



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



**(11) BR 112017023740-7 B1**

**(22) Data do Depósito:** 02/05/2016

**(45) Data de Concessão:** 07/11/2023

**(54) Título:** FORMA SÓLIDA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA SÓLIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UMA FORMA SÓLIDA

**(51) Int.Cl.:** C07C 209/62; C07C 209/84; C07C 211/36.

**(30) Prioridade Unionista:** 06/05/2015 EP 15166641.9.

**(73) Titular(es):** ORYZON GENOMICS, S.A..

**(72) Inventor(es):** RALPH DIODONE; URS SCHWITTER; RENÉ TRUSSARDI.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2016059726 de 02/05/2016

**(87) Publicação PCT:** WO 2016/177656 de 10/11/2016

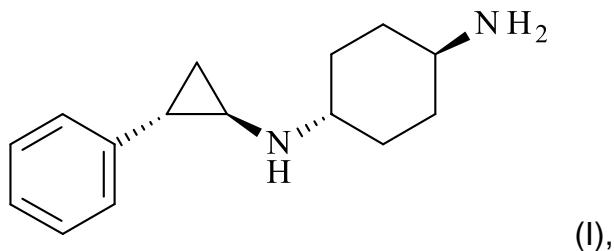
**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 03/11/2017

**(57) Resumo:** FORMA SÓLIDA DE UM COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA SÓLIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS E UTILIZAÇÃO DE UMA FORMA SÓLIDA. A presente invenção se refere às formas sólidas inovadoras do composto de Fórmula (I) ou seus sais, bem como aos processos para a sua fabricação, às composições farmacêuticas que os comprehende e à sua utilização como medicamentos.

**“FORMA SÓLIDA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA SÓLIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UMA FORMA SÓLIDA”**

**CAMPO DA INVENÇÃO**

[0001]A presente invenção se refere às formas sólidas inovadoras do composto de Fórmula (I) ou seus sais



- bem como aos processos para a sua fabricação, às composições farmacêuticas que compreendem essas formas sólidas e o seu uso como medicamentos.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[0002]O polimorfismo é a capacidade de um composto para cristalizar como mais de uma espécie de cristal distinta. Diferentes formas polimórficas (ou polimorfos) possuem diferentes disposições ou conformações das moléculas na rede de cristal. Se um sólido não possuir uma rede de cristal distinguível e a disposição molecular das moléculas for desordenada, é considerado amorf. O estado amorf é estruturalmente similar ao estado líquido [*W. McCrone, Phys. Chem. Org. Solid State (1965) 2:725.767*].

[0003]As formas polimórficas de uma substância de drogas podem possuir diferentes propriedades químicas, físicas e físico-técnicas. As diferenças, por exemplo, podem resultar a partir da embalagem de moléculas na estrutura de cristal (densidade, índice de refração, condutividade, higroscopicidade), propriedades termodinâmicas (ponto de fusão, capacidade calorífica, pressão de vapor, solubilidade), propriedades cinéticas (taxa de dissolução, estabilidade), propriedades da superfície (energia livre de

superfície, tensão, forma, morfologia) e propriedades mecânicas (compactibilidade, resistência à tração). Essas propriedades podem apresentar um efeito direto sobre a capacidade de processar e fabricar o ingrediente farmacêutico ativo (API) e o produto de drogas. O polimorfismo também apresenta implicações farmacológicas devido às propriedades alteradas do estado sólido e adequação para uma formulação especial. Por conseguinte, o polimorfismo de um API pode afetar a qualidade, segurança, eficácia e desenvolvimento de um produto de drogas, e, por conseguinte, é de importância fundamental [D. Giron *et al.*, *J. Therm. Anal. Cal.* (2004) 77:709].

[0004] Além das modificações polimórficas, um API pode ser cristalizado em diferentes formas de sal com um contra-íon adequado. Similar ao polimorfismo, as formas de sal variam entre si no grau de solubilidade e muitos outros fatores físicos e químicos, conforme indicado acima. Em comparação com o ácido livre ou a base livre de API, uma forma de sal adequada pode fornecer uma solubilidade aquosa aprimorada, taxa de dissolução, higroscopicidade, estabilidade química, ponto de fusão ou propriedades mecânicas.

[0005] Os solvatos, também conhecidos como pseudopolimorfos, são formas de cristal que possuem quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente incorporado na rede de cristal. Se o solvente incorporado for a água, o solvato normalmente é conhecido como hidrato.

