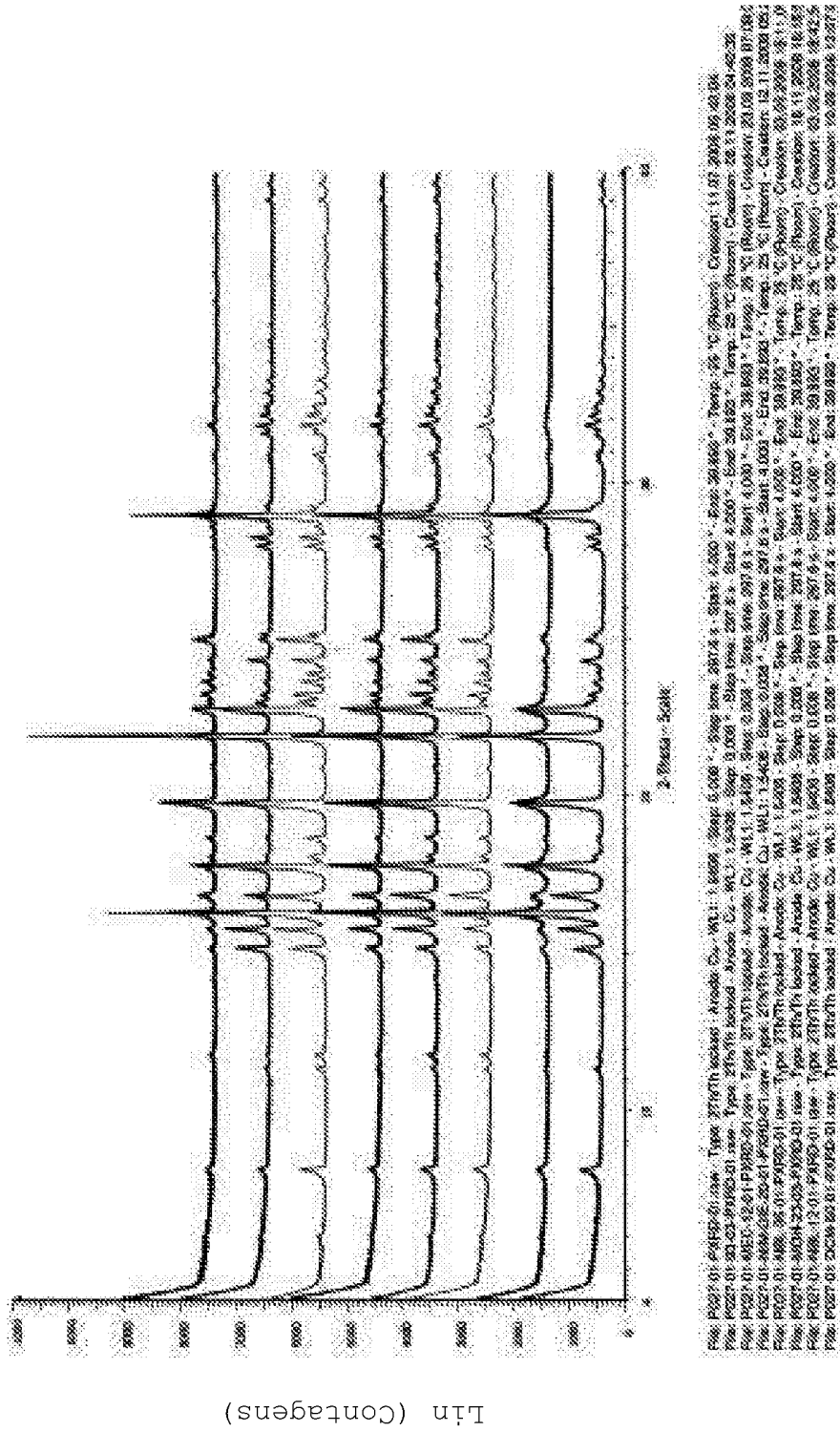


Figura 6

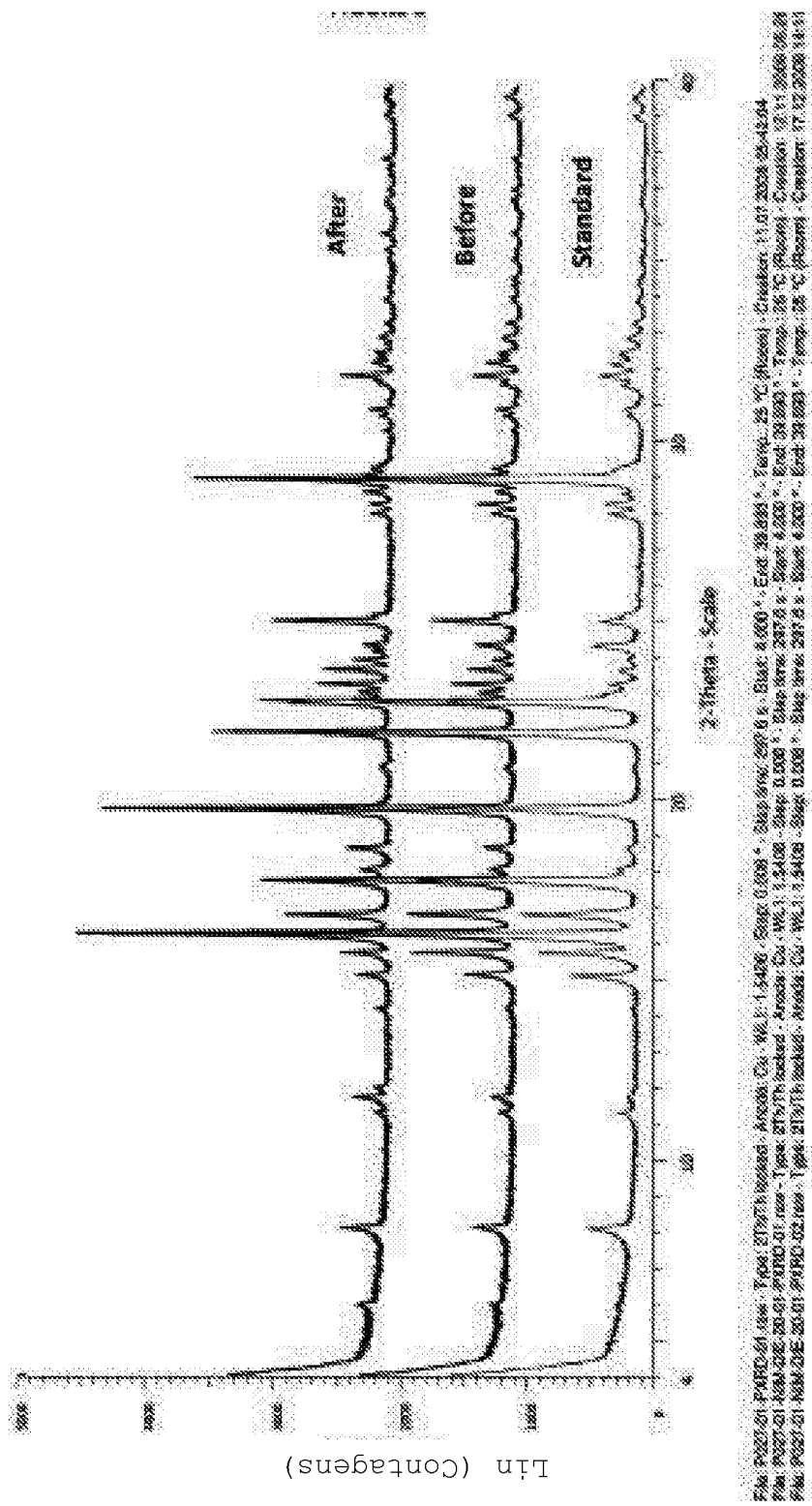


Figura 7

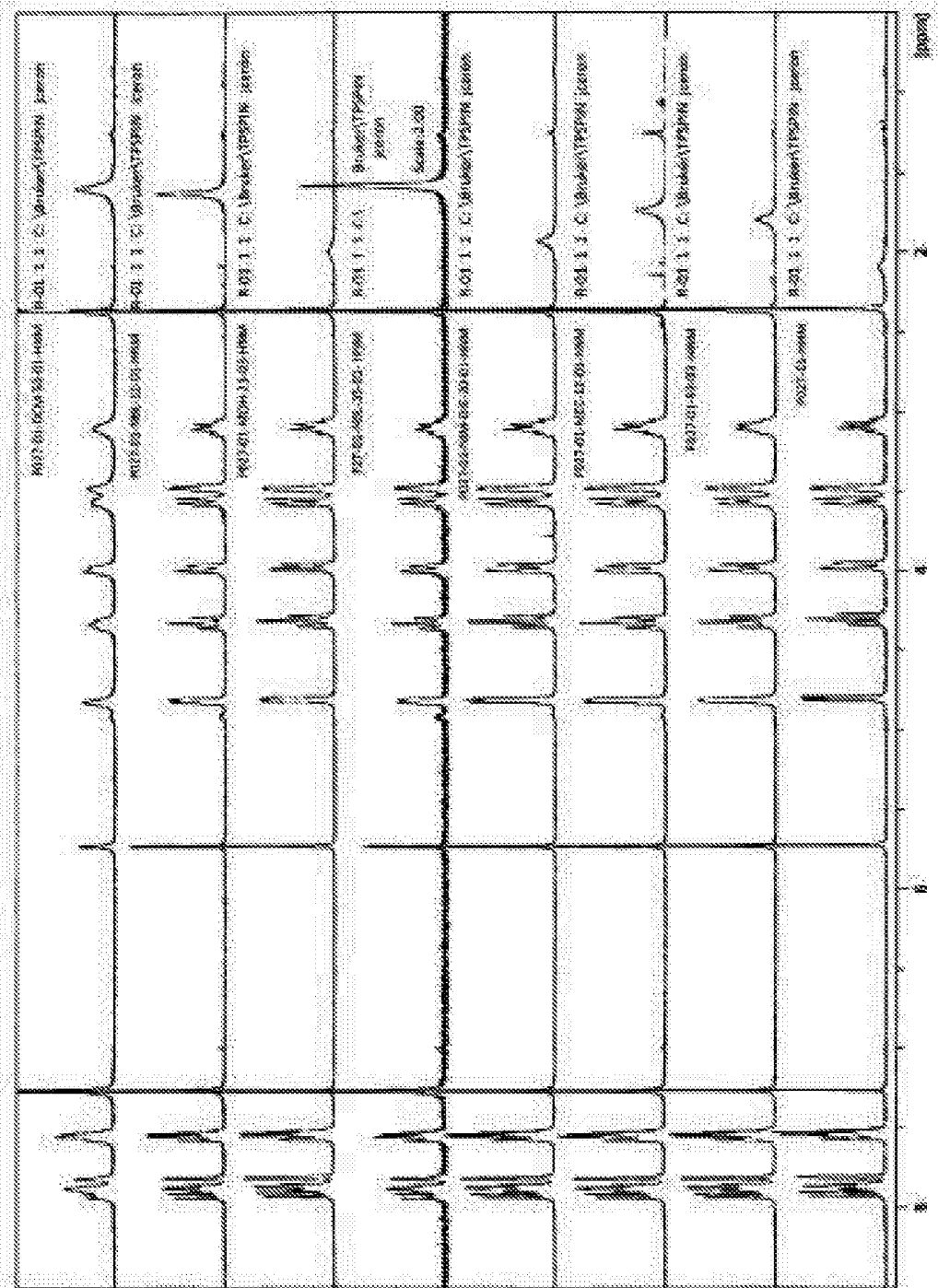


Figura 8

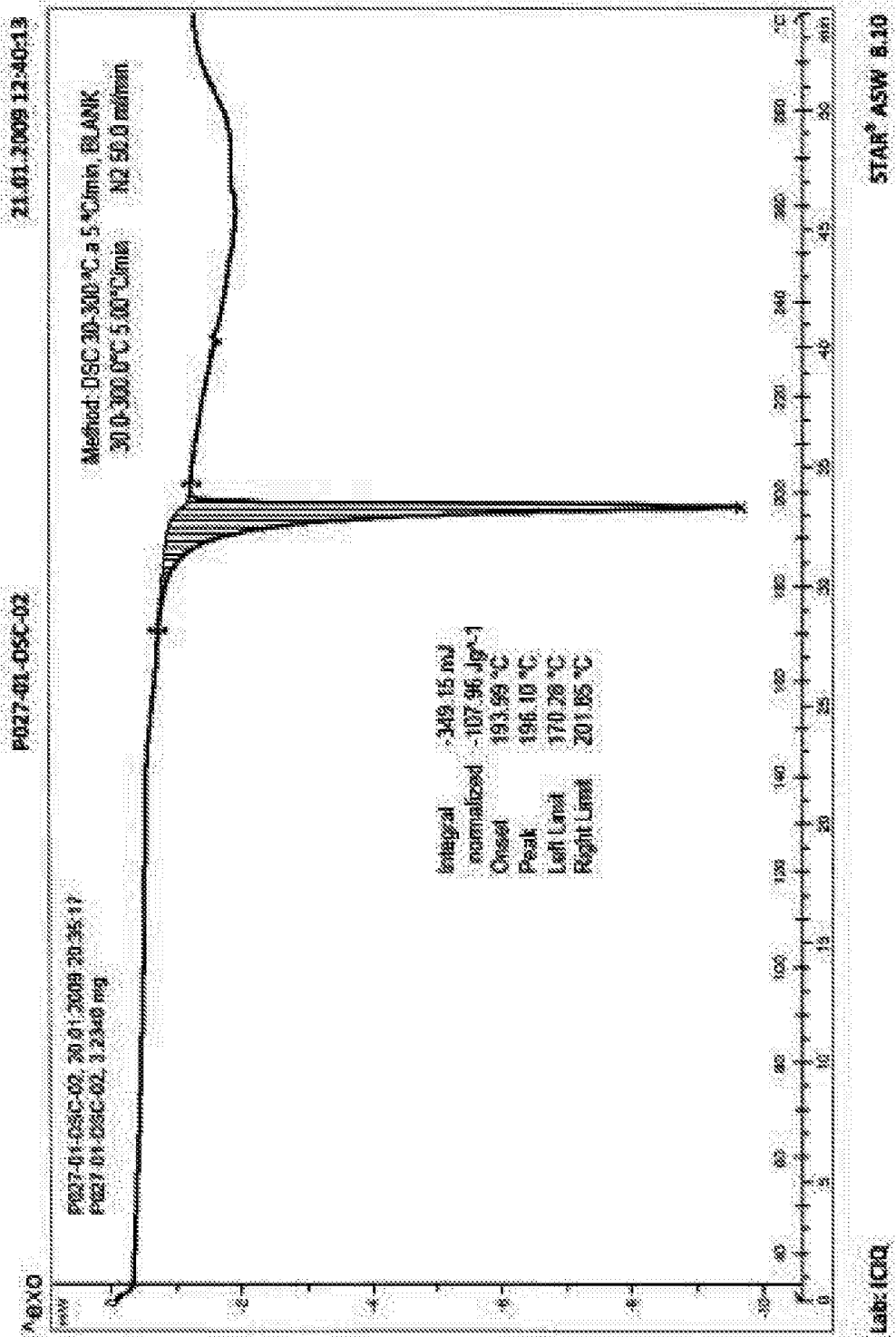


Figura 9

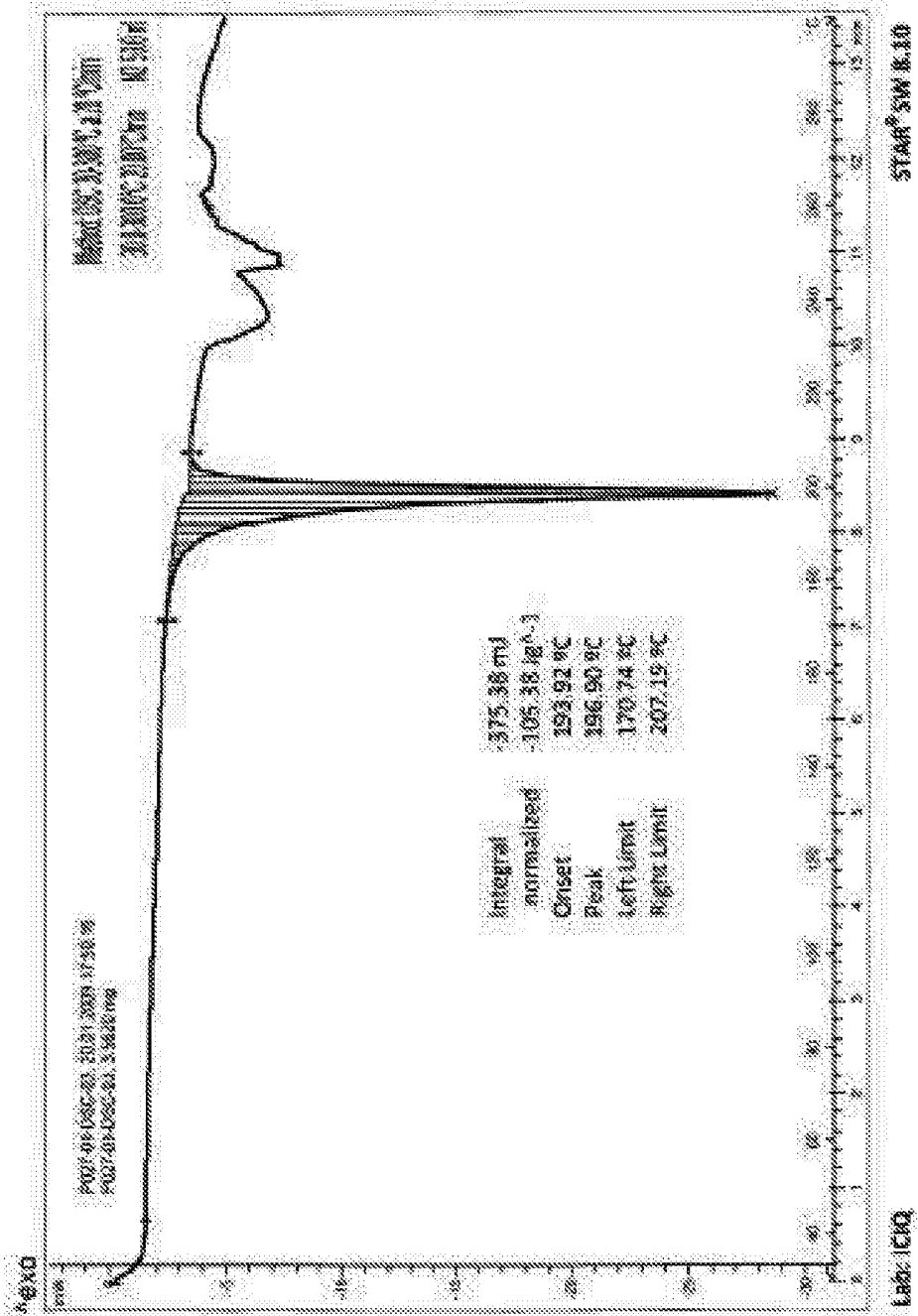


Figura 10

