

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2008.07.02	(73) Titular(es): TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. 2-5 NISHISHINJUKU 3-CHOME SHINJUKU-KU TOKYO 160-0023 JP
(30) Prioridade(s): 2007.07.04 JP 2007176106	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.05.26	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.22 206/2012	(72) Inventor(es): JUNICHI MITSUYAMA JP NAOKATU AOKI JP
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **NOVOS CRISTAIS DE 4-{3-[4-(3-{4-[AMINO (BUTÓXICARBONILIMINO) METIL] FENÓXI} PROPIL)-1-PIPERIDINIL] PROPÓXI}-N₂-(BUTÓXICARBONIL) BEZAMIDINA**

(57) Resumo:

CRISTAIS DO TIPO II, CRISTAIS DO TIPO III E CRISTAIS DO TIPO IV DE 4-{3-[4-(3-{4-[AMINO (BUTÓXICARBONILIMINO) METIL] FENÓXI} PROPIL)-1-PIPERIDINIL] PROPÓXI}-N₂-(BUTOXICARBONIL) BEZAMIDINA SÃO ÚTEIS COMO PRINCÍPIOS ACTIVOS DE EXCELENTES AGENTES ANTIFÚNGICOS.

Resumo

**"Novos cristais de 4-{3-[4-(3-{4-[amino
(butóxicarbonilimino) metil] fenóxi} propil)-1-piperidinil]
propóxi}-N'-(butóxicarbonil) bezamidina"**

Cristais do tipo II, cristais do tipo III e cristais do tipo IV de 4-{3-[4-(3-{4-[amino (butóxicarbonilimino) metil] fenóxi} propil)-1-piperidinil] propóxi}-N'-(butoxicarbonil) bezamidina são úteis como princípios activos de excelentes agentes antifúngicos.

Descrição

"Novos cristais de 4-{3-[4-(3-{4-[amino (butóxicarbonilimino) metil] fenóxi} propil)-1-piperidinil] propóxi}-N'-(butóxicarbonil) bezamidina"

Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito a novos cristais de 4-{3-[4-(3-{4-[amino (butóxicarbonilimino) metil] fenóxi} propil)-1-piperidinil] propóxi}-N'-(butóxicarbonil) bezamidina desenvolvidos como agente antifúngico.

Antecedentes da Invenção

A 4-{3-[4-(3-{4-[amino (butóxicarbonilimino) metil] fenóxi} propil)-1-piperidinil] propóxi}-N'-(butóxicarbonil) bezamidina (a seguir designada como "Composto A") possui uma actividade potente contra fungos incluindo fungos resistentes a azóis, é excelente para ser absorvido oralmente, possui uma fraca interacção com outros fármacos e tem uma elevada segurança, e é útil como um agente antifúngico (Documento de patente de invenção 1).

Os cristais do composto A produzidos pelos processos de fabrico mencionados no documento de patente de invenção 1 são designados como "cristais do tipo I".

[Documento de patente de invenção 1] Panfleto da publicação internacional N° WO2007/074868

A WO 2006/003881 diz respeito a um derivado de arilamidina e a um antifúngico que o contém, mas não revela o composto da presente invenção. A WO 2008/044562 (publicada após a data de prioridade da presente patente de

invenção) revela no Exemplo 3 um cristal do tipo I do Composto A.

Descrição Detalhada da Invenção

Problema a ser Resolvido pela Invenção

Existe uma forte necessidade de cristais do Composto A possuindo melhores propriedades como fármaco, sobretudo possuindo a propriedade de ser fácil de manipular.

Meios para Resolver o Problema

Neste contexto, os presentes inventores efectuaram zelosamente uma investigação exaustiva e como resultado constataram que os cristais do Composto A possuindo picos nas posições 5.8, 18.2, 20.9 e 24.7° do ângulo 2θ de difracção do espectro de difracção de raios-X de pós (seguidamente aqui designado como "cristais do tipo II"), que os cristais do Composto A possuindo picos nas posições 8.7, 12.0, 22.2 e 24.3° do ângulo 2θ de difracção do espectro de difracção de raios-X de pós (seguidamente aqui designado como "cristais do tipo III") e que os cristais do Composto A possuindo picos nas posições 9.8 e 23.5° do ângulo 2θ de difracção do espectro de difracção de raios-X de pós (seguidamente aqui designado como "cristais do tipo IV") são excelentes como fármacos, porque (1) a sua densidade aparente por compactação é elevada, são difíceis de ficar carregados com electricidade, (3) são fáceis de manipular, (4) a moldabilidade por compressão é boa, (5) são difíceis de ficarem pegajosos, e (6) a sua produção em massa é possível, e que tinham completado a invenção.

