

(11) Número de Publicação: **PT 1264821 E**

(51) Classificação Internacional:

C07C 237/04 (2007.10) **C07C 231/24** (2007.10)

A61K 31/167 (2007.10) **A61P 35/00** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2001.03.14**

(30) Prioridade(s): **2000.03.17 JP 2000076887**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.12.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.05.14**
157/2008

(73) Titular(es):

AJINOMOTO CO. INC.

15-1, KYOBASHI 1-CHOME, CHUO-KU TOKYO
104-8315

JP

(72) Inventor(es):

SHINICHIRO TAKAHASHI

YOKO SUGAWARA

HIROYUKI MATSUEDA

JP

JP

JP

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA

PT

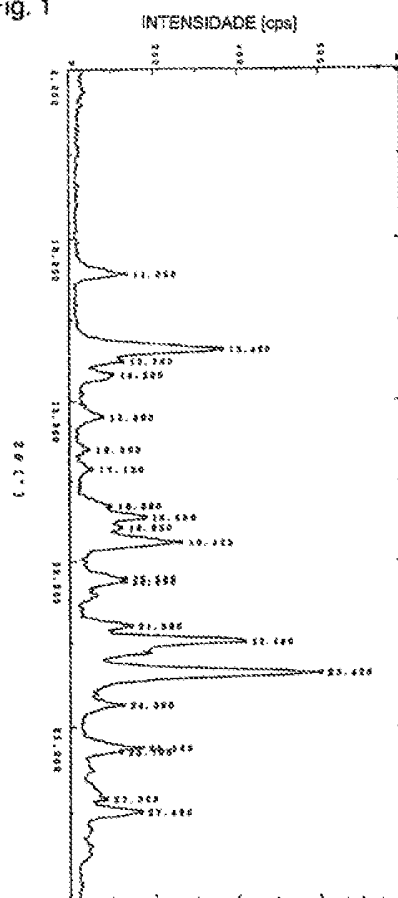
(54) Epígrafe: **NOVOS CRISTAIS DE DERIVADO DE ESTILBENO E PROCESSO PARA A SUA PRODUÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO**"Novos cristais de derivado de estilbeno e processo para a sua produção"**

É proporcionado um cristal do Tipo IV de cloridrato de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida, que pode ser produzido num passo de cristalização utilizando um solvente contendo água a 2% em peso no máximo, e que possui um padrão de difracção de raios X em pó com picos contendo pelo menos os a $13,4^\circ$, $18,7^\circ$, $19,4^\circ$ e $22,5^\circ$ (2θ). Este composto é útil como um ingrediente eficaz para um agente carcinostático. De acordo com o presente invento, é obtido um cristal que possui excelentes propriedades desejáveis do ponto de vista da produção de produtos medicinais, i.e. adsorção de água muitíssimo menor e estabilidade à água extremamente elevada. Também é proporcionado um processo para produção do seu cristal do Tipo IV e um método para utilização do cristal.

Fig. 1



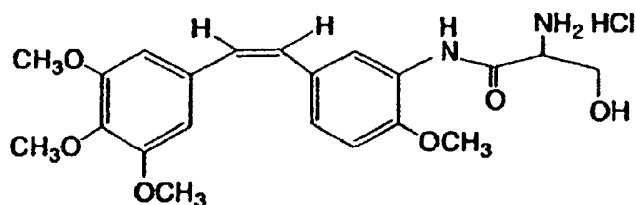
DESCRIÇÃO

"Novos cristais de derivado de estilbeno e processo para a sua produção"

O presente invento refere-se a um novo cristal de derivado de estilbeno. Mais especificamente, o invento refere-se a um cristal do Tipo IV de cloridrato de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida, que é como um ingrediente eficaz de um agente carcinostático (agente anti-cancro), e a um processo para a sua produção.

Os derivados de estilbeno de uma estrutura específica apresentam uma actividade (acção) anti-cancro, e são compostos úteis como ingredientes eficazes de agentes carcinostáticos (ver Publicação de Patente Japonesa Kokai JP-A-8-301831, Publicação Internacional WO 99/51246, e similares).

Tendo em conta que o cloridrato de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida representado pela seguinte Fórmula de estrutura (estrutural) (1):



(1)

é particularmente excelente como um componente (ingrediente) eficaz para o desenvolvimento de um agente farmacêutico entre um grande número de derivados de estilbeno com uma acção carcinostática, os presentes inventores levaram a cabo investigações a respeito da sua cristalização. Os inventores constataram que o cristal do composto tal como recuperado por um processo geral (daqui em diante, o tipo de cristal recuperado pelo processo geral é referido como do "Tipo I" e o cristal deste tipo é referido como "cristal do Tipo I") adsorve água (vapor de água) de modo grosseiramente (aproximadamente) proporcional à pressão de vapor de água (humidade relativa) para adsorver água dependendo da humidade

circundante. Além disso, os inventores verificaram que a quantidade de água adsorvida é razoavelmente grande. Um tal cristal instável na presença de água não é preferido para a preparação de fármacos. Para a produção de fármacos e suas formas de dosagem (preparações farmacêuticas), é preferível um cristal estável com menor (muito pouca) adsorção de água e menor (muito pouca) adsorção de água (vapor de água) até uma humidade relativa de cerca de 80%.