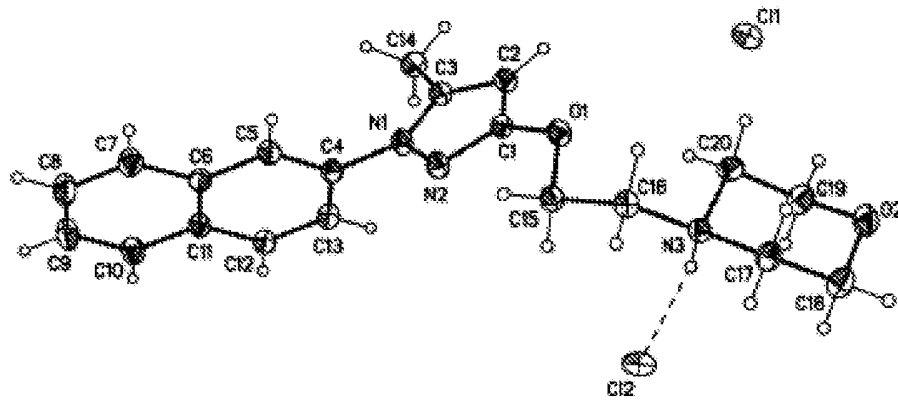


Figura 11

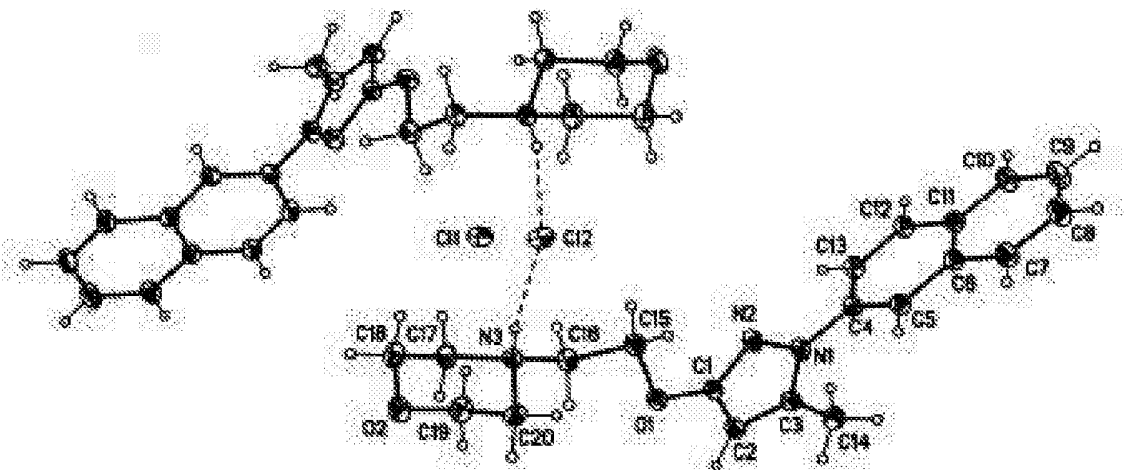


Figura 12

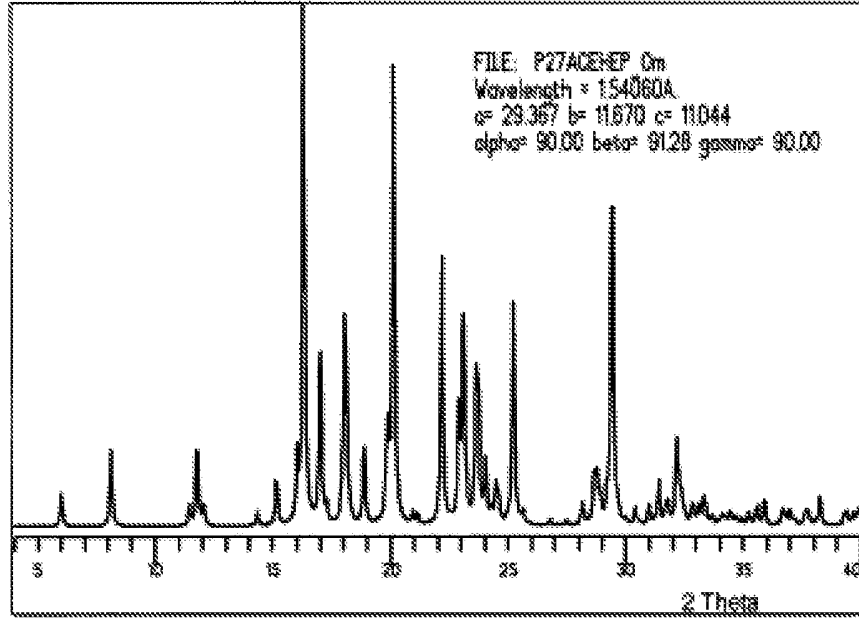


Figura 13

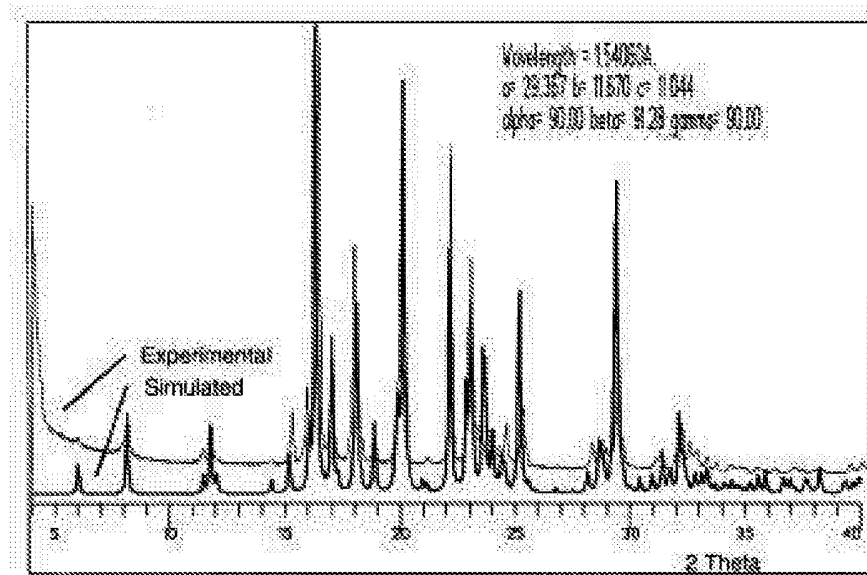
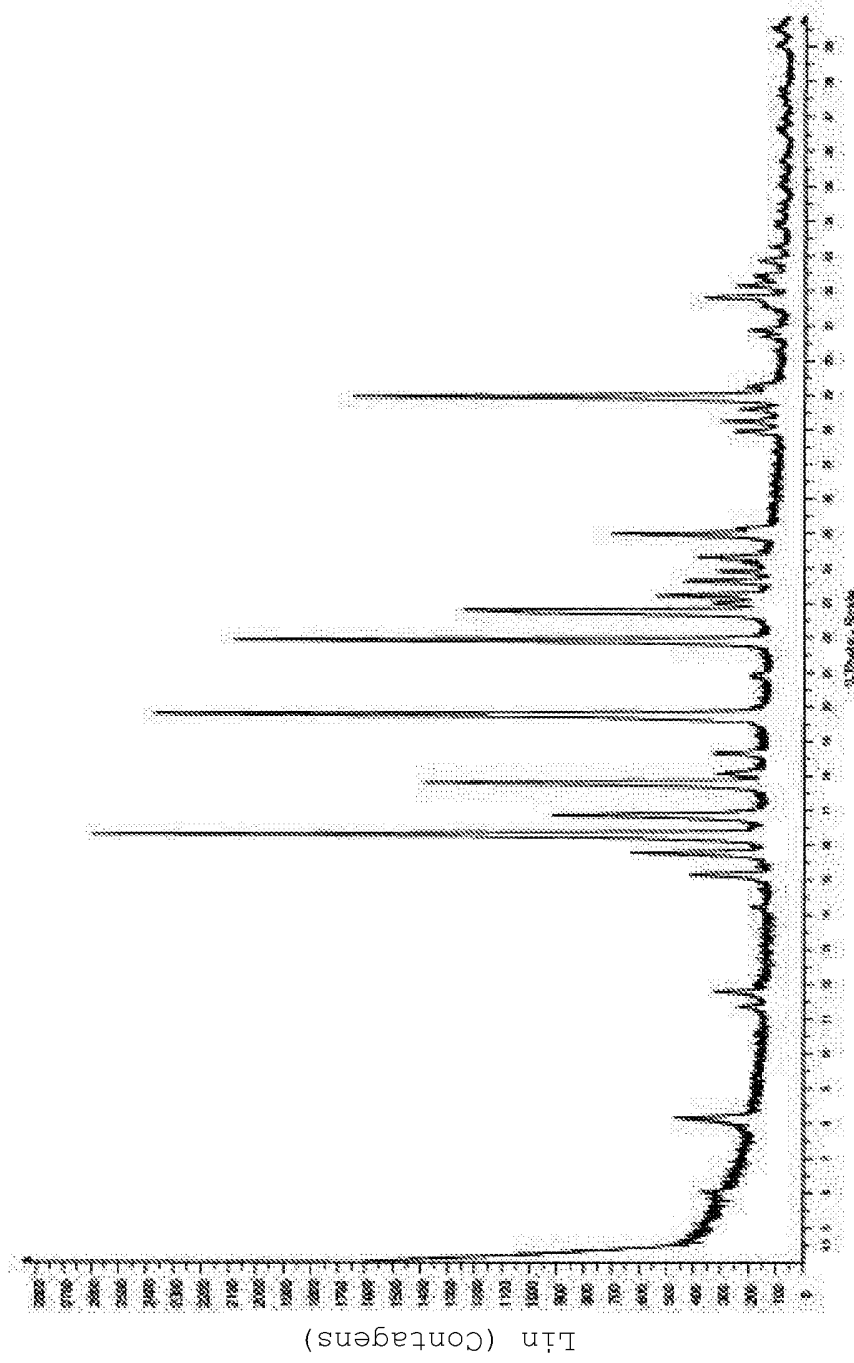
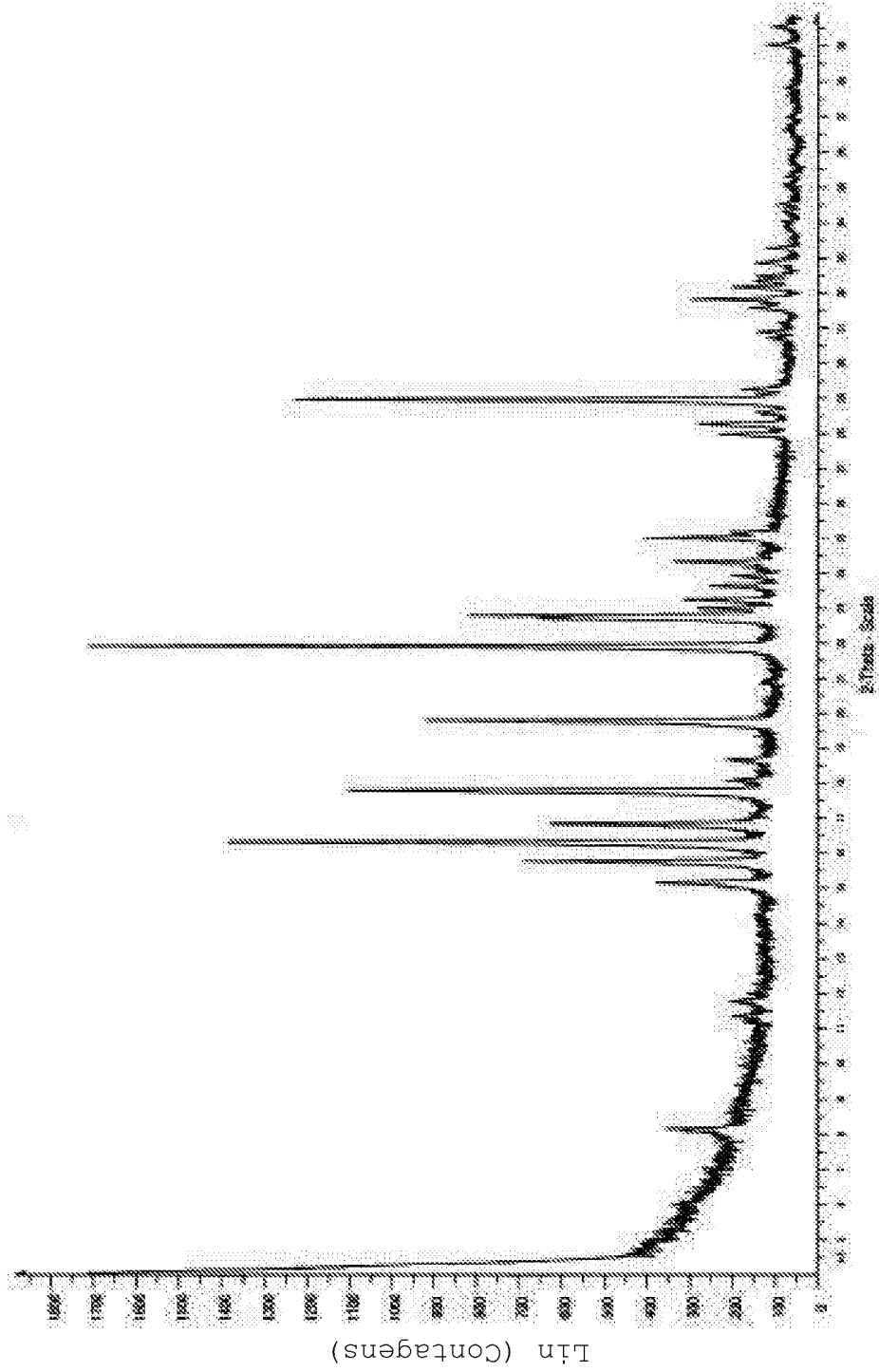