Efeito da Invenção

Os cristais da presente invenção cuja (1) densidade aparente por compactação é elevada, (2) são difíceis de ficar carregados com electricidade, (3) são fáceis de manipular, (4) a moldabilidade por compressão é boa, (5) são difíceis de ficarem pegajosos, e (6) a sua produção em massa é possível, e são úteis como fármacos.

Melhor Forma de Realização da Invenção

A presente invenção é descrita seguidamente em detalhe.

A presente invenção diz respeito aos cristais do tipo II que possuem picos nas posições 5.8, 18.2, 20.9 e 24.7° do ângulo 2θ de difracção do espectro de difracção de raios-X de pós, aos cristais do tipo III que possuem picos nas posições 8.7, 12.0, 22.2 e 24.3° do ângulo 2θ de difracção do espectro de difracção de raios-X de pós e aos cristais do tipo IV que possuem picos nas posições 9.8 e 23.5° do ângulo 2θ de difracção do espectro de difracção de raios-X de pós. Estes cristais da presente invenção não eram conhecidos até ao momento e não se encontram descritos no documento da patente de invenção 1 e são novos cristais. Para além disso, os picos característicos do espectro de difracção de raios X de pós podem mudar devido às condições de medida. Por isso, os picos do espectro de difracção de raios-X de pós da presente invenção não deverão ser interpretados de uma forma estrita.

O processo de fabrico dos compostos da presente invenção é explicado.

Os cristais do tipo II, por exemplo, podem ser produzidos pelo processo de fabrico seguinte.

[Processo de fabrico 1]

Os cristais do tipo II podem ser produzidos suspendendo e agitando os cristais do tipo I em solventes. Solventes que podem ser utilizados nesta produção são cetonas, tais como metiletilcetona e metilisobutilcetona; álcoois tais como 2-propanol e butanol; ésteres tais como acetato de etilo e acetato de butilo; éteres tais como 1,4-dioxano; hidrocarbonetos alifáticos tais como heptano e ciclohexano; S-óxidos tais como dimetilsulfóxido; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; nitrilos tais como acetonitrilo; amidas tais como N,N-dimetilformamida e N-metilpirrolidona; e água. Estes solventes podem ser utilizados em combinação.

A quantidade de solvente utilizada é desejavelmente de 1 a 100 vezes o volume (v/p) com base no peso dos cristais do tipo I padrão, e é preferencialmente de 5 a 10 vezes o volume (v/p).

A temperatura de agitação é desejavelmente de 50 até 150°C, e é preferencialmente de 70 até 120°C.

O tempo de agitação é preferencialmente de 0,1 a 5 horas, e é preferencialmente de 0,5 a 3 horas.

De acordo com o processo descrito acima, os cristais do tipo II podem ser produzidos através da utilização dos cristais do tipo III, ou dos cristais do tipo IV, ambos os quais são descritos a seguir, em vez dos cristais do tipo I.

Os cristais do tipo III, por exemplo, podem ser produzidos, através de um processo de fabrico apresentado seguidamente.

[Processo de fabrico 2]

Os cristais do tipo III podem ser produzidos suspendendo e agitando os cristais do tipo I em solventes aquosos. Solventes que podem ser utilizados nesta produção

são cetonas, tais como metiletilcetona; álcoois tais como butanol; ésteres tais como acetato de etilo; éteres tais como tetrahidrofurano; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; e hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio. Estes solventes podem ser utilizados em combinação.

A quantidade de solvente utilizado é desejavelmente de 1 a 100 vezes o volume (v/p) com base no peso dos cristais do tipo I padrão, e é preferencialmente de 2 a 10 vezes o volume (v/p).

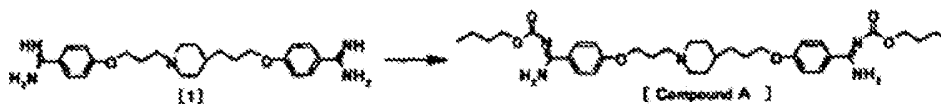
A proporção entre o solvente e a água situa-se desejavelmente na gama em que (solvente)/(água) é de 99/1 a 30/70, e encontra-se preferencialmente na gama em que (solvente)/(água) é de 90/10 a 50/50.