A cristalização do composto de fórmula (1), utilizando um solvente misto de etanol e acetato de etilo, é descrita em Ohsumi, K. *et al.*, *Anti-Cancer Drug Design*, 1999, vol. 14, N.º 6, pp. 539-548.

É um objectivo do presente invento proporcionar um cristal do derivado de estilbeno representado pela fórmula estrutural (1), que esteja a um nível de adsorção de água (vapor de água) tão extremamente baixo quanto o descrito anteriormente, nomeadamente um cristal estável à água (humidade), um processo para a produção do cristal e ainda uma sua utilização.

Para ultrapassar os problemas anteriormente descritos e atingir o objectivo do presente invento, os inventores realizaram investigações sobre cristais de cloridrato de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida tal como representada pela fórmula estrutural (1) anteriormente descrita, para encontrar um seu novo cristal estável à água (humidade) (daqui em diante, o cristal é referido como "cristal do Tipo IV"), que é diferente do tipo de cristal (Tipo I) obtido pelo processo geral. Como é mostrado especificamente no padrão de difracção de raios X em pó, o cristal do Tipo IV obtido de acordo com o presente invento é um novo cristal aparentemente diferente do tipo de cristal obtido pelo processo geral. Os presentes inventores verificaram que o novo cristal é tão estável à água (humidade) que o cristal adsorve muito menos água (vapor de água) até cerca de uma humidade relativa de 80% e que um teor vestigiário de água num solvente utilizado para a sua formação do cristal (cristalização) é um factor determinante desse tipo de cristal. Com base nestas diversas constatações, o presente invento foi conseguido.

Isto é, o presente invento refere-se a um novo cristal, mais especificamente, o cristal de Tipo IV de cloridrato de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida representado pela fórmula estrutural (1), que é um novo cristal (cristal do Tipo IV) diferente do cristal recuperado (obtido) pelo processo geral, como mostrado no padrão de difracção de raios X em pó e que possui picos a $11,1^\circ$, $13,4^\circ$, $14,2^\circ$, $18,7^\circ$, $19,4^\circ$, $22,5^\circ$ e $23,4^\circ$ (2θ) no padrão de difracção de raios X em pó. Além disso, noutros aspectos, o presente invento refere-se a um agente carcinostático que compreende o cristal do Tipo IV, e a um processo para produção do cristal.

Mais especificamente, o presente invento engloba os seguintes aspectos.

[1] Um cristal do presente invento anteriormente descrito, possuindo picos no padrão de difracção de raios X em pó que contêm os a $11,1^\circ$, $13,4^\circ$, $14,2^\circ$, $18,7^\circ$, $19,4^\circ$, $22,5^\circ$ e $23,4^\circ$ (2θ).

O cristal do presente invento pode adsorver água (vapor de água) a um nível inferior a 20 ml/g (preferivelmente, inferior a 15 ml/g ou próximo) a uma humidade relativa de 80%, numa isoterma de adsorção de água (vapor de água) preparada (linha isotérmica) (ver Mitsuiki *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, vol. 46, N.º 9, pp. 3528-3534, 1998).

Aqui, o nível de adsorção de água (vapor de água) representa o volume de vapor de água que ocupa um cristal de um grama [ml/g] a 0°C e uma pressão atmosférica.

Além disso, preferivelmente, os níveis de adsorção de água (vapor de água) a humidades relativas de 40, 60 e 80% são inferiores a cerca de 8 ml/g (mais preferivelmente, inferiores a cerca de 6 ml/g), inferiores a cerca de 16 ml/g (mais preferivelmente, inferiores a cerca de 9 ml/g) e inferiores a cerca de 20 ml/g (mais preferivelmente, inferiores a cerca de 15 ml/g), respectivamente.

As isotérmicas de adsorção de água (vapor de água) tanto em processos de adsorção como de dessorção (níveis de

adsorção de vapor de água medidos pelo método de medição de água (teor de humidade) quando a humidade aumenta e diminui até à secura) são mostradas nas Figs. 3 e 4. Preferivelmente, um nível inferior dos dois níveis resultantes satisfaz a anterior gama numérica.

O cristal do presente invento pode ser cristalizado utilizando um solvente, que pode ser um solvente misto, contendo água a 2% em peso no máximo, preferivelmente um solvente misto de metanol-acetato de isopropilo sem conter substancialmente água.