Figura 14



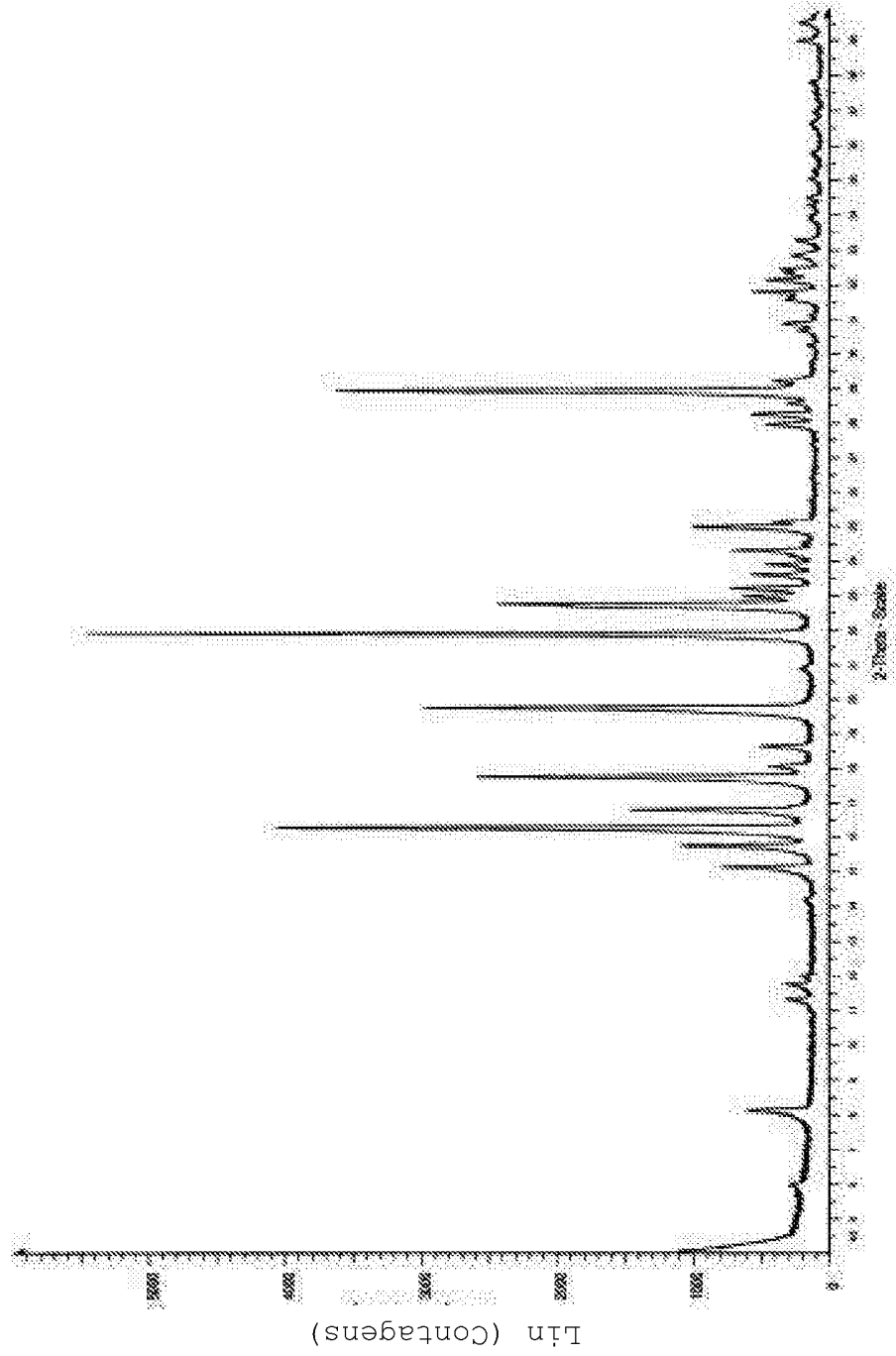
Escala 2θ

Figura 15



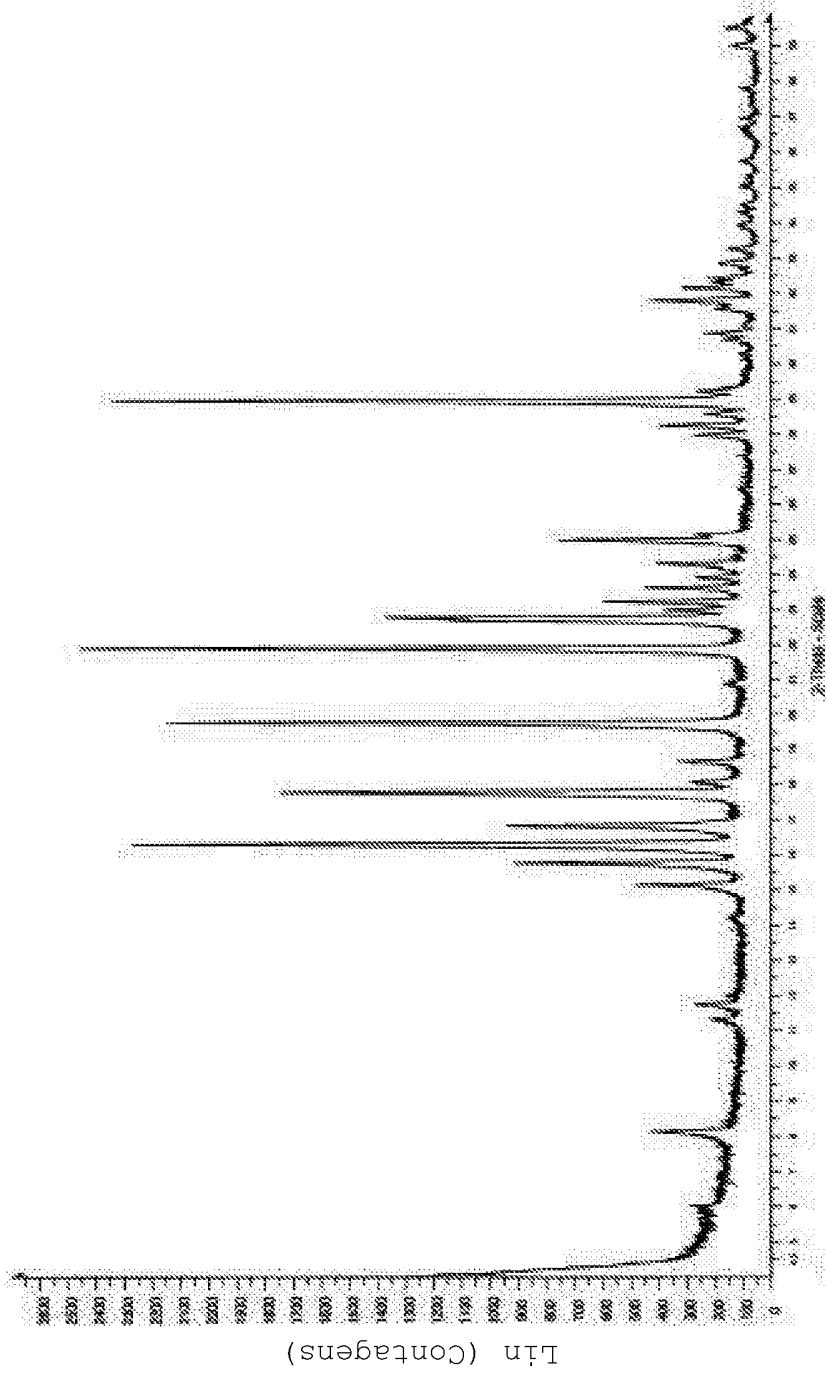
Escala 2θ

Figura 16



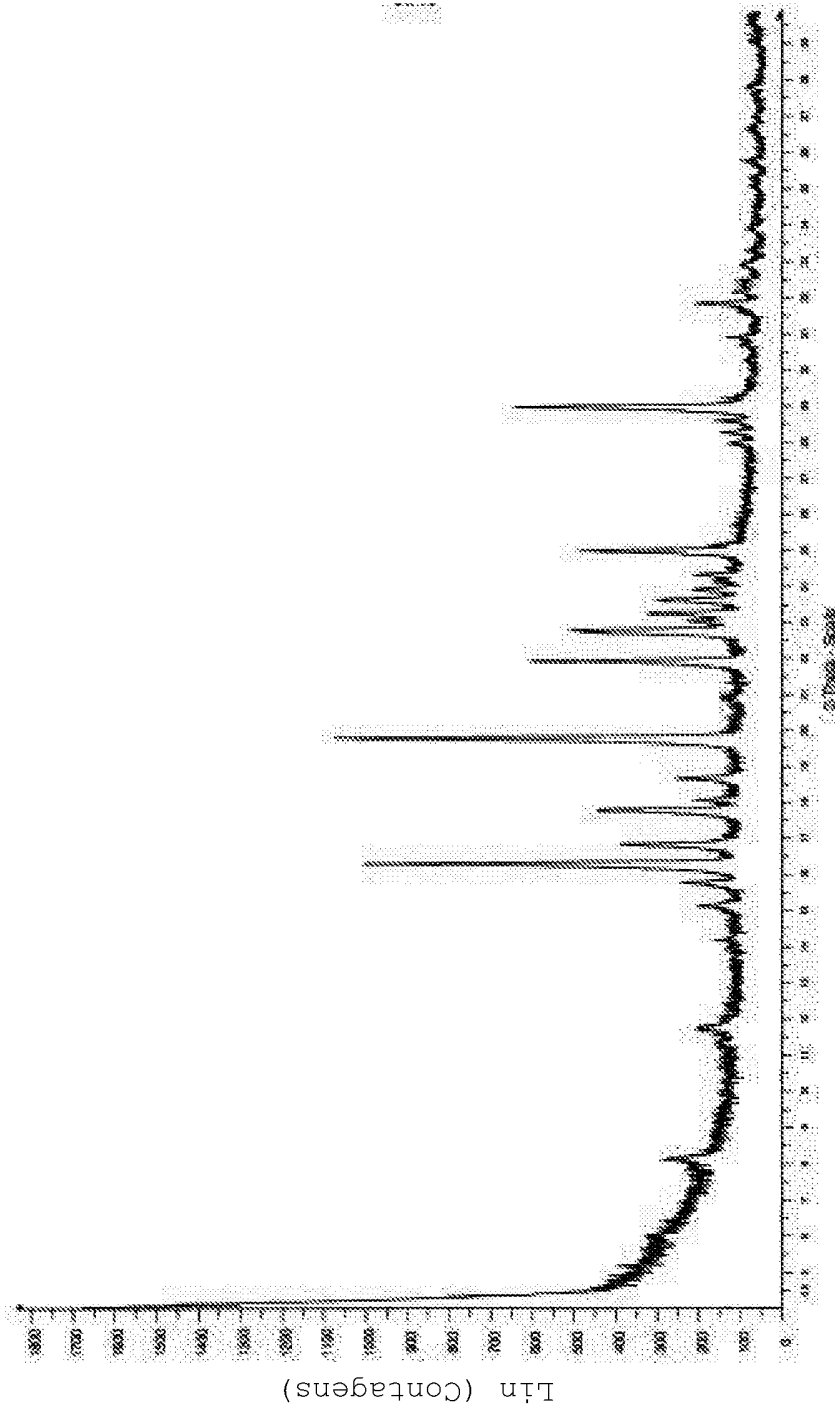
Escala 2θ

Figura 17



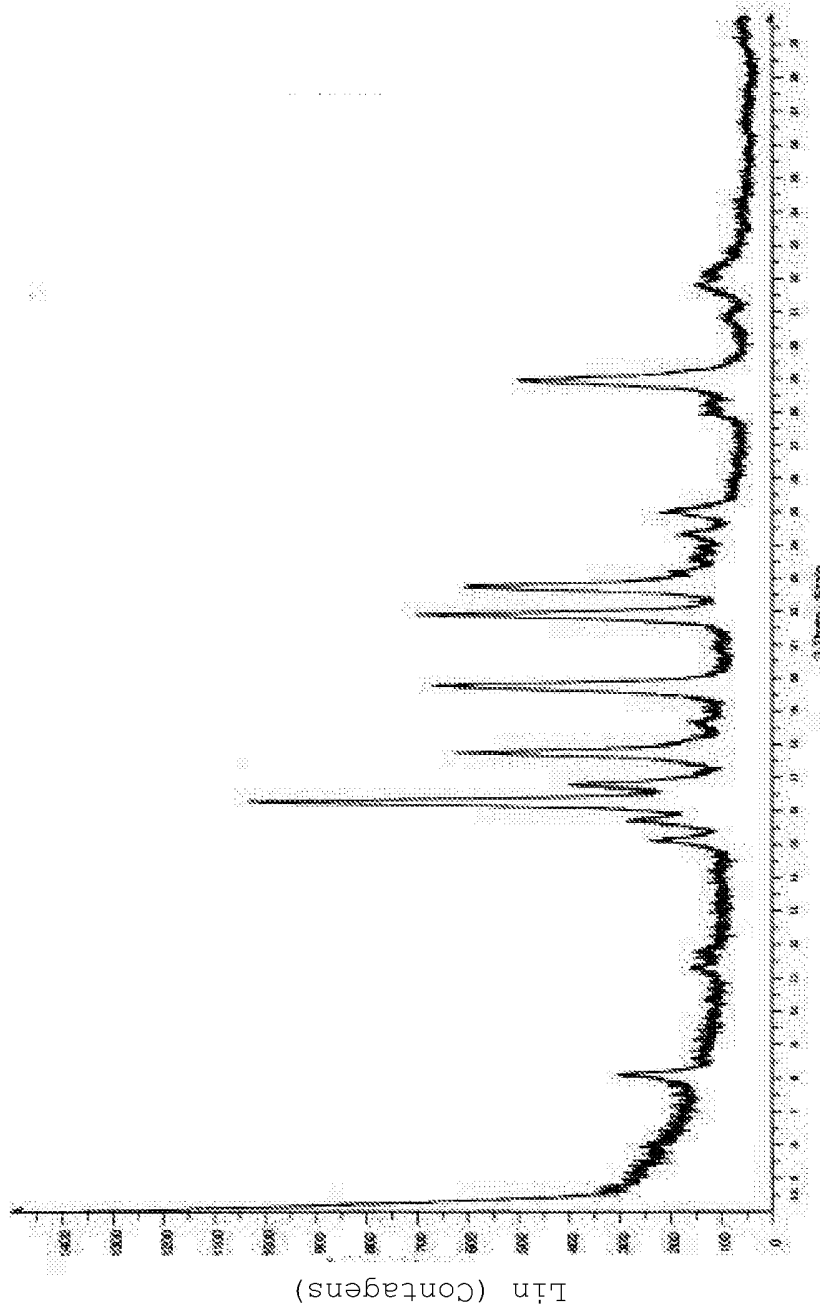
Escala 2θ

Figura 18