A temperatura de agitação é desejavelmente de 10 a 40°C, e preferencialmente de 20 a 30°C.

O tempo de agitação é desejavelmente de 0,1 horas a 30 dias, e é preferencialmente de uma hora a 14 dias.

De acordo com o processo acima descrito, os cristais do tipo III podem ser produzidos, através da utilização dos cristais do tipo II em vez dos cristais do tipo I.

[Processo de fabrico 3]



Os cristais do tipo III podem ser produzidos por cristalização após o composto de fórmula (I) ter sido feito reagir com um derivado reactivo na presença ou ausência de uma base.

(1) O composto A pode ser produzido fazendo reagir o composto de fórmula (1) com um derivado reactivo na presença ou ausência de uma base.

Solventes que podem ser utilizados nesta produção são por exemplo, cetonas, tais como metiletilcetona; ésteres tais como acetato de etilo; éteres tais como tetrahydrofurano; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; hidrocarbonetos halogenados, tais como clorofórmio, amidas tais como N,N-dimetilformamida e água. Estes solventes podem ser utilizados em combinação.

Como derivados reactivos, são indicados por exemplo, butilcloroformato, carbonato de butil 4-nitrofenil e butil 1H-imidazole-1-carboxilato. Estes derivados reactivos podem ser utilizados após preparação *in situ* sem isolamento.

Como bases utilizadas nesta reacção podem ser se desejado, por exemplo, alcóxidos metálicos tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de potássio, terc-butóxido de sódio; bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidreto de sódio, e hidreto de potássio; e bases orgânicas tais como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) e piridina.

As quantidades do derivado reactivo e de base podem ser 2 a 100 vezes o número de moles, desejavelmente 2 a 10 vezes o número de moles relativamente ao composto de fórmula (1).

Esta reacção pode ser efectuada de -20 a 100°C, preferencialmente de 20 a 80°C durante um minuto até 24 horas.

Esta reacção pode ser preferencialmente conduzida de 20 a 80°C durante um minuto até 7 horas.

(2) Após a reacção, o Composto A produzido é extraído a partir da mistura reaccional, através de processos gerais.

Solventes que podem ser utilizados na extracção são por exemplo, cetonas, tais como metiletilcetona; ésteres tais como acetato de etilo; éteres tais como tetrahidrofurano; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; e hidrocarbonetos halogenados, tais como clorofórmio. Estes solventes podem ser utilizados em combinação.

A temperatura de extracção não se encontra particularmente limitada, mas pode ir desejavelmente de 50 a 80°C.

(3) Os cristais do tipo III podem ser produzidos por cristalização após os cristais sementes do tipo III serem adicionados à solução de extracção.

As condições de cristalização são desejavelmente arrefecer de 50 a 80°C para 0 a 10°C durante 12 a 24 horas.

Os cristais do tipo IV, por exemplo, podem ser produzidos, através de um processo de fabrico indicado a seguir.

[Processo de fabrico 4]

Os cristais do tipo IV podem ser produzidos suspendendo e agitando os cristais do tipo II em solventes. Como solventes utilizados nesta produção podem ser cetonas, tais como acetona.

A quantidade do solvente utilizado é geralmente de 1 a 100 vezes (v/p) em relação ao peso dos cristais do tipo II

padrão, e é preferencialmente de 2 a 30 vezes o volume (v/p).

A temperatura de agitação é desejavelmente de 0 a 10°C.

O período de agitação é desejavelmente de 1 a 30 dias, e é preferencialmente de 7 a 30 dias.

No caso em que os compostos da presente invenção (cristais do tipo II, cristais do tipo III e cristais do tipo IV) são utilizados como um medicamento, podem ser utilizados isoladamente ou misturados. Sendo utilizados como medicamento, o composto da invenção pode ser misturado adequadamente como adjuvante farmacêutico, tais como um excipiente, um veículo, e um diluente que são utilizados para a formulação e que podem ser administrados oralmente ou parentericamente na forma de comprimidos, cápsulas, pós, xaropes, grânulos, pílulas, suspensões, emulsões, soluções, preparações de pós, supositórios, gotas para os olhos, gotas nasais, gotas para os ouvidos, emplastros, unguentos, ou injeções de acordo com os métodos habituais. Além disso, a via de administração, dosagem, e frequência de administração pode ser selecionada adequadamente dependendo da idade, peso corporal e sintomas de um doente. Tipicamente, podem ser administrados 0,01 a 1000 mg/kg por via oral ou parentérica (por ex., através de injeção, por via intravenosa, ou administração rectal) a um adulto uma vez ou em várias porções divididas num dia.