[2] Um agente carcinostático (agente anti-cancro) tal como uma forma de dosagem oral ou uma forma de dosagem parentérica (injecções, etc.) contendo a cristal de Tipo IV descrito anteriormente ou sendo produzido utilizando o cristal de Tipo IV descrito anteriormente (que pode conter portador(es) utilizado(s) no processo para produzir uma forma de dosagem (preparação farmacêutica)).

Assim, os cristais do Tipo IV podem ser utilizados como um agente carcinostático, por exemplo no tratamento terapêutico, alívio (melhoria), prevenção de desenvolvimento, profilaxia (prevenção), etc., de cancro, que compreende a administração do cristal a um animal tal como um humano com necessidade do efeito carcinostático.

A propósito, dependendo dos sintomas e similares de um paciente ou similar, a dose do cristal neste caso pode ser determinada apropriadamente, com base no método para utilização de agentes carcinostáticos de rotina e métodos conhecidos para utilização dos agentes carcinostáticos. O portador para utilização na produção das suas formas de dosagem pode ser determinado apropriadamente com base em métodos farmacológicos de rotina.

[3] Um processo para produção de um cristal de cloridrato de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-vinil]fenil]-L-serinamida representada pela fórmula estrutural (1) anteriormente descrita contendo um passo de cristalização para tal, compreendendo o passo de cristalização com um solvente de cristalização contendo água a 2% em peso no

máximo (a 2% em peso ou menos) para a cristalização do seu cristal do Tipo IV.

Em relação ao teor de água do solvente de cristalização, pode ser utilizado um solvente contendo água a mais preferivelmente cerca de 1% em peso no máximo (aproximadamente 1% em peso ou menos), e ainda mais preferivelmente cerca de 0,5% em peso (cerca de 0,5% em peso ou menos), e muito preferivelmente um solvente com substancialmente nenhuma água. No caso de se utilizar uma mistura solvente (um solvente misto) de vários solventes como solvente de cristalização, o solvente de cristalização está preferivelmente a uma tão pequena quantidade de teor de água no total como anteriormente descrito. Em conformidade, no caso de ser utilizada uma combinação de bom solvente(s) e mau solvente(s) para reprecipitação, por exemplo, o sistema global de mistura de bom solvente(s) e mau solvente(s) a ser utilizado pode ser ajustado à pequena quantidade de teor de água anteriormente descrito. Aqui, uma combinação do bom solvente(s) e mau solvente(s) a ser usada para reprecipitação também está englobada no âmbito do termo "mistura de solventes" anteriormente descrita, de acordo com o processo do presente invento acima descrito.

[4] O processo para produzir o cristal (cristal do Tipo IV) anteriormente descrito, em que o referido solvente a ser utilizado no passo de cristalização é uma combinação (mistura de solventes; solvente misto) de bom solvente(s) e mau solvente(s) para o composto (1).

[5] O processo para produzir o cristal (cristal do Tipo IV) anteriormente descrito, em que o referido bom solvente(s) inclui pelo menos um composto seleccionado de álcoois, clorofórmio, acetona e acetonitrilo e o referido mau solvente(s) inclui pelo menos um composto seleccionado de éster de acetato éster de ácido acético), éteres, hidrocarbonetos saturados e hidrocarbonetos saturados cíclicos.

No processo para produzir o cristal (cristal do Tipo IV) anteriormente descrito, o passo de cristalização é preferivelmente via (através) um processo de reprecipitação.

Breve descrição das Figuras

[Fig. 1]

A Fig. 1 mostra um padrão de difracção de raios X em pó do novo cristal do Tipo IV do presente invento, obtido (recuperado) no Exemplo 1.

[Fig. 2]

A Fig. 2 mostra um padrão de difracção de raios X em pó do cristal (cristal do Tipo I) obtido pelo processo geral, que é obtido no Exemplo Comparativo 1.

Nas Figs. 1 e 2 anteriormente descritas, o eixo horizontal representa 2θ (graus) e o eixo vertical representa a intensidade (CPS).

[Fig. 3]

A Fig. 3 mostra uma isoterмия de adsorção de água (vapor de água) (linha isotérmica) do cristal do Tipo IV do presente invento, obtido no Exemplo 1.

[Fig. 4]

A Fig. 4 mostra uma isoterмия de adsorção de água (vapor de água) (linha isotérmica) do cristal (cristal do Tipo I) obtido pelo processo geral, que é obtido no Exemplo Comparativo 1.

Nas Figs. 3 e 4, o eixo vertical representa o nível de adsorção de água (vapor de água) [ml/g] (volume de vapor de água que ocupa um grama de cristal a 0°C e uma pressão atmosférica), e o eixo horizontal representa humidade relativa (%) / 100. Além disso, os círculos vazios (○) representam um valor quando a humidade é aumentada desde a secura e os círculos cheios (●) representam um valor quando a humidade é diminuída até à secura.