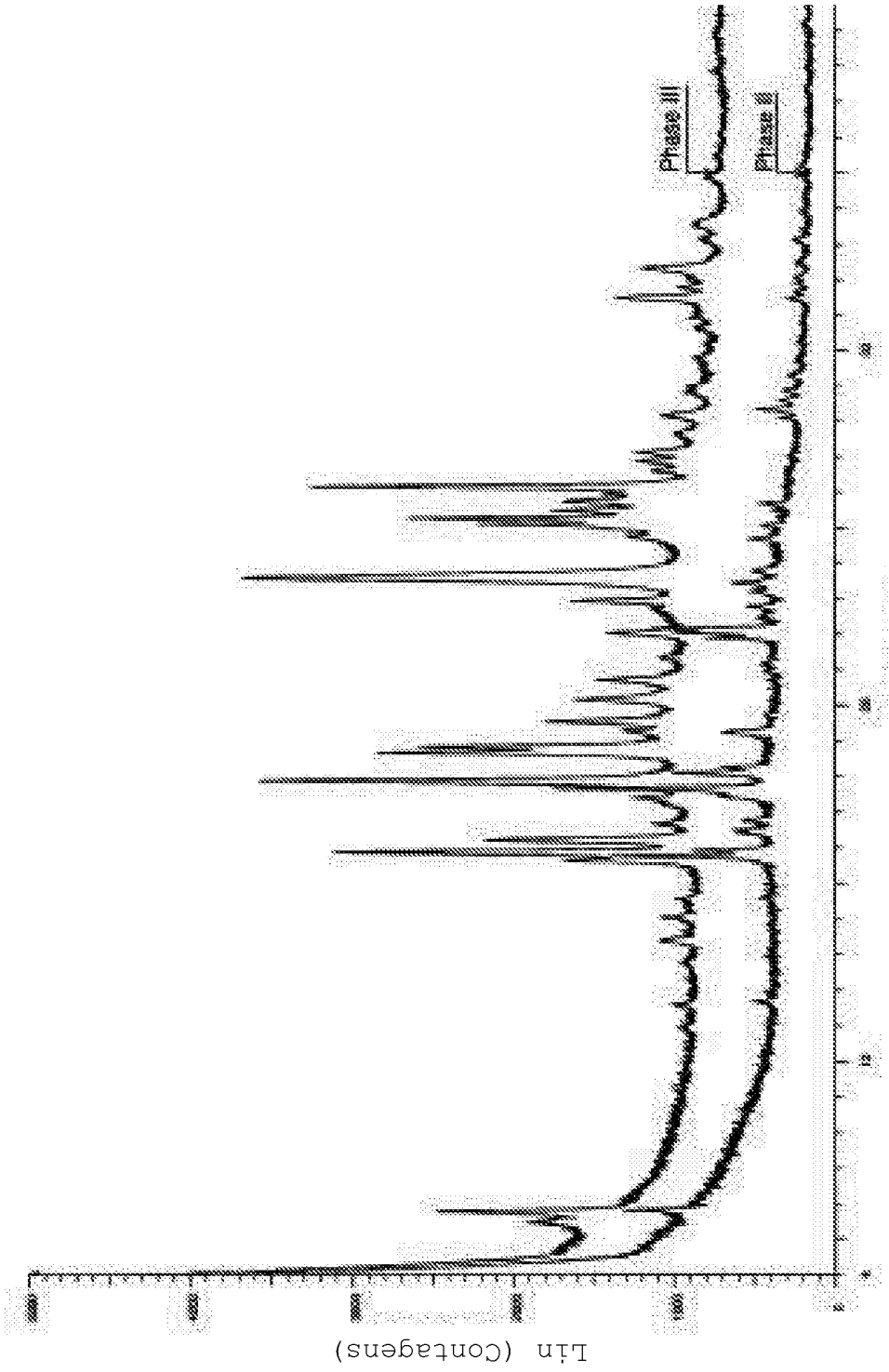
Escala 2θ

Figura 19



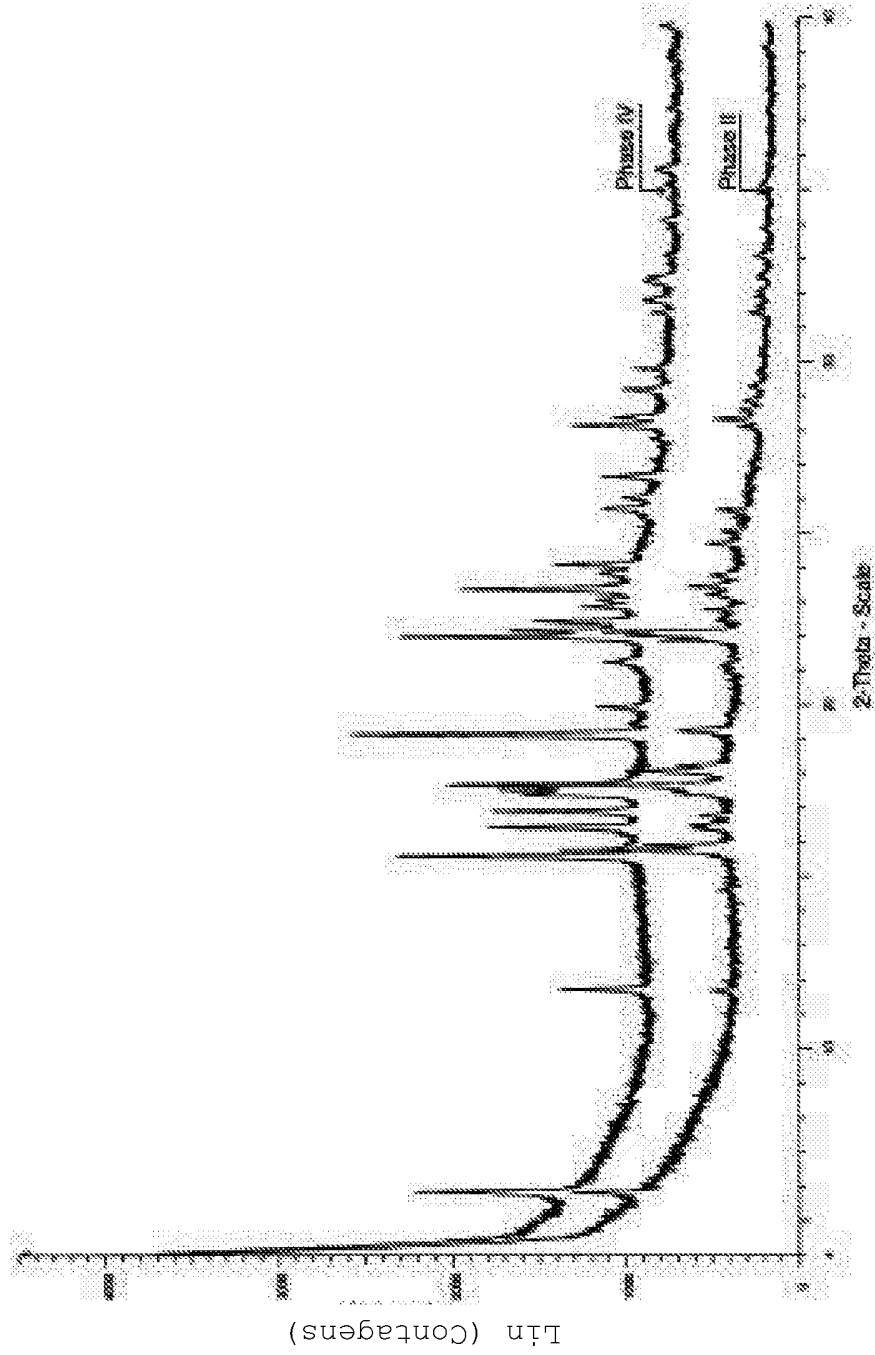
Escala 2θ

Figura 20



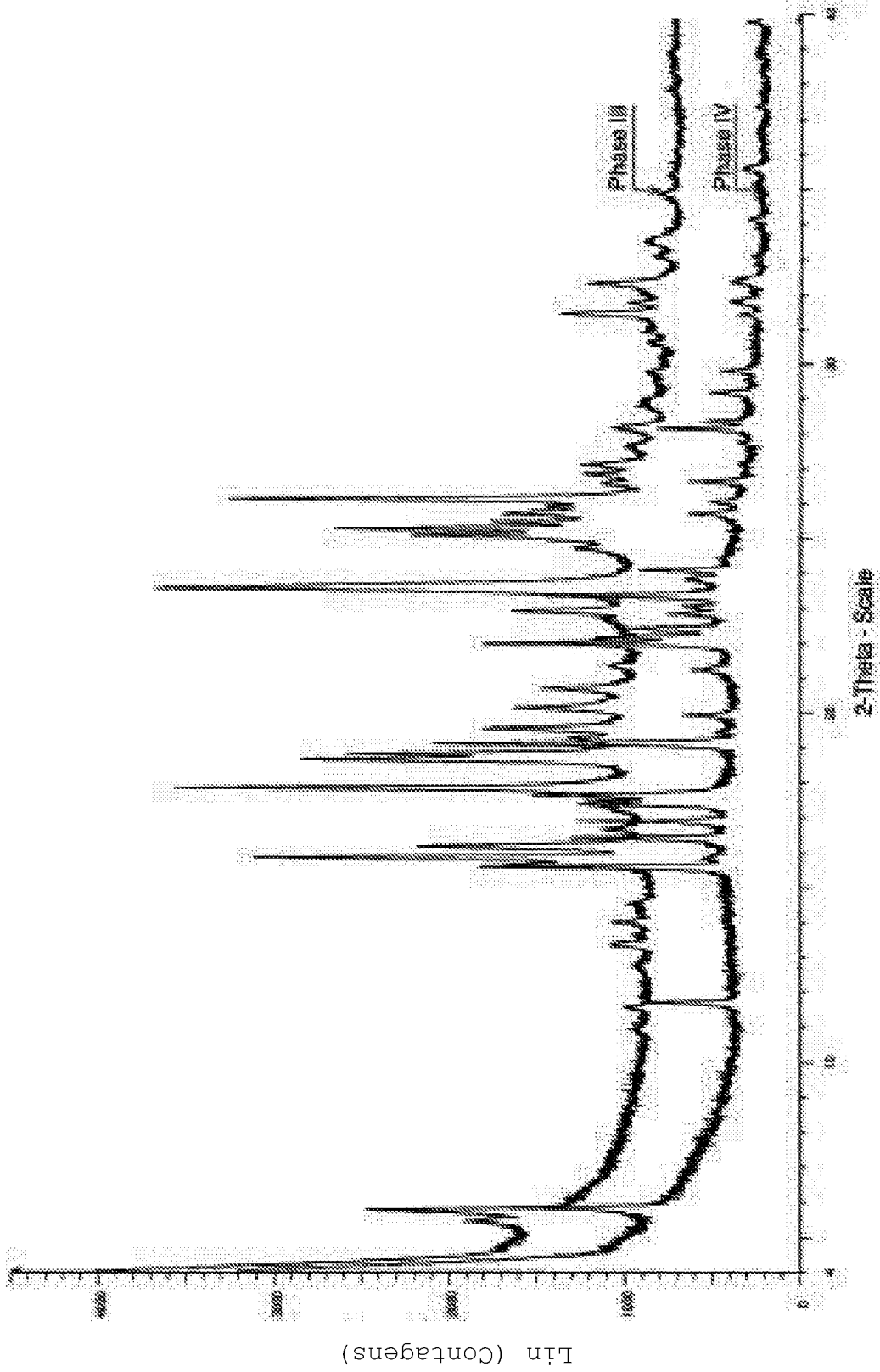
Escala 2θ

Figura 21



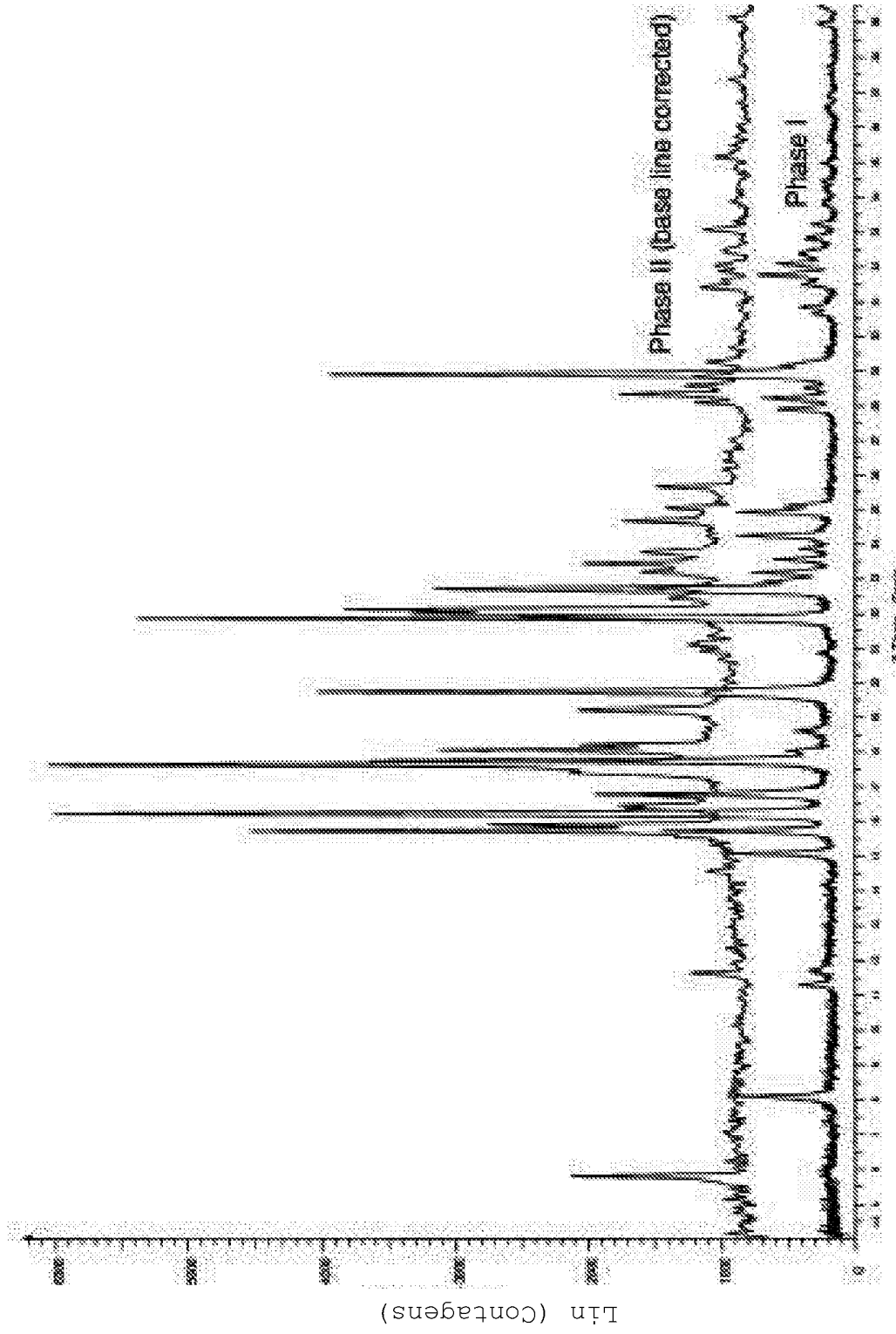
Escala 2θ

Figura 22