Seguidamente, a utilidade dos compostos da presente invenção é explicada com os testes seguintes.

Como materiais de teste foram utilizados os compostos da presente invenção (cristais do tipo II, cristais do tipo III e cristais do tipo IV) e os cristais do tipo I.

Exemplo de teste 1

Densidade aparente por compactação

Os materiais de teste foram feitos passar, através de um peneiro (18 mesh) foram vertidos para um cilindro de medição e o peso p (g) dos materiais de teste vertidos foi medido. A seguir o cilindro de medição contendo os materiais de teste foi compactado mecanicamente 180 vezes, através de um dispositivo de medição de características de pós (teste de pós PT-E, Hosokawa Micron Corporation. Após compactação, foi medido o volume V_1 (mL) dos materiais de teste compactados. Através da fórmula seguinte, a densidade aparente por compactação (g/mL) foi calculada. Os resultados são indicados na Tabela 1.

$$\text{Densidade Aparente por Compactação (g/mL)} = p/V_1$$

Tabela 1

Densidade aparente por compactação (g/mL)	
Cristais do tipo I	0,22
Cristais do tipo II	0,40
Cristais do tipo III	0,45
Cristais do tipo IV	0,47

A densidade aparente por compactação dos compostos da presente invenção foi superior à dos cristais do tipo I.

Exemplo de Teste 2

Potencial de superfície

O teste seguinte foi efectuado num termo-higrostató (25°C, 50% HR).

Os materiais de teste foram colocados num prato para a amostra (SUS304, a superfície foi moída através de buff400, o volume: cerca de 6 mL, a profundidade: 3 mm, cilíndrico,

o aspecto superior foi aberto), e foi carregado, através de uma descarga em coroa: (voltagem da coroa: -4kV) de um dispositivo de aplicação de tensão durante 2 minutos (distância entre o dispositivo de aplicação de tensão e o prato da amostra: 30 mm). Após a carga, o potencial da superfície dos materiais de teste foi medido (distância entre o sensor e a amostra: 5 mm). Os resultados são apresentados na Tabela 2.

Termo-higrostató: KCL-2000, EYELA CORPORATION

Dispositivo de medição do potencial de superfície: SK-200, KEYENCE CORPORATION

Dispositivo de aplicação de voltagem: SJ-G036, KEYENCE CORPORATION

Registador de dados: AD-DIO Card Bus, Interface Corporation

Tabela 2

Potencial de superfície (kV)	
Cristais do tipo I	-2,3
Cristais do tipo III	-1,9
Cristais do tipo IV	-1,3

O potencial de superfície dos compostos da presente invenção foi mais baixo do que o dos cristais do tipo I, e conseqüentemente foi difícil carregar os compostos da presente invenção com electricidade estática.

Exemplo de teste 3

Teste de pegajosidade

Comprimidos (forma plana, de diâmetro 8,5 mm) contendo 200 mg dos materiais de teste foram preparados utilizando um analisador de processo de fabrico de comprimidos (Tab Flex TAB-10, OKADA SEIKO CO., LTD.) (pressão de carga: 10 kN). Seguidamente a pressão do raspador foi medida, quando os

comprimidos eram retirados por um raspador. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

	Pressão do raspador (kN)
Cristais do tipo I	7,2
Cristais do tipo II	2,9
Cristais do tipo III	1,9
Cristais do tipo IV	2,9

A pressão de raspagem dos compostos da presente invenção foi menor do que a dos cristais do tipo I. Foi sugerido que os compostos da presente invenção possuem a propriedade de serem duros e provocarem um problema de pegajosidade (um problema do fabrico de comprimidos devido à adesão de pós ao metal) em comparação com os cristais do tipo I.