Modo de concretizar o invento

É descrito agora o modo de realizar o presente invento.

O cristal de Tipo IV de cloridrato de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida representado pela fórmula estrutural (1) descrita anteriormente de acordo com o presente invento pode ser facilmente produzido num passo de cristalização (por exemplo, cristalização, reprecipitação, etc.) utilizando um solvente contendo água a cerca de (aproximadamente) 2% em peso no máximo, muito preferivelmente um solvente com substancialmente nenhuma água contida como solvente de cristalização.

O teor em água é preferivelmente cerca (aproximadamente) de 2% em peso no máximo, mais preferivelmente cerca de 1% em peso no máximo, e ainda mais preferivelmente cerca de 0,5% em peso no máximo, para o total de solvente de cristalização a ser utilizado (por exemplo, uma soma total de bom solvente(s) e mau solvente(s) no caso de reprecipitação utilizando uma combinação de bom solvente(s) primeiro dissolvendo o composto pretendido e o mau solvente(s) e posteriormente cristalizando daí o composto pretendido, respectivamente). O passo de cristalização é muito preferivelmente realizado utilizando um solvente com substancialmente nenhuma água nele contida.

Pode ser utilizado qualquer passo de cristalização sem limitação específica. O passo de cristalização inclui quaisquer meios de cristalização capazes de dissolver o composto pretendido num solvente para cristalizar o composto, tal como cristalização por concentração (cristalização sob concentração), cristalização por arrefecimento (cristalização sob arrefecimento), cristalização por neutralização (cristalização sob neutralização), e cristalização via (por meio de) reprecipitação.

Aqui, o processo para produzir o cristal de acordo com o presente invento inclui um passo de cristalização do cristal do Tipo IV na forma de cloridrato. O cristal do Tipo I obtido (recuperado) pelo processo geral pode ser utilizado simplesmente como um material de partida para o passo de cristalização. Contudo, o cristal do Tipo I não é utilizado necessariamente como material de partida para tal, desde que a cristalização seja realizada na forma de cristal do Tipo IV no passo de cristalização. Como tal, o composto na forma contendo a forma livre ou a forma de sal, que pode incluir a

forma de sal cloridrato, tal como a forma livre, as formas de sal diferentes da forma de sal cloridrato, soluções reaccionais para a síntese do composto pretendido, etc., podem ser utilizado como um material de partida no passo de cristalização. Não é necessário referir que é requerido um passo de formação de sal para converter a forma livre na forma de sal cloridrato no caso da forma livre, ou um passo para converter outra(s) forma(s) de sal na forma de sal cloridrato no caso de tais outra(s) forma(s) de sal.

Podem ser utilizados como solvente de cristalização solventes conhecidos para utilização ou utilizáveis para tais sais de composto orgânico. Um solvente de cristalização apropriado pode ser seleccionado num simples teste preliminar de solubilidade para o composto pretendido. O solvente de cristalização para utilização neste caso pode ser um solvente simples ou uma mistura de diversos solventes (mistura de solventes; solvente misto). Preferivelmente, pode ser utilizada uma mistura de solventes, que é preparada por mistura conjunta de um solvente suficientemente dissolvente do composto pretendido (bom solvente) e um solvente que dificilmente dissolve o composto pretendido, mas que no entanto pode ser dissolvido no bom solvente (mau solvente) em volumes apropriados. Além disso, podem ser utilizados vários solventes como bons solventes, e podem ser utilizados vários solventes como maus solventes. Neste caso, preferivelmente, estes diversos solventes são miscíveis entre si.

Para a cristalização via processo de reprecipitação, é particularmente importante a selecção de bom solvente(s) e mau solvente(s) e os seus volumes. Com base em experiências preliminares de solubilidade para tal e similares, as condições óptimas podem ser seleccionadas de modo fácil e apropriado. Por exemplo, é particularmente preferível uma combinação de metanol e acetato de isopropilo.

O bom solvente preferivelmente inclui álcoois tais como metanol, etanol, álcool n-propílico e álcool isopropílico, clorofórmio, acetona, acetonitrilo e similares. Não é necessário referir que podem ser utilizados um ou mais destes solventes.

O mau solvente preferivelmente inclui ésteres de acetato tais como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, e acetato de isobutilo; éteres tais como éster dietílico; hidrocarbonetos tais como hexano e ciclo-hexano. Não é necessário referir que podem ser utilizados um ou mais destes solventes.

O cristal produzido de acordo com o presente invento (cristal do Tipo IV) difere distintamente do cristal (cristal do Tipo I) obtido pelo processo geral, em face do padrão de difracção de raios X em pó (ver Figs. 1 e 2). Por outras palavras, o cristal do invento possui caracteristicamente picos contendo pelo menos os picos a $13,4^\circ$, $18,7^\circ$, $19,4^\circ$ e $22,5^\circ$ (2 θ), e preferivelmente os picos a $11,1^\circ$, $13,4^\circ$, $14,2^\circ$, $18,7^\circ$, $19,4^\circ$, $22,5^\circ$ e $23,4^\circ$ (2 θ).