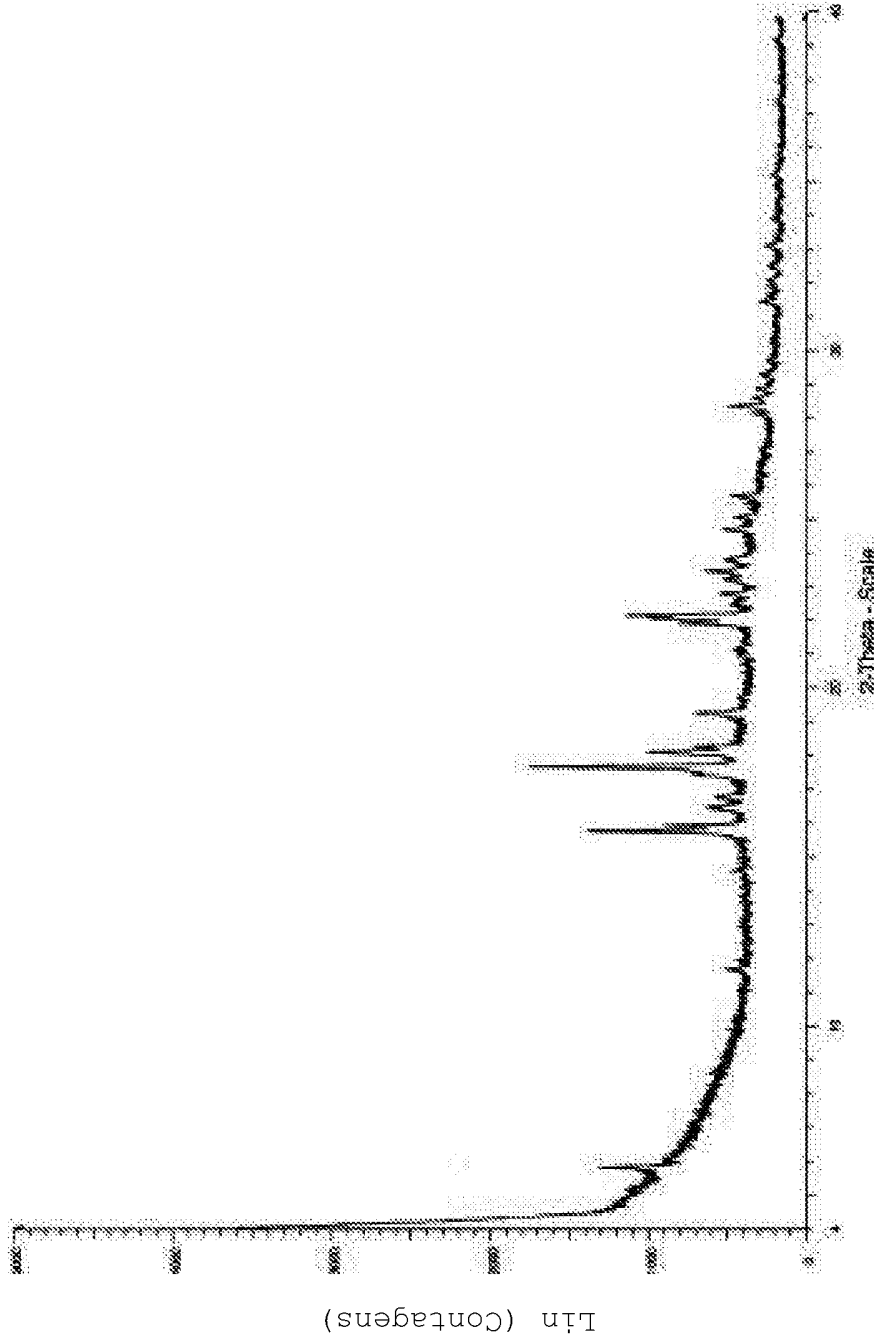
Escala 2θ

Figura 23



Escala 2 θ

Figura 24



Escala 2θ

Figura 25

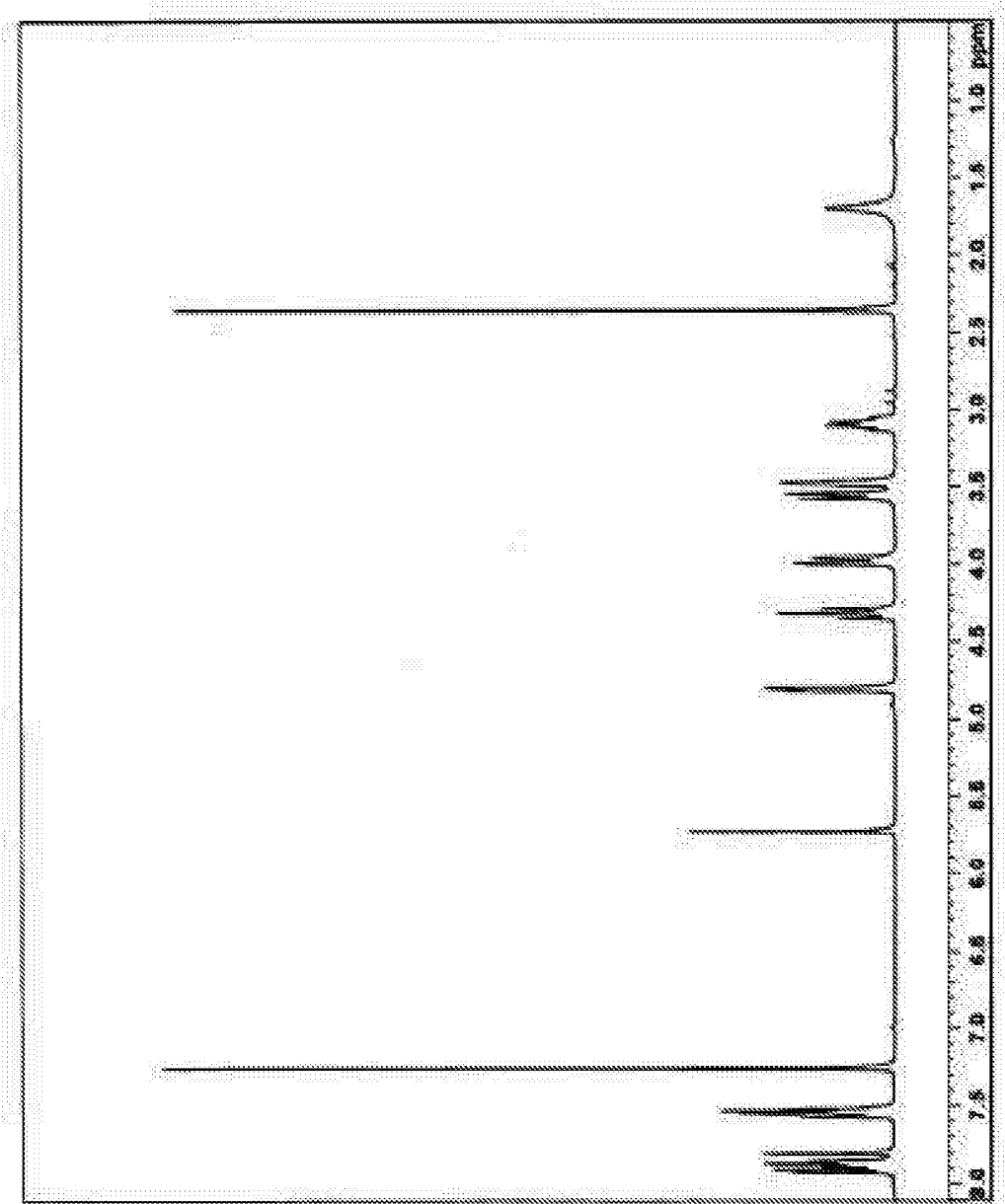


Figura 26

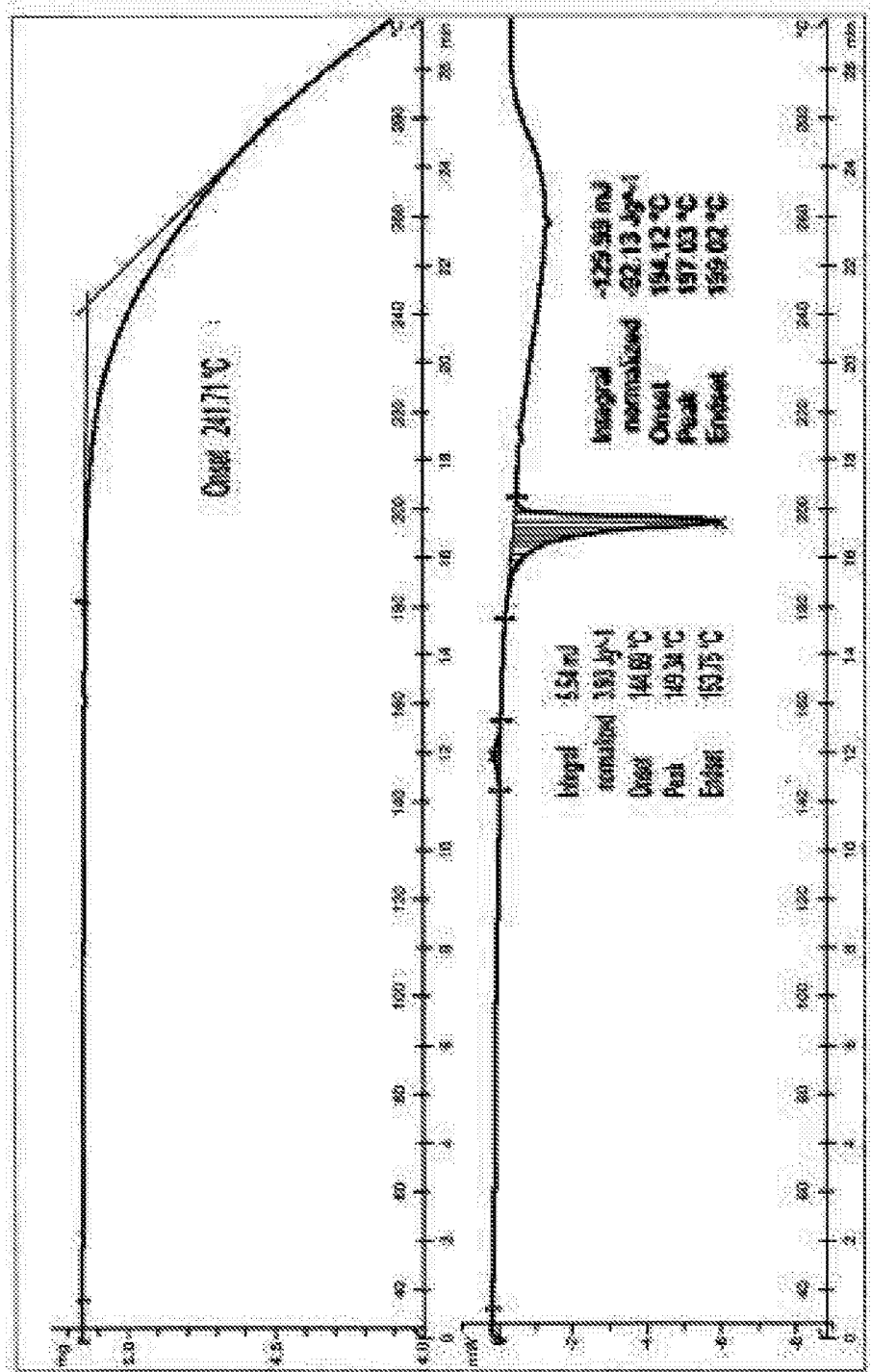
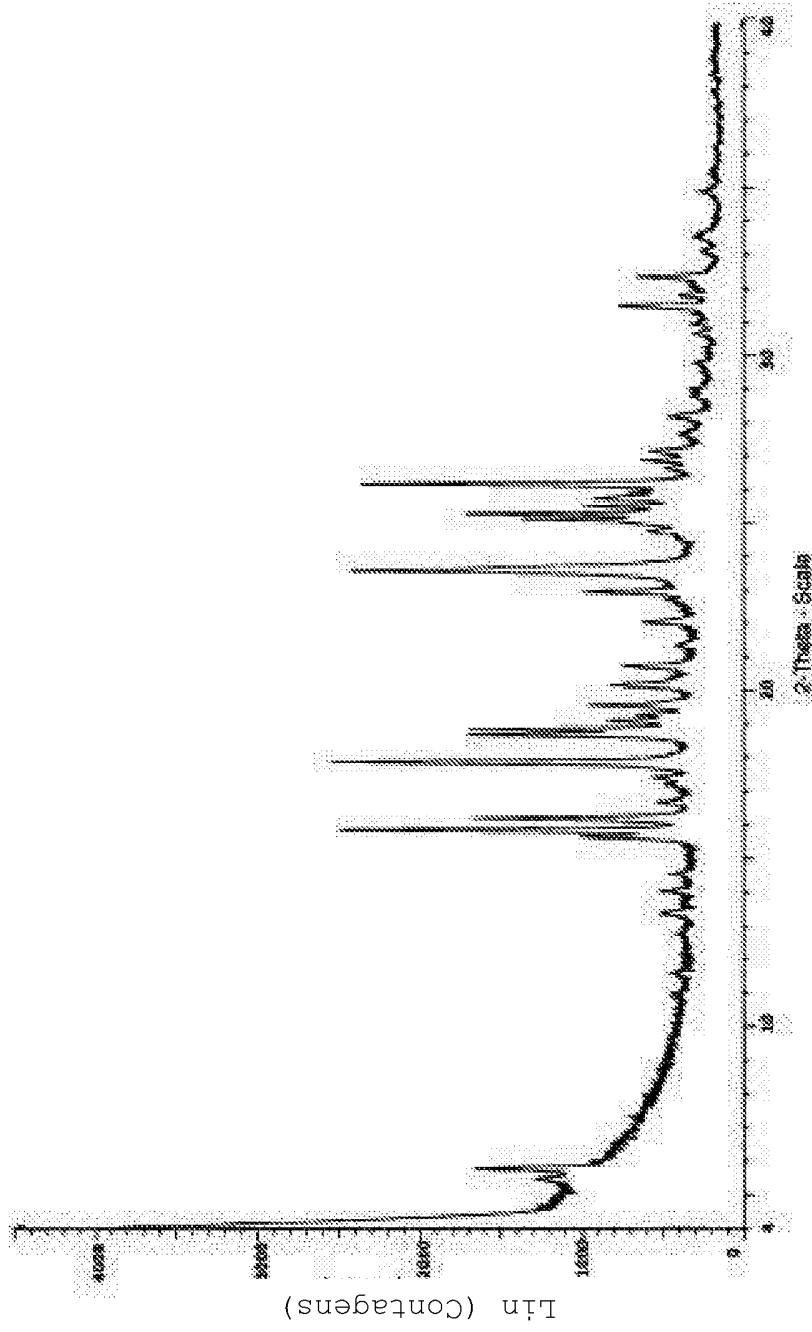
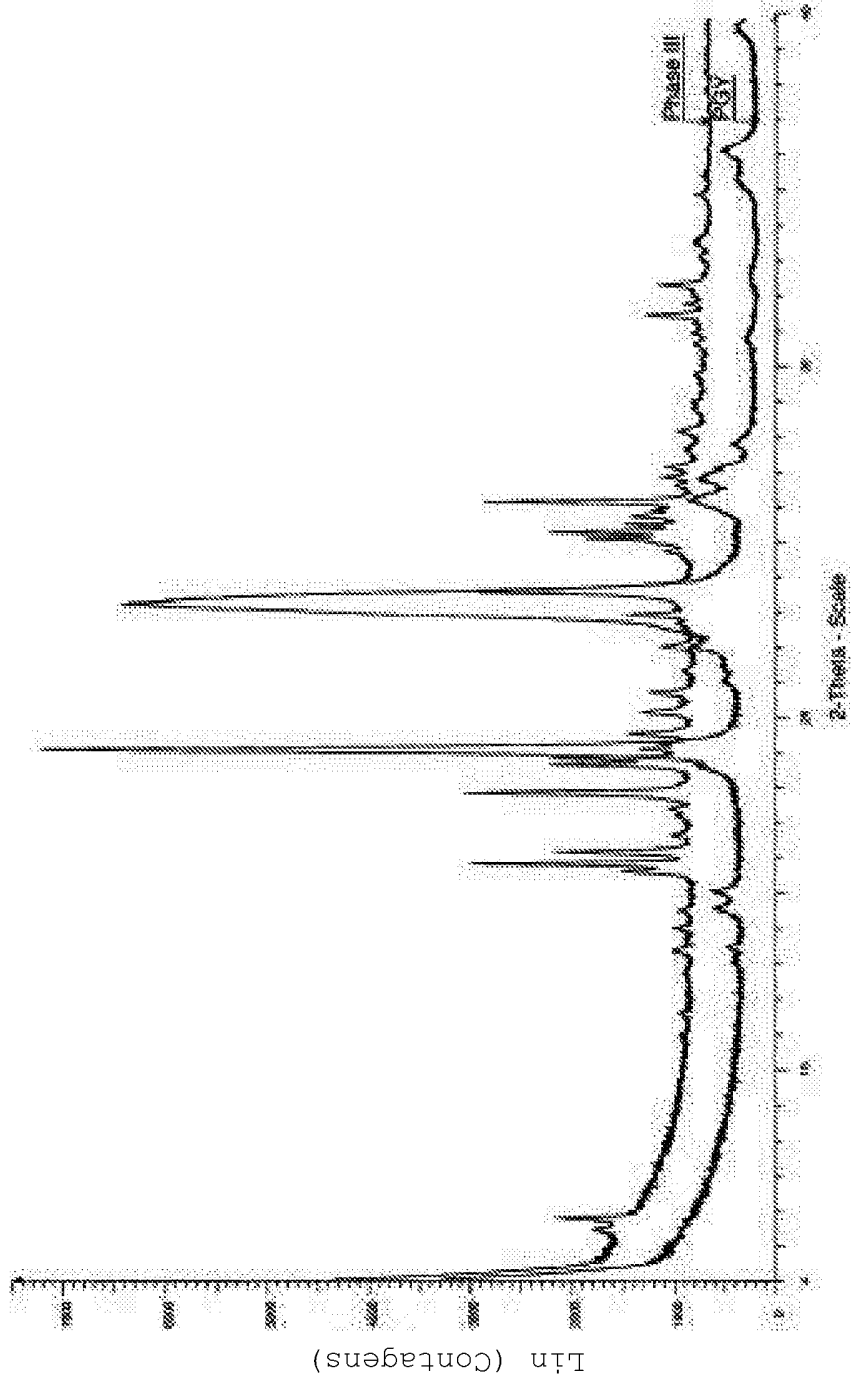