Exemplo de teste 4

Teste de adesão a uma taça metálica

Verte-se 5 g dos materiais de teste que passaram através de um peneiro (18 mesh) para uma taça metálica (SUS304, diâmetro interno: 65 mm, volume de cerca de 200 mL), e depois os materiais de teste foram removidos voltando a taça. O peso dos materiais de teste que aderiram à superfície da taça foi medido. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4

	Quantidade que aderiu (mg)
Cristais do tipo I	70
Cristais do tipo II	17
Cristais do tipo III	22
Cristais do tipo IV	40

A quantidade que aderiu dos compostos da presente invenção foi mais pequena que a dos cristais do tipo I. Foi sugerido

que os compostos da presente invenção possuem a propriedade de serem difíceis de aderir a uma taça metálica.

Exemplo de teste 5

Teste de moldabilidade por compressão

Foram preparados comprimidos (de forma plana, com diâmetro: 8,5 mm) contendo 200 mg dos materiais de teste utilizando um analisador de processo de fabrico de comprimidos (Tab Flex TAB-10, OKADA SEIKO CO., LTD.) (a pressão de carga foi de 5 e 10 kN). A seguir, a resistência à roptura dos comprimidos foi medida por um dispositivo de teste da dureza dos comprimidos (PC-30, OKADA SEIKO CO., LTD.). Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5

	Dureza (N)	
	Pressão de carga 5 kN	Pressão de carga 10 kN
Cristais do tipo I	56	57
Cristais do tipo II	63	94
Cristais do tipo III	66	95

A dureza dos cristais do tipo I não foi alterada, mesmo no caso da pressão de carga ter aumentado. Por outro lado, a dureza dos comprimidos da presente invenção era mais elevada do que as dos cristais do tipo I. Para além disso, a dureza dos comprimidos dos compostos da presente invenção aumentou à medida que a pressão de carga aumentou. A moldabilidade por compressão dos comprimidos da presente invenção foi superior à dos cristais do tipo I.

Exemplo de teste 6

Teste do modelo de infecção por Candida em ratinhos (administração oral)

A *Candida albicans* TIMM1623, que foi obtida a partir de culturas de um dia para o outro em placas de agár de dextrose Sabouraud a 35°C, foi suspensa em soro fisiológico estéril e depois diluída para preparar uma suspensão de organismo de inóculo.

A imunossupressão transiente em ratinhos (5 ratinhos de quatro semanas de idade/grupo) foi induzida por tratamento intraperitoneal com 200 mg/kg de ciclofosfamida 4 dias antes da infecção e com 100 mg/kg de ciclofosfamida 1 dia depois da infecção.

A infecção foi induzida por inoculação intravenosa de 0,2 mL de suspensão celular de *Candida albicans* TIMM1623 (cerca de 3×10^4 CFU/ratinho) através da veia lateral da cauda. O composto de teste foi dissolvido em 0,1 mol/L em ácido clorídrico, diluído com água estéril e administrado oralmente numa dose de 1 mg/kg de peso corporal de ratinho. A terapia foi iniciada duas horas após infecção e efectuada uma vez por dia durante 4 dias. A quantidade equivalente de soro fisiológico esterilizado foi administrada ao grupo ao qual não foi administrado composto de teste. Foi observado o número de ratinhos sobreviventes e registado durante 14 dias.

Consequentemente, todos os ratinhos morreram num grupo à qual nenhum composto de teste tinha sido administrado, mas 80% dos ratinhos sobreviveram no grupo ao qual os compostos do exemplo de referência 1, exemplo 1, exemplo 2 e exemplo 4 tinham sido administrados.

Os compostos do exemplo de referência 1, exemplo 1, exemplo 2 e exemplo 4 possuíam um efeito terapêutico excelente.

Seguidamente, a presente invenção é explicada através de exemplos de referência e exemplos.

Condições de medição da difracção de raios X de pós Anti-cátodo: Cu, voltagem do tubo: 40 kV, corrente do tubo: 40 mA.

Os valores dos picos num espectro de absorção de infravermelho que são úteis para distinguir os cristais foram listados.