Além disso, o cristal produzido de acordo com o presente invento (o produto inventivo) é comparado com o cristal produzido pelo processo geral, com base na isotérmica de adsorção de água (vapor de água) (linha de temperatura constante de adsorção de água) (ver Figs. 3 e 4). Enquanto o cristal do Tipo I da arte relacionada (arte anterior) adsorve muita água (humidade) grosseiramente (aproximadamente) proporcional à pressão de vapor de água, o produto inventivo (cristal do Tipo IV) adsorve tão menos água (vapor de água) até cerca de uma humidade relativa de 80% que o produto inventivo é extremamente estável (na presença de) água (humidade). Como consequência, o produto inventivo é muito útil para a produção de fármacos e formas de dosagem (preparações farmacêuticas), comparado com o cristal produzido pelo processo geral.

Modo preferido para concretizar o invento

O presente invento será em seguida descrito em Exemplos e Exemplo Comparativo com maior detalhe. No entanto, estes são apenas exemplos típicos. Como tal, o presente invento engloba estes Exemplos mas não está a eles limitado.

Exemplos e Exemplo Comparativo

A uma solução em acetonitrilo da forma livre do composto preparado de acordo com a descrição do fascículo da Publicação de Patente Japonesa Kokai JP-A-8-301831, Exemplo 4, foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogénio a 10% em metanol. Os cristais depositados foram filtrados, recuperados e secos para se obterem os cristais (1,2 g) do derivado de estilbeno (sal 1-cloridrato de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida) tal como produzido por conversão na forma de sal cloridrato a partir da sua forma livre. Os cristais foram dissolvidos em solventes preparados pela adição preliminar de água em volumes mostrados na Tabela 1 a metanol (metanol anidro) (2 ml), seguida pela adição de acetato de isopropilo (acetato de isopropilo anidro) (6 ml) a 5°C para cristalizar (reprecipitar) o derivado de estilbeno, o qual foi depois deixado em repouso a 5°C. Em 5 minutos e um dia após a adição do acetato de isopropilo, os cristais de derivado de estilbeno individualmente separado foram sujeitos a difractometria de raios X em pó para recuperação dos seus padrões. Os cristais dos Exemplos 1 e 2 mostraram um padrão de difracção de raios X em pó que difere do padrão do cristal do derivado de estilbeno (cristal recuperado pelo processo geral) utilizado como material de partida nos Exemplos. O cristal com o padrão de difracção de raios X em pó do cristal geral recuperado pelo processo geral é referido como "cristal do Tipo I" (ver Fig. 2). O cristal com um novo padrão de difracção de raios X em pó que difere do do cristal recuperado pelo processo geral é referido como "cristal do Tipo IV" (ver Fig. 1). Estes resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

Relação entre o teor em água no solvente de cristalização e o padrão de difracção de raios X em pó (tipo de cristal)			
Exemplo de cristalização	Água (ml) adicionada a metanol (2 ml)	Tipo de cristal	
		5 minutos após	1 dia após
Exemplo 1	0	IV	IV
Exame 2	0,025	IV	IV
Exemplo Comparativo 1	0,2	I	I

Como se pode observar a partir dos resultados, o cristal recuperado por reprecipitação após dissolução em 2 ml de metanol com adição de 0,2 ml de água era cristal do Tipo I com o mesmo padrão de difracção de raios X em pó do cristal de material de partida utilizado nos Exemplos, ao passo que os cristais recuperados por reprecipitação após dissolução em metanol sem teor de água ou com adição de 0,025 ml de água eram cristais novos com um padrão de difracção de raios X em pó nunca observado para o cristal recuperado pelo processo geral (ver Fig. 1).

Além disso, ambos Tipos I e IV apresentavam um ponto de fusão idêntico por medição dos pontos de fusão (183 a 186°C).

Para além disso, quanto ao teor de água de todos os solventes de cristalização (metanol e acetato de isopropilo), foi confirmado que o cristal do Tipo IV podia ser recuperado com um solvente a um teor de água inferior a 2% em peso.

Preparação da isotérmica de adsorção de água

(linha de temperatura constante de adsorção de água)

Depois do cristal do Tipo IV recuperado anteriormente ser seco durante a noite sob vácuo a 60°C, o nível de adsorção de água do cristal foi medido à temperatura constante de 25°C por meio de um analisador de adsorção de água totalmente automático (BELSORP-18: Nippon Bell K.K.) (ver Mitsuiki *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, vol. 46, N.º 9, pp. 3528-3534, 1998). Os resultados são mostrados na Fig. 3.

O nível de adsorção de água do cristal do Tipo I foi também medido do mesmo modo que anteriormente. Os resultados são mostrados na Fig. 4.