Figura 27



Escala 2θ

Figura 28



Escala 2θ

Figura 29

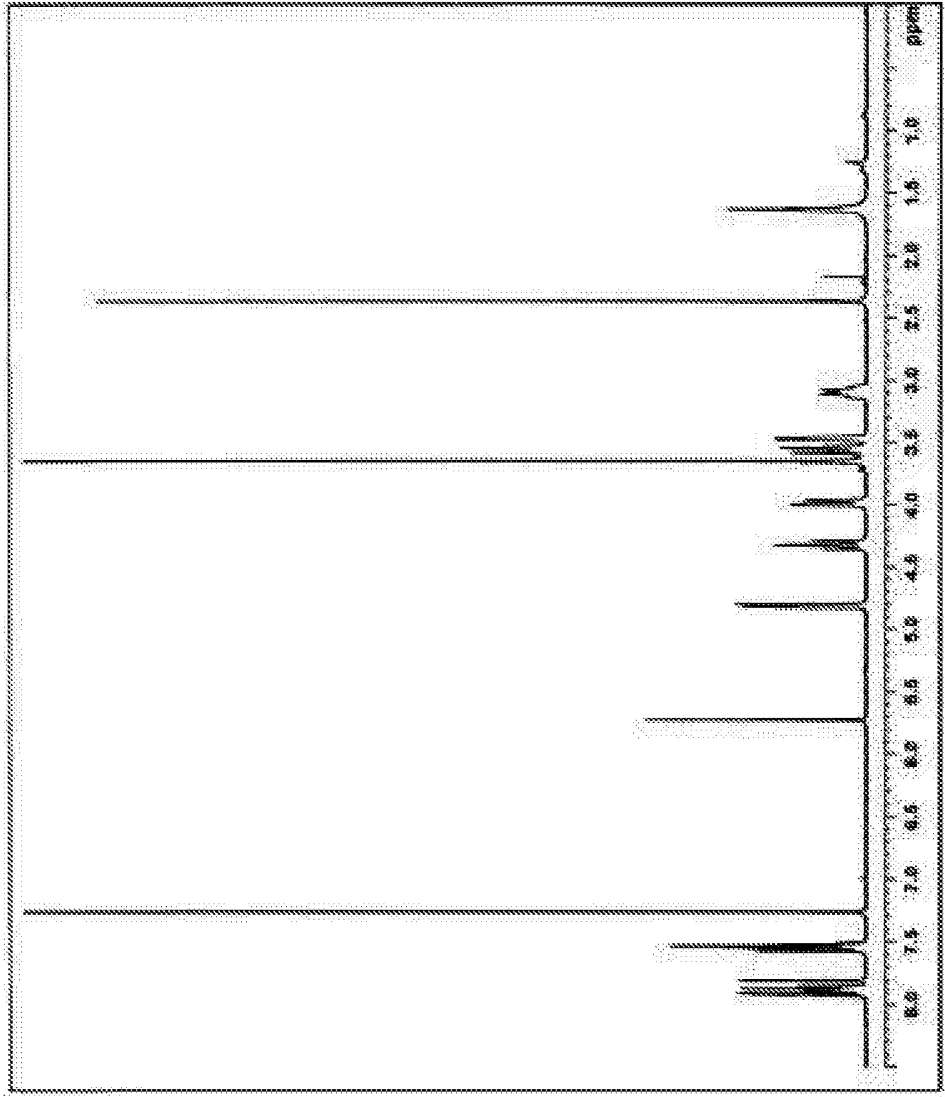


Figura 30

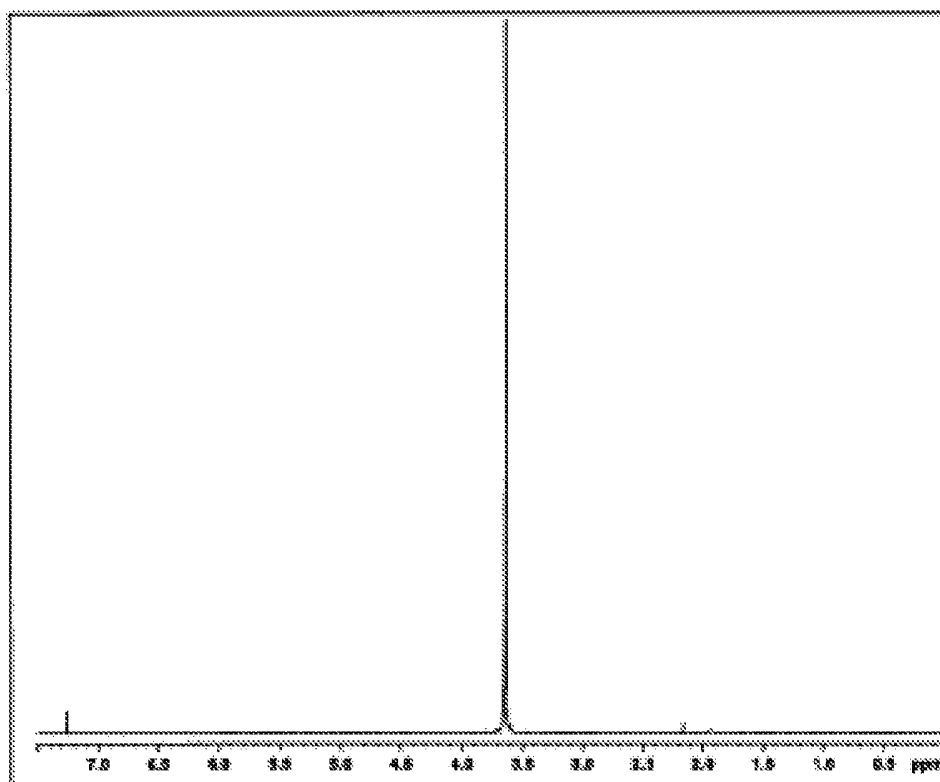


Figura 31

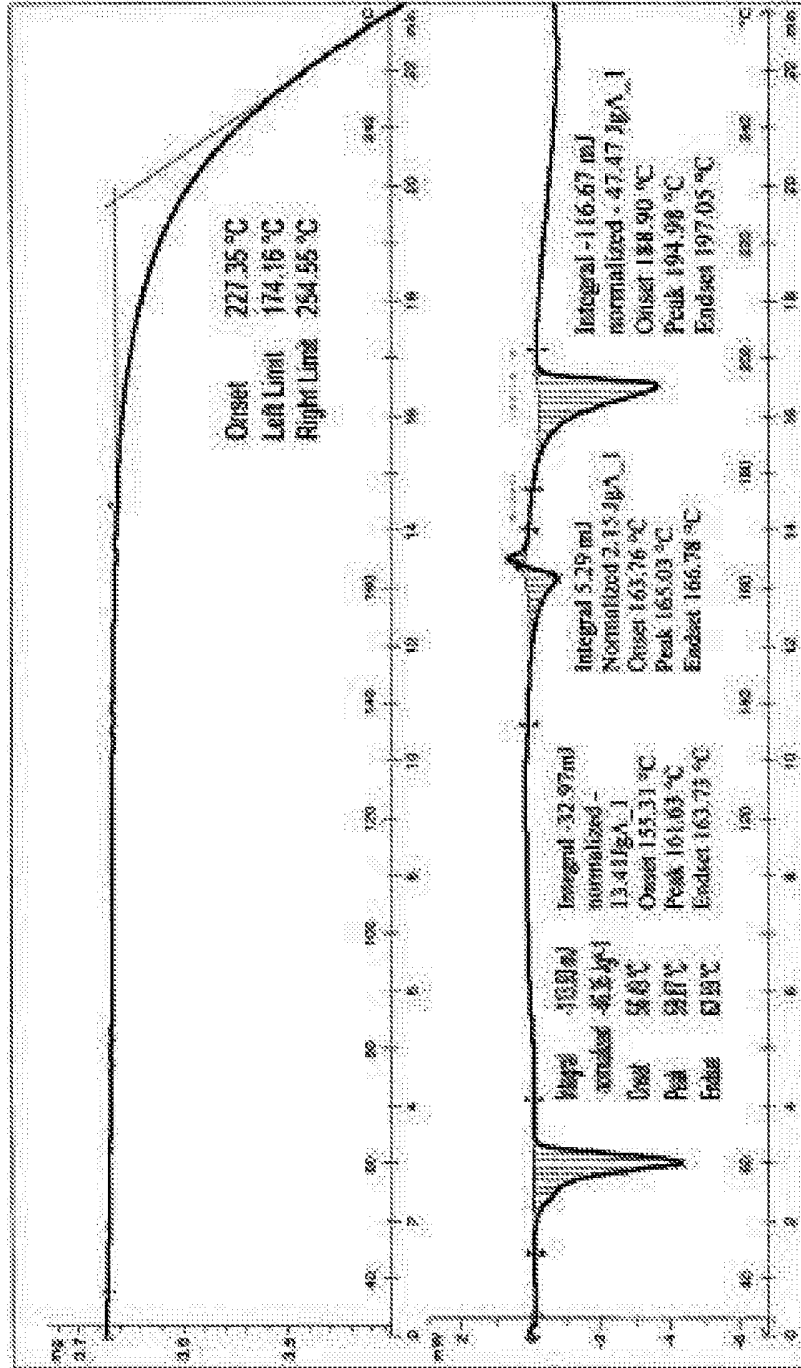


Figura 32

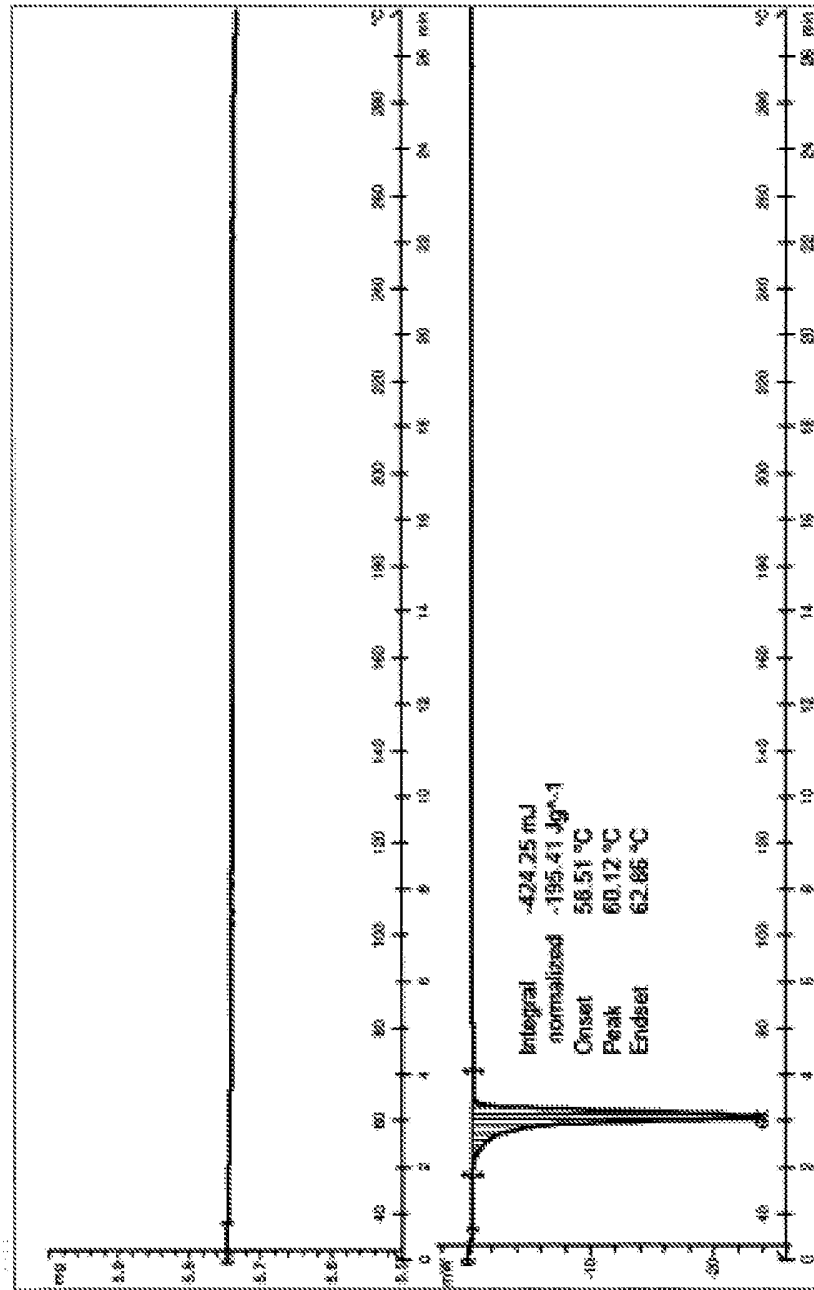


Figura 33