Exemplo de referência 1

(Produção dos cristais do tipo I, documento de patente 1, exemplo 3-2)

A uma solução de N,N-dimetilformamida (15 mL) adicionou-se 1,82 g de carbonato de butil 4-nitrofenil, 1,50 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenóxi}propil)-1-piperidinil]propóxi}benzamidina à temperatura ambiente que foi depois agitado à mesma temperatura durante 2 horas, Adicionou-se clorofórmio e água à mistura reaccional. A fase orgânica foi separada, lavada sequencialmente com uma solução aquosa de carbonato de potássio a 5% (2 vezes) e uma solução aquosa de cloreto de sódio aquosa, e depois seca sobre sulfato de magnésio anidro, seguido de eliminação do solvente por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio:metanol=4:1). O material sólido resultante foi dissolvido em clorofórmio, lavado sequencialmente com uma solução aquosa de carbonato de potássio a 5% (2 vezes) e uma solução aquosa de cloreto de sódio aquosa, e depois seca sobre sulfato de magnésio anidro, seguido de eliminação do solvente por destilação sob pressão reduzida para dar 1,39 g dos cristais do tipo I de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]fenóxi}propil)-1-piperidinil]propóxi}-N'-(butóxicarbonil)benzamidina na forma de um sólido branco. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$.

Valor de δ : 0.95 (6H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.50 (9H, m), 1.60-2.05 (12H, m), 2.45-2.54 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.6Hz), 4.06 (2H, t, J=6.3Hz), 4.16 (4H, t, J=6.8Hz), 6.88-6.96 (4H, m), 7.82-7.88 (4H, m).

Os dados de difracção de raios-X foram apresentados na Tabela 6, e o espectro é apresentado na Fig. 1.

IV(ATR) : 1075, 1026 cm^{-1}

Tabela 6

2θ	d	Intensidade relativa
6,84	12,92	74
10,20	8,67	29
17,31	5,12	39
18,06	4,91	55
22,07	4,02	100
22,81	3,89	59
24,74	3,60	34
26,33	3,38	21
26,97	3,30	27
27,76	3,21	30

Exemplo 1

(Produção dos cristais do tipo II)

Adicionou-se a acetato de etilo (1630 mL) 163 g dos cristais do tipo I, que foram então refluxados durante 30 minutos. Seguidamente a mistura reaccional foi arrefecida para 60 a 65°C, foi agitada à mesma temperatura durante 30 minutos. O material sólido foi filtrado e recolhido e foi seco ao ar para dar 139 g dos cristais do tipo II. Os dados

da difracção de raios-X de pós são apresentados na tabela 7, e o espectro foi apresentado na Fig. 2.

IV(ATR): 1071, 1048 cm^{-1} .

Tabela 7

2θ	d	Intensidade relativa
5,79	15,24	49
8,94	9,88	29
11,84	7,47	15
16,81	5,27	21
18,18	4,87	89
20,87	4,25	100
21,60	4,11	24
24,66	3,61	96
25,24	3,53	29
27,94	3,19	20

Exemplo 2

(produção dos cristais do tipo III)

Adicionou-se metiletilcetona (435 mL) e água (435 mL) a 87,2 g dos cristais do tipo I, e foi agitado à temperatura ambiente durante 24 horas. O material sólido foi filtrado e recolhido, e seco ao ar para dar 69,8 g de cristais do tipo III.

Os dados de difracção de raios-X de pós são apresentados na Tabela 8, e o espectro apresentado na Fig. 3.

IV(ATR): 1072, 1054, 1018 cm^{-1} .

Tabela 8

2θ	d	Intensidade relativa
8,74	10,10	19
11,97	7,39	9
22,17	4,01	100
24,33	3,66	12

Exemplo 3

(Produção de cristais do tipo III)

Adicionou-se a uma solução de metiletilcetona (1800 mL), 231 g de imidazole, 232 g de cloroformato de butilo à temperatura ambiente, deixou-se à mesma temperatura de um dia para o outro. Adicionou-se água (1440 mL), 360 g de tricloridrato pentahidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino (imino)metil] fenóxi} propil)-1-piperidinil] propóxi} benzamidina e acetato de etilo (360 mL) à mistura reaccional e deixou-se refluxar durante 3 horas. A fase orgânica foi separada a 60 a 70°C, lavou-se com água, e metiletilcetona (720 mL) foi adicionada à fase orgânica. O material insolúvel foi filtrado a 60 a 70°C, e o bolo de filtração foi lavado com metiletilcetona (720 mL). O filtrado e as lavagens foram combinados e foram aquecidos e dissolvidos. Os cristais sementes dos cristais do tipo III foram adicionados a 40 a 45°C, e foram agitados à mesma temperatura durante 2 horas. Seguidamente agitou-se a 5°C durante 14 horas, o material sólido foi filtrado e recolhido para dar 333 g dos cristais do tipo III. O IV e o espectro de difracção de raios-X de pós estavam de acordo com o valor do Exemplo 2.