Estes resultados indicam que o cristal do Tipo IV adsorveu extremamente menos água até cerca de uma humidade relativa de 80%, enquanto que o cristal do Tipo I adsorveu água de modo grosseiramente proporcional à humidade relativa (pressão de vapor de água).

Adicionalmente, em relação ao cristal do Tipo IV, o padrão de difracção de raios X em pó do cristal do Tipo IV

não se alterou a uma humidade relativa de 80% ou inferior, não envolvendo qualquer modificação na estrutura cristalina, o que está de acordo com a propriedade de adsorção de água (vapor de água) do cristal do Tipo IV.

Como é evidente a partir dos resultados anteriormente mencionados, o novo cristal do Tipo IV recuperado de acordo com o presente invento possui uma propriedade de adsorção de água tão excelente que o cristal é altamente estável à água e é muito útil para a produção de fármacos e formas de dosagem (preparações farmacêuticas).

Efeito do invento

O cristal do Tipo IV do derivado de estilbeno tal como representado pela fórmula estrutural (1) anteriormente descrita de acordo com o presente invento é mais estável à (na presença de) água que o cristal (cristal do Tipo I) recuperado pelo processo geral, de modo que o cristal do Tipo IV adsorve extremamente menos água (vapor de água) até uma humidade relativa de cerca de 80% e possui excelentes propriedades para a produção de fármacos e formas de dosagem (preparações farmacêuticas).

O cristal do Tipo IV com tais grandes propriedades pode ser produzido facilmente num passo de cristalização num solvente com substancialmente nenhuma água nele contida. Como tal, o presente invento é muito útil em termos industriais.

Lisboa, 2008-07-31

REIVINDICAÇÕES

1. Cristal do Tipo IV de cloridrato de (Z)-N-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil-L-serinamida, o qual possui um padrão de difracção de raios X em pó com picos a 11,1°, 13,4°, 14,2°, 18,7°, 19,4°, 22,5°, e 23,4° (2 θ).

2. Agente carcinostático que compreende o cristal de acordo com a reivindicação 1 e, opcionalmente, um portador farmacologicamente aceitável.

3. Processo para a produção de um derivado de estilbeno de cloridrato de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida em forma cristalina, que compreende um passo de cristalização que utiliza um solvente de cristalização contendo água a 2% em peso no máximo para cristalizar o seu cristal do Tipo IV.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o referido solvente utilizado no passo de cristalização é um solvente de combinação de bom solvente(s) e mau solvente(s) para o referido composto.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que o referido bom solvente(s) é pelo menos um composto seleccionado de álcoois, clorofórmio, acetona e acetonitrilo, e o referido mau solvente(s) é pelo menos um composto seleccionado de ésteres de acetato, éteres, hidrocarbonetos saturados, e hidrocarbonetos saturados cíclicos.

6. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o referido solvente é metanol-acetato de isopropilo com substancialmente nenhuma água nele contida.

7. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o referido passo de cristalização é via reprecipitação.