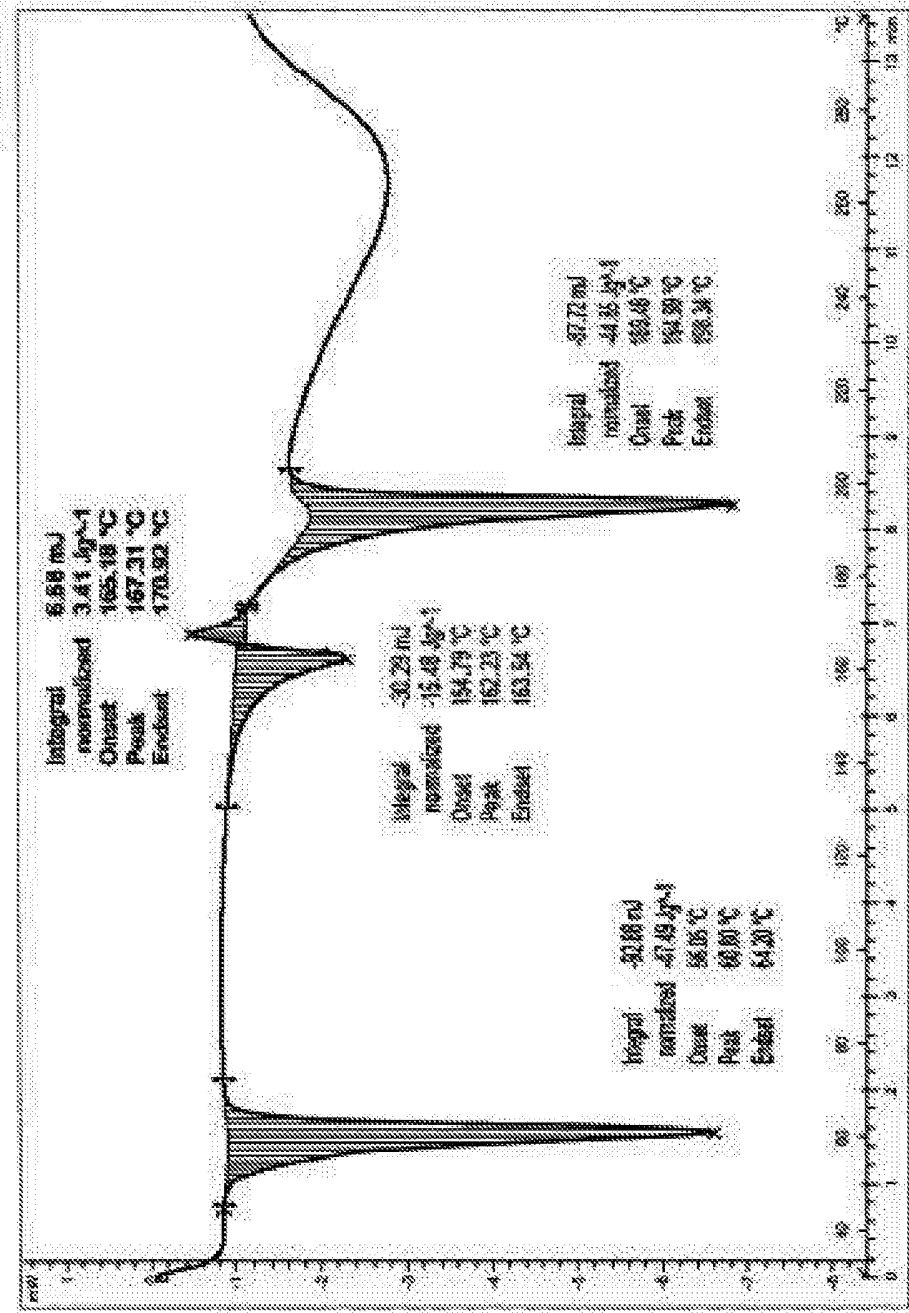


Figura 34

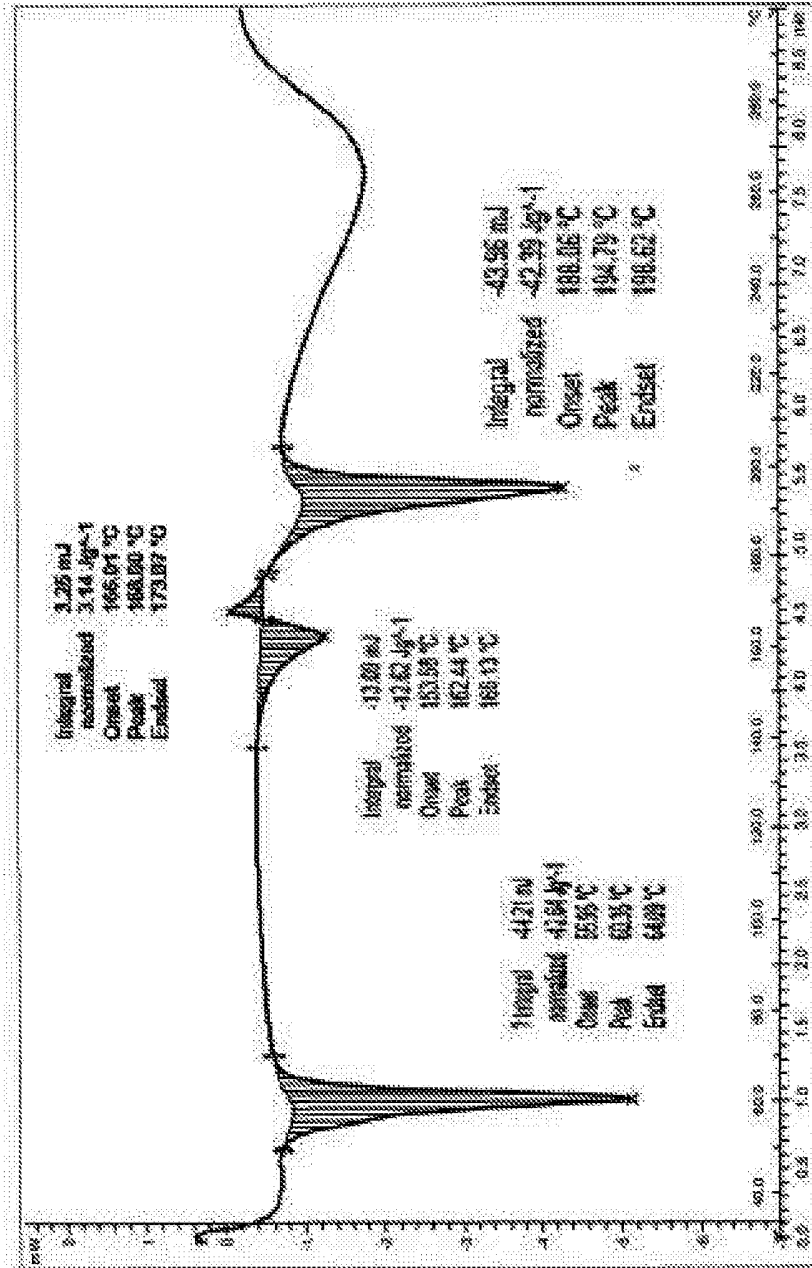
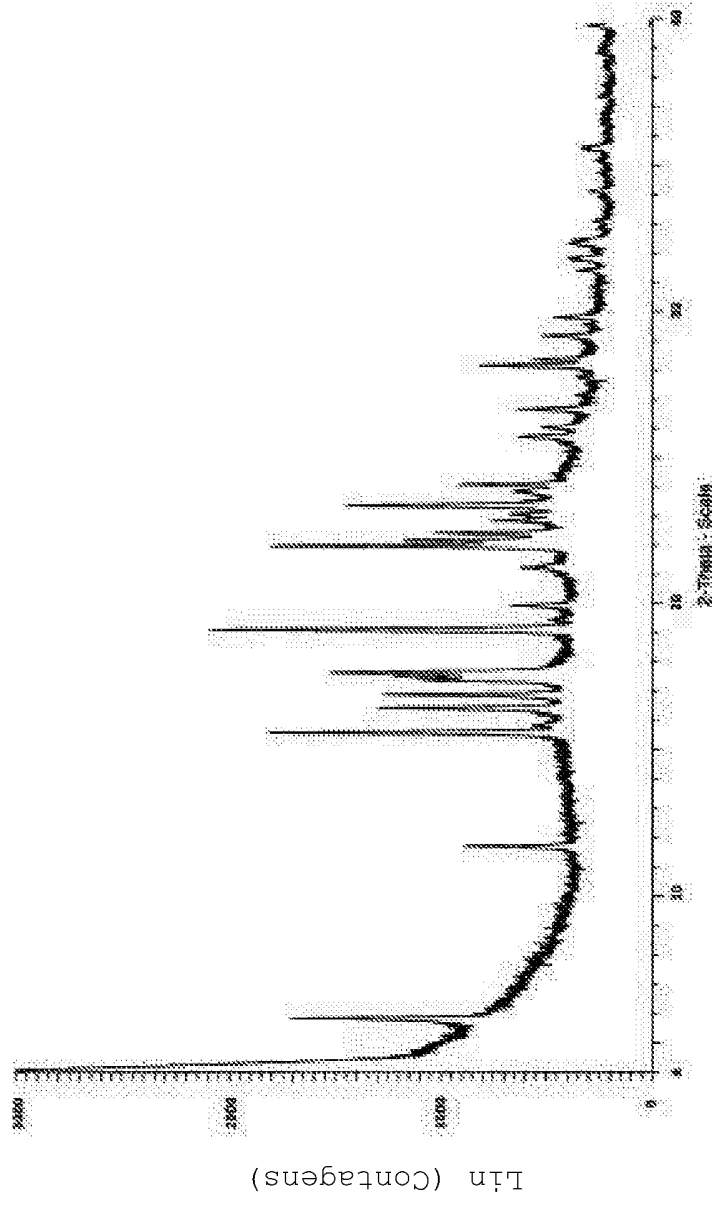


Figura 35



Escala 2θ

Figura 36

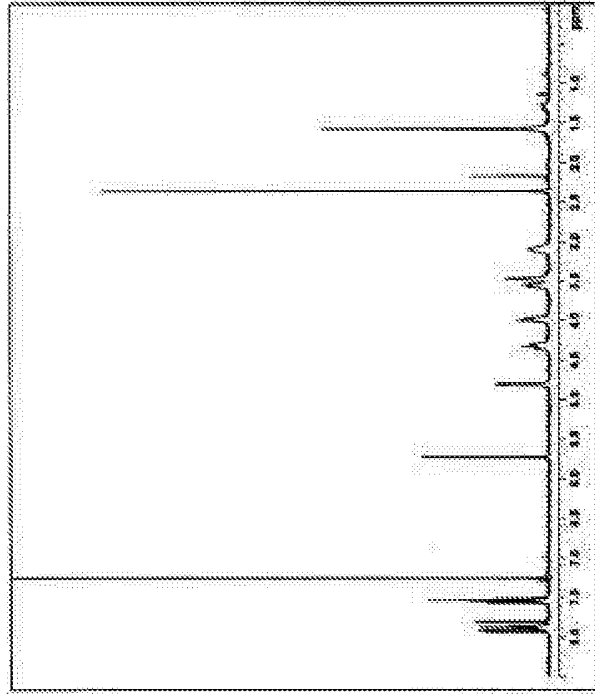


Figura 37

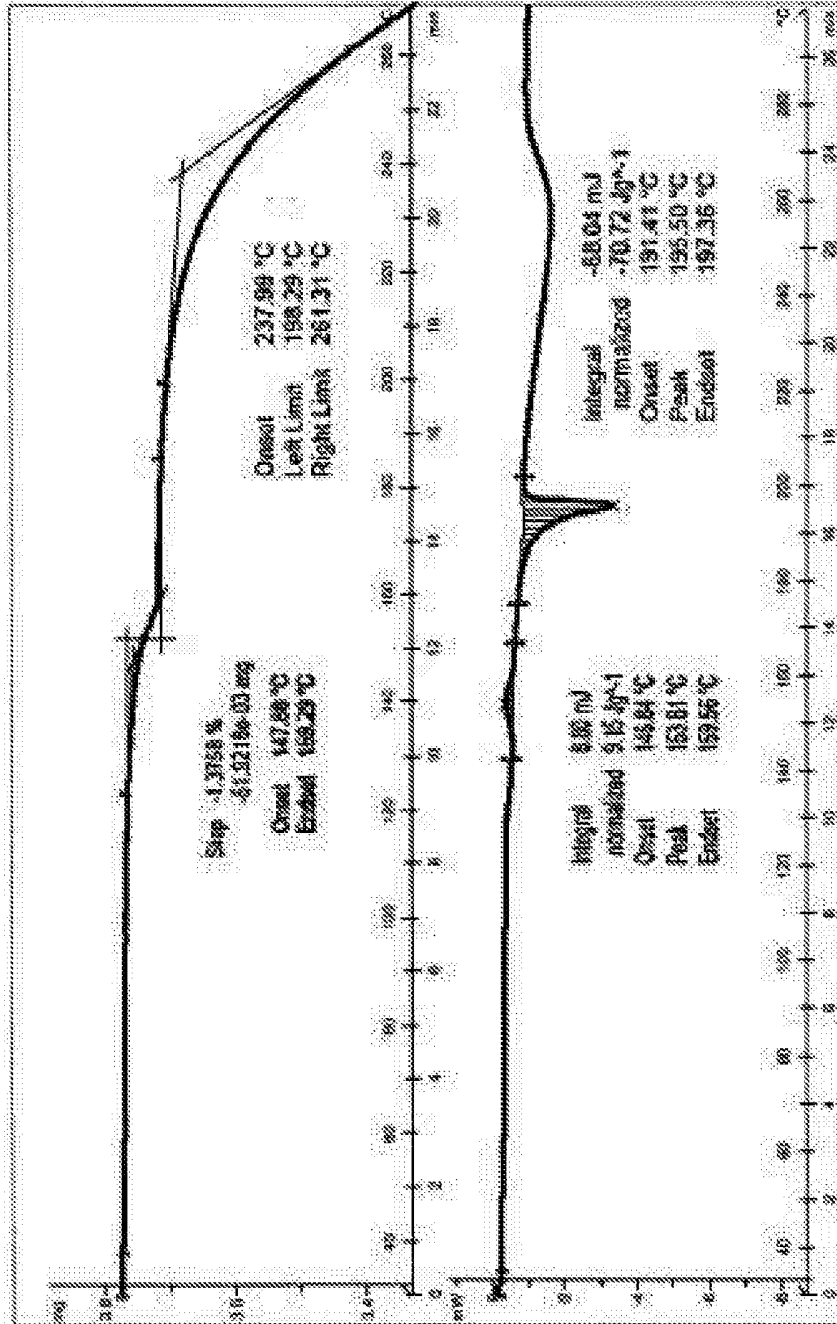
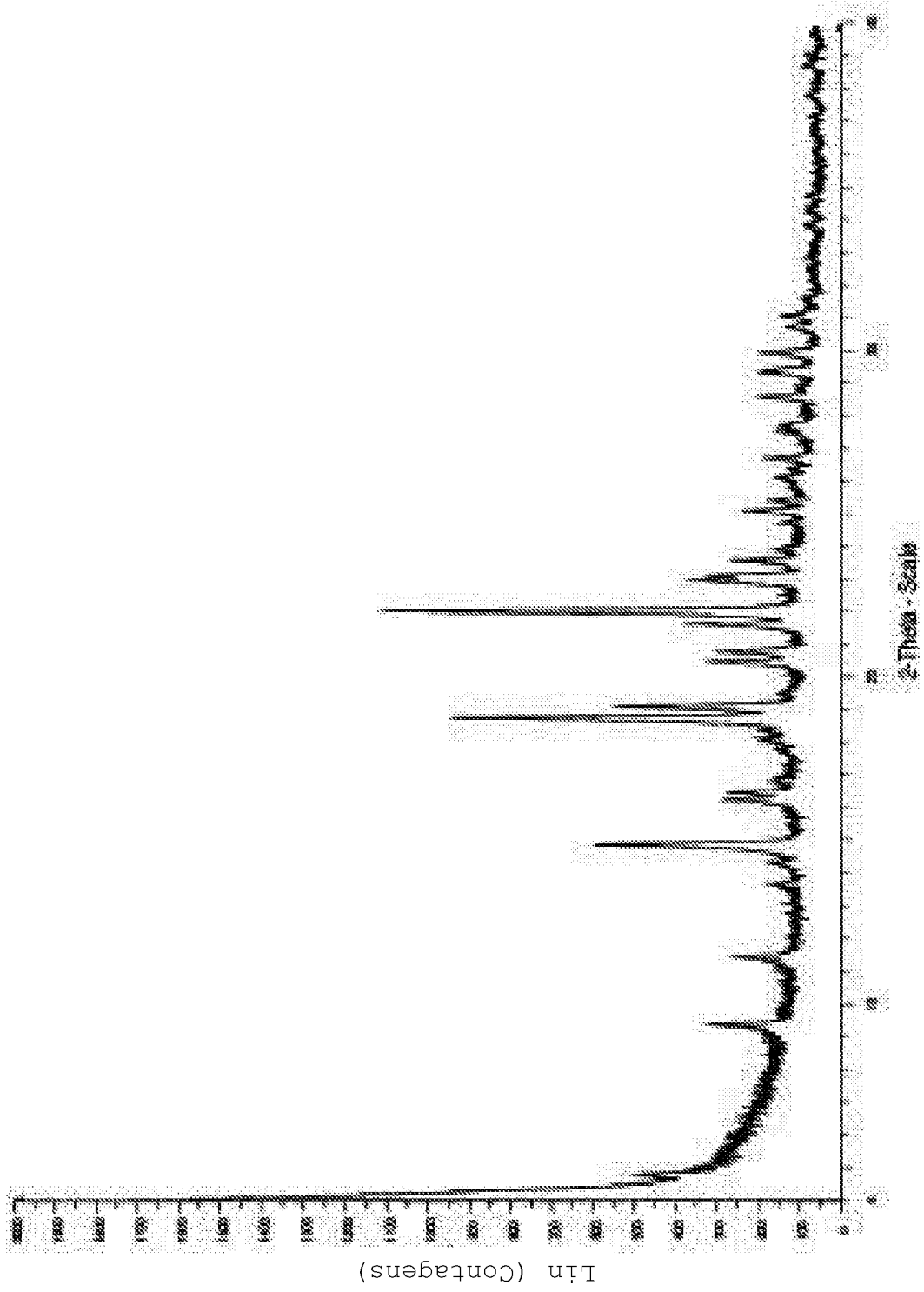