Exemplo 4

(Produção dos cristais do tipo IV)

Adicionou-se acetona (4 mL) a 0,20 g dos cristais do tipo II, e agitou-se de 5 a 10°C durante uma semana. O material sólido foi filtrado e recolhido, e foi seco ao ar para dar 0,17 g de cristais do tipo IV. Os dados de difracção de raios-X de pós foram apresentados na Tabela 9, e o padrão foi apresentado na Fig. 4.

IV(ATR): 1094, 1070, 1056, 1019 cm^{-1}

Tabela 9

2θ	d	Intensidade relativa
9,79	9,02	8
13,83	6,40	5
14,65	6,04	5
17,05	5,20	24
19,61	4,52	12
23,49	3,78	100

Breve Descrição das Figuras

A FIG. 1 representa o espectro de difracção de raios-X de pós dos cristais do tipo I .

A FIG. 2 representa o espectro de difracção de raios-X de pós dos cristais do tipo II .

A FIG. 3 representa o espectro de difracção de raios-X de pós dos cristais do tipo III .

A FIG. 4 representa o espectro de difracção de raios-X de pós dos cristais do tipo IV .

Aplicabilidade Industrial

Os cristais da presente invenção, (1) cuja densidade aparente por compactação é elevada, (2) são difíceis de serem carregados com electricidade, (3) são fáceis de manipular, (4) possuem uma boa moldabilidade por compressão, (5) é difícil ficarem pegajosos, e (6) é possível a sua produção em massa, e são úteis como fármacos.

Lisboa, 17 de Outubro de 2012.

Reivindicações

1. Cristal de 4-{3-[4-(3-{4-[amino (butóxicarbonilimino) metil] fenóxi} propil)-1-piperidinil] propóxi}-N'-(butóxicarbonil) benzamidina possuindo picos nas posições 5,8, 18,2, 20,9 e 24,7° do ângulo de difracção 2θ do espectro de difracção de raios-X de pós.

2. Cristal de 4-{3-[4-(3-{4-[amino (butóxicarbonilimino) metil] fenóxi} propil)-1-piperidinil] propóxi}-N'-(butóxicarbonil) benzamidina possuindo picos nas posições 8,7, 12,0, 22,2 e 24,3° do ângulo de difracção 2θ do espectro de difracção de raios-X de pós.

3. Cristal de 4-{3-[4-(3-{4-[amino (butóxicarbonilimino) metil] fenóxi} propil)-1-piperidinil] propóxi}-N'-(butóxicarbonil) benzamidina possuindo picos nas posições 9,8 e 23,5° do ângulo de difracção 2θ do espectro de difracção de raios-X de pós.

Lisboa, 17 de Outubro de 2012.