Lisboa, 2008-07-31

Fig. 1

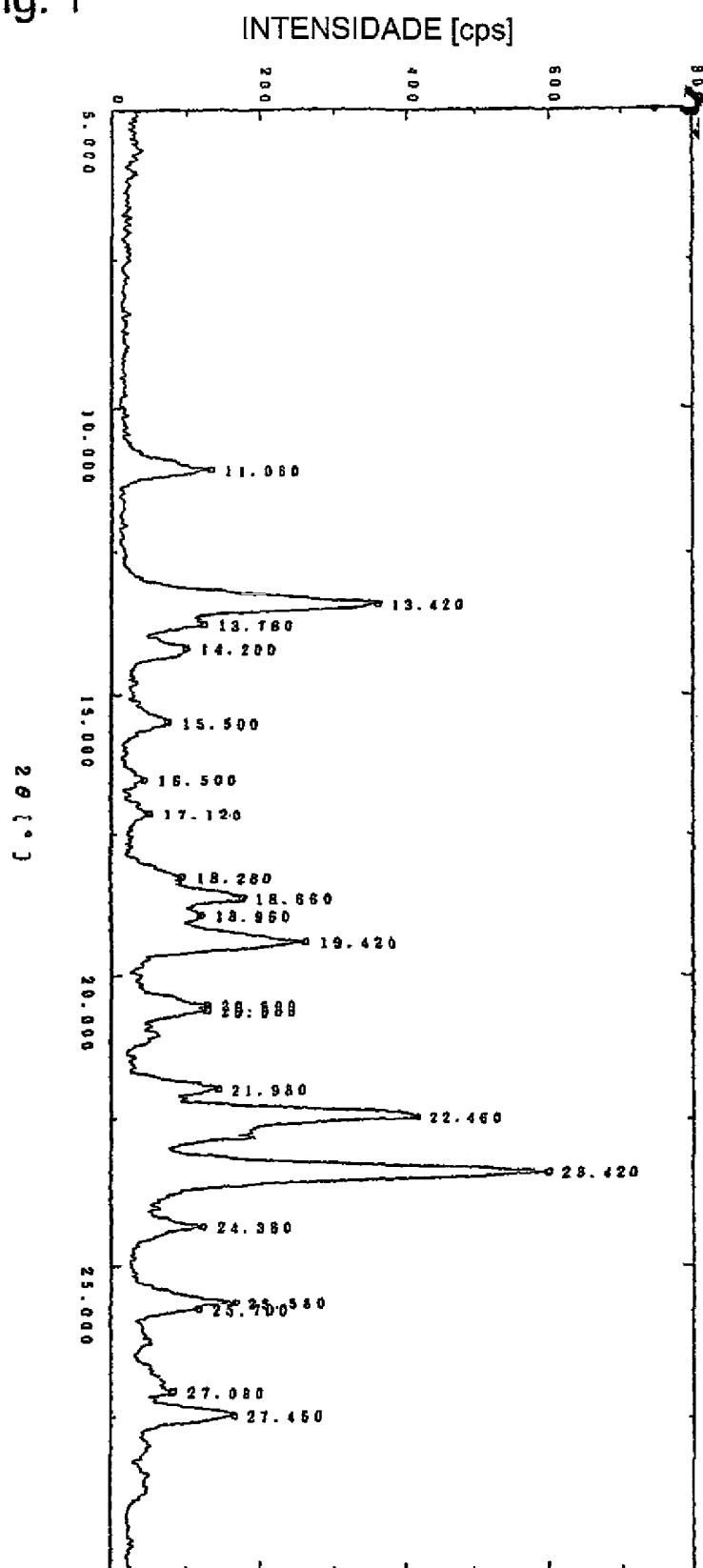


Fig. 2