Figura 38



Escala 20

Figura 39

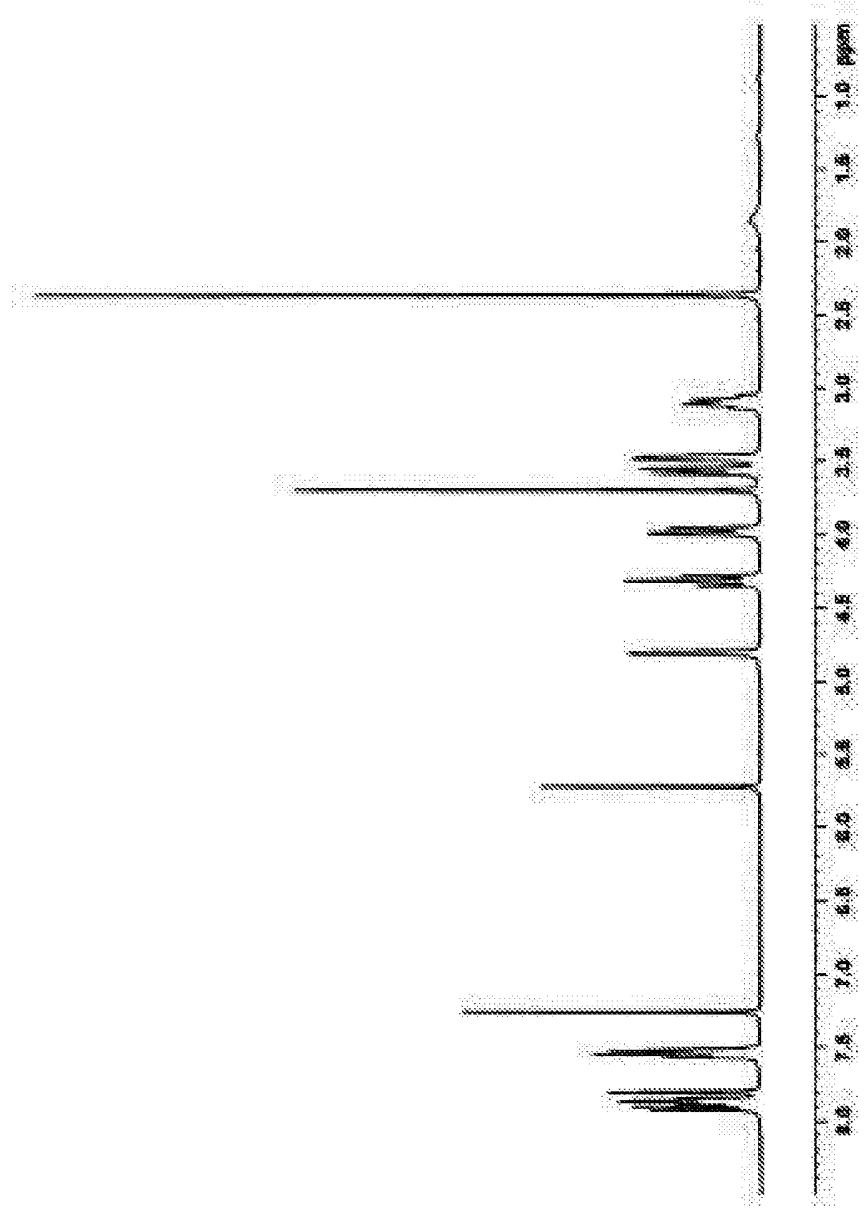


Figura 40

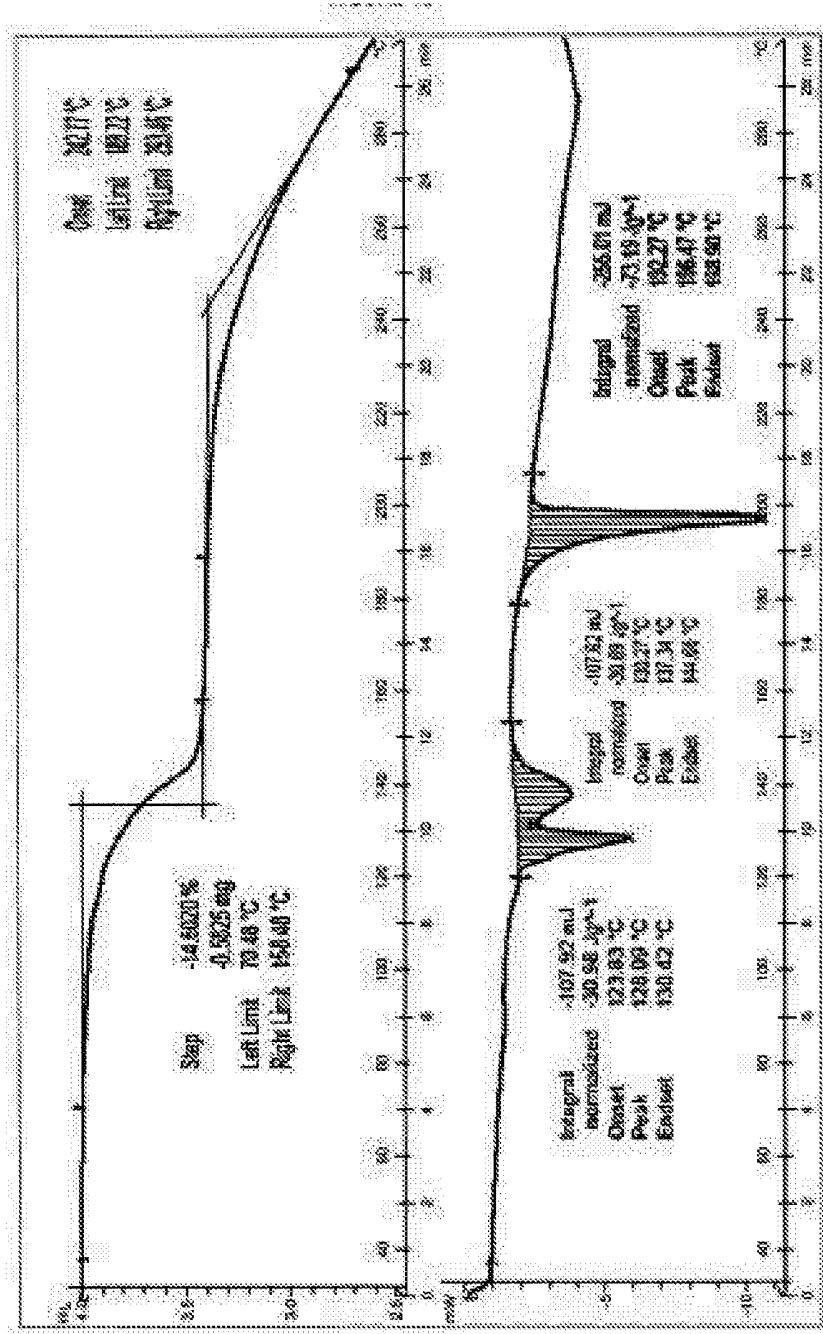
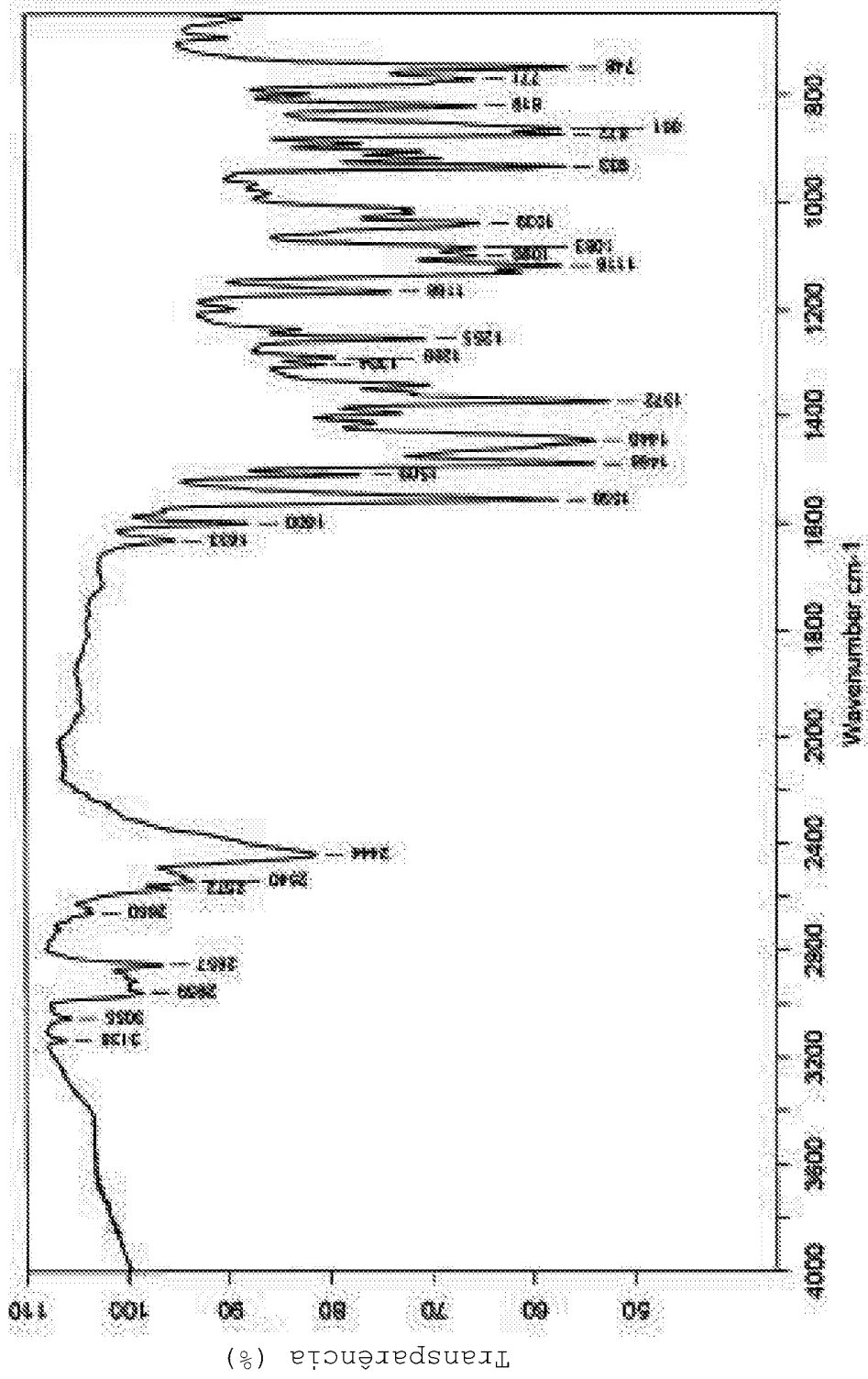
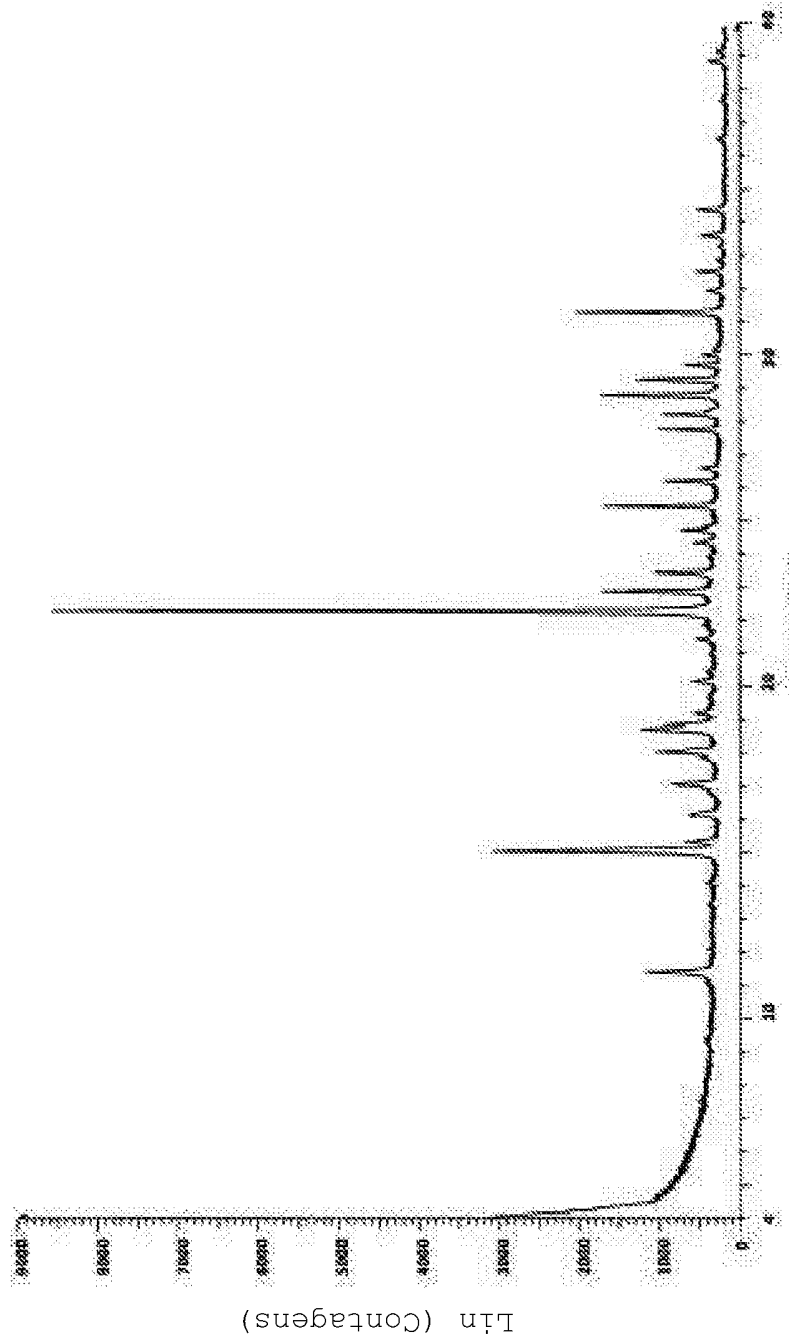


Figura 41



Número de onda cm-1

Figura 42



Escala 2θ

Figura 43