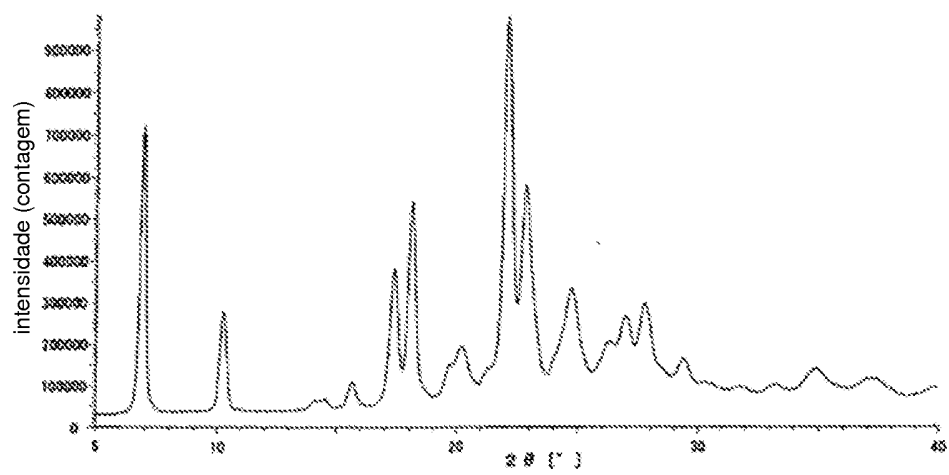


Figura 1

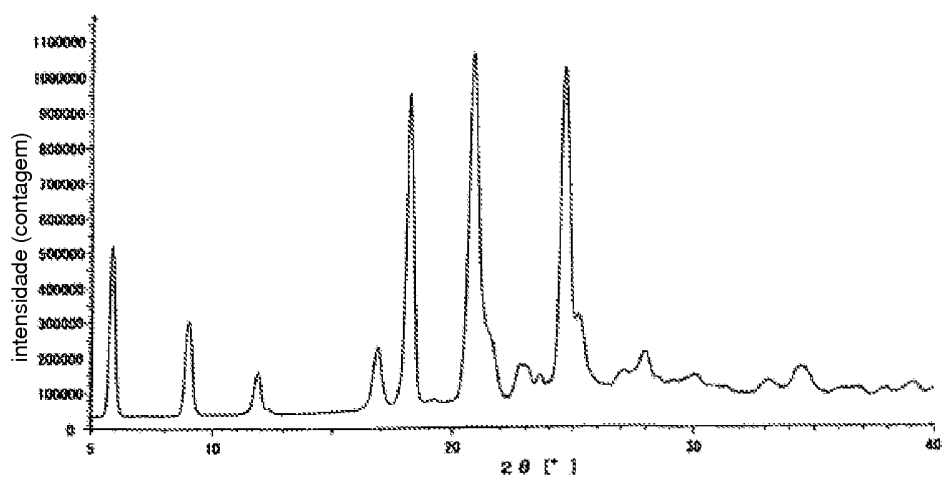


Figura 2

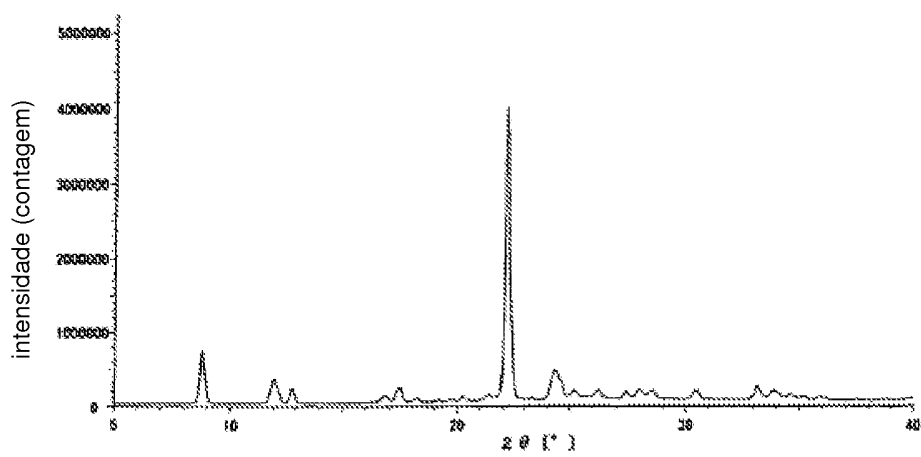


Figura 3

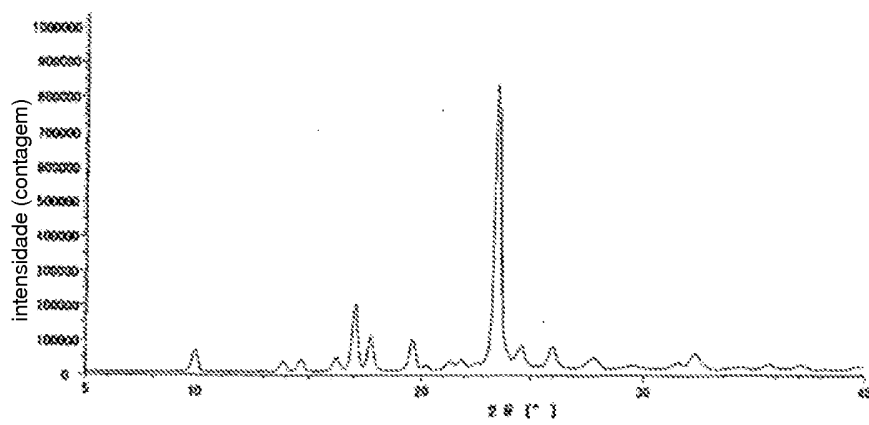


Figura 4