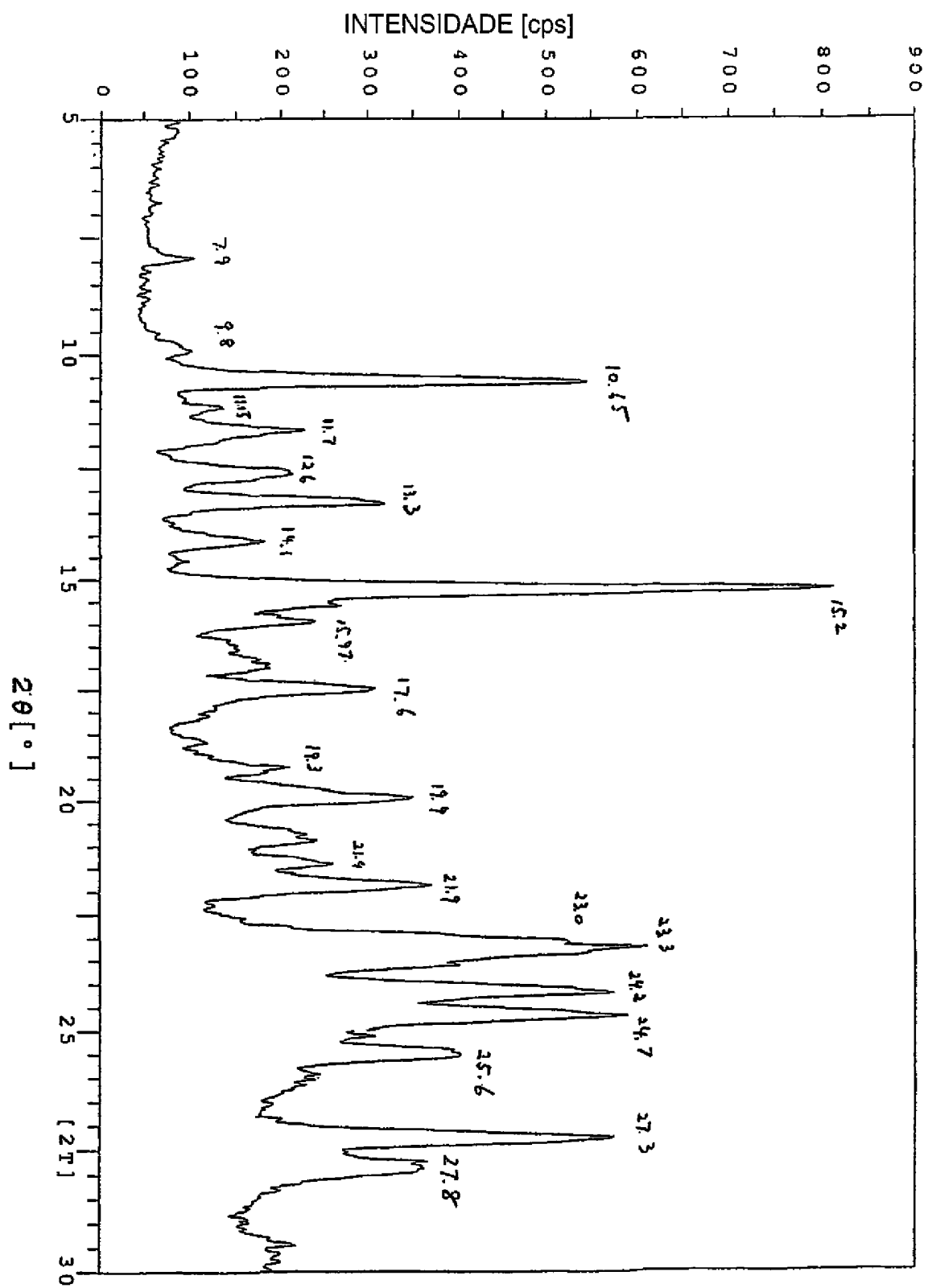


Fig. 3

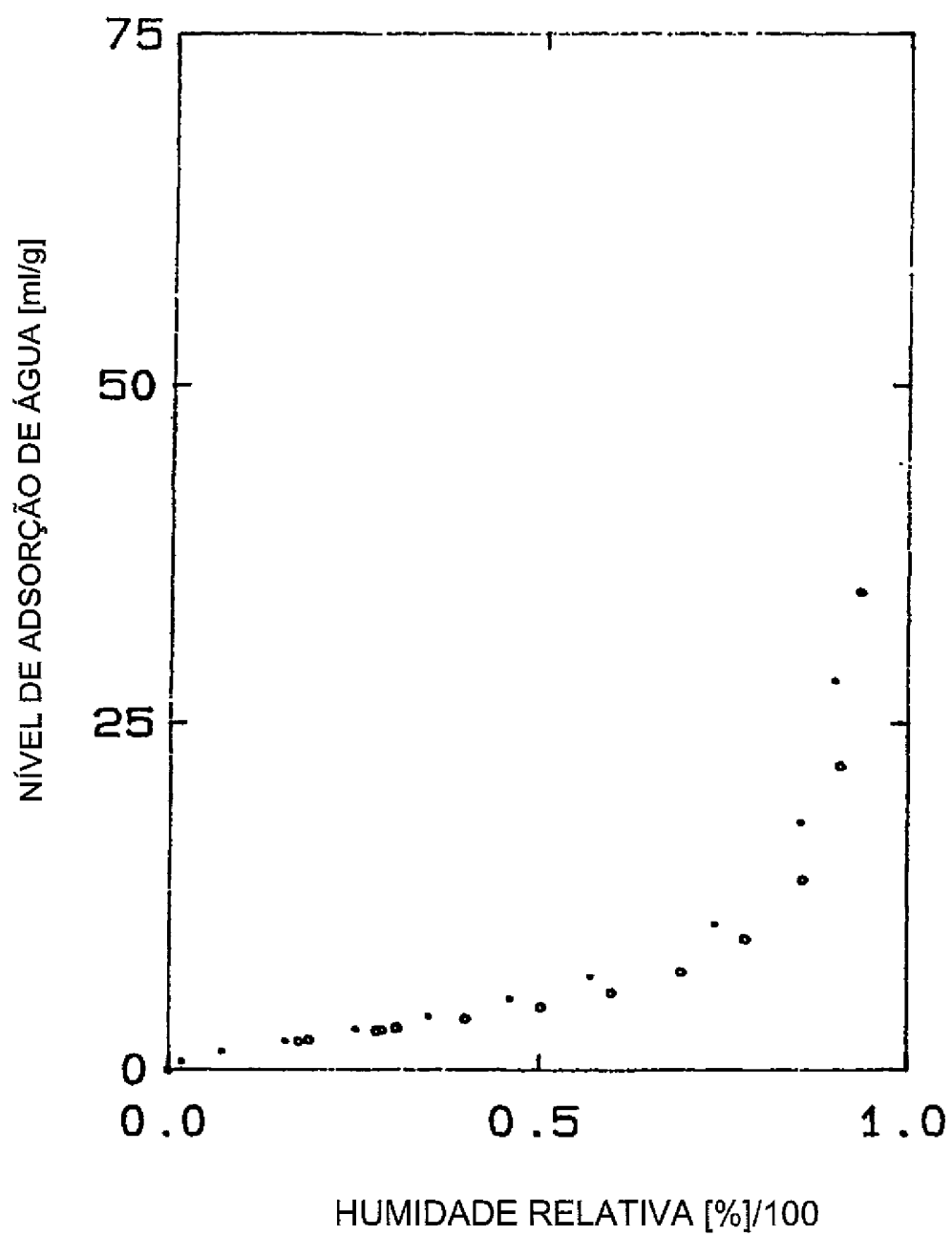


Fig. 4