[0006] O composto de Fórmula (I), a sua fabricação, a sua atividade farmacológica como Inibidor da Demetilase-1 específica de lisina (LSD1), e o seu uso para o tratamento, prevenção e/ou atraso da progressão de doenças associadas ao LSD1 foram descritas na publicação WO 2013/057322 (A1).

[0007] Foi descoberto no momento que o composto de Fórmula (I) é um ingrediente farmacêutico ativo altamente potente (HPAPI). Os HPAPIs são eficazes em níveis de dosagem muito menores do que os APIs tradicionais. Os HPAPIs, por um lado, são benéficos, pois possibilitam medicamentos eficazes que

exigem doses mais baixas e, por conseguinte, provocam menos efeitos colaterais, mas, por outro lado, conduzem a novos desafios de fabricação. Os requisitos de Segurança, Saúde e Meio Ambiente (SHE), de acordo com as diretrizes regulatórias, exigem a fabricação segregada de contenção elevada com necessidades complexas em relação ao projeto de instalações, seleção de equipamentos e processos de fabricação para alcançar os níveis desejados de contenção, minimização da exposição do operador e garantia de proteção e segurança do trabalhador. Por conseguinte, a natureza altamente potente é um problema importante para o desenvolvimento e fabricação de processos.

[0008]O composto de Fórmula (I), conforme obtido de acordo com a descrição da publicação WO 2013/057322 (A1), resulta em pequenas partículas cristalinas em formato de agulha na Forma polimórfica A.

[0009]A etapa de reação final do processo para a fabricação do composto de Fórmula (I) é a desproteção do composto de Fórmula (BOC-I), o composto protegido com a *terc*-butiloxicarbonila (BOC) de Fórmula (I), utilizando o ácido clorídrico em um solvente, seguido pela filtração do sólido obtido. A precipitação reativa após a clivagem do grupo de proteção de BOC com excesso de HCl sob as condições, conforme descrito no Exemplo 5 na página 158 da publicação WO 2013/057322 (A1) produz uma suspensão de partículas extremamente pequenas de Forma A que são pouco filtráveis a partir da mistura de reação, uma vez que, por exemplo, o filtro fica entupido. Além disso, as pequenas partículas de Forma A são facilmente carregadas de maneira eletrostática. O manuseio das partículas com os equipamentos de metal (tal como a espátula) dificilmente é possível.

[0010]Tal estado sólido e formato de partícula é extremamente indesejado para HPAPIs, tornando muito difícil fabricar o composto de Fórmula (I) de maneira segura e bem contida.

[0011]Por conseguinte, existe a necessidade de novos processos

aprimorados e de novas formas polimórficas aprimoradas nos hábitos de cristal alternativos e melhor processáveis.

[0012]Além disso, a desproteção do grupo BOC nas condições descritas no Exemplo 5 na página 158 da publicação WO 2013/057322 (A1) pode produzir os subprodutos genotóxicos a partir da reação do ácido clorídrico e do solvente, por conseguinte, necessitando de etapas de purificação adicionais.

[0013]Também é conhecido no estado da técnica que os sais de ácido diclorídrico de APIs são propensos à decomposição para sais de ácido monoclinico, por conseguinte, liberando o ácido clorídrico corrosivo. No desenvolvimento de APIs, por conseguinte, normalmente é indesejado desenvolver os sais de ácido diclorídrico devido à sua falta de estabilidade e corrosividade conhecidas. De maneira surpreendente, foi descoberto um sal de ácido diclorídrico estável do composto de Fórmula (I), que não se decompõe e libera o ácido clorídrico corrosivo.

[0014]De maneira surpreendente, foi descoberto no momento que, sob determinadas condições, podem ser obtidas novas formas sólidas do composto de Fórmula (I), que estão descritas a seguir, que possuem utilidades e propriedades vantajosas. Elas exibem propriedades físicas e fisicoquímicas substancialmente diferentes e superiores que podem ser benéficas em diversos aspectos relevantes em API e no desenvolvimento de produto de drogas, por exemplo, para a dissolução de API, estabilidade e vida útil de API e do produto de drogas, e/ou rotas facilitadas de fabricação ou purificação. Em especial, a presente invenção fornece as formas sólidas inovadoras do composto de Fórmula (I) com capacidade de processamento aprimorada, segurança aprimorada e estabilidade aumentada de API.

#### **DESCRÍÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO**

[0015]As novas formas sólidas, conforme descritas no presente, são distinguíveis por meio dos métodos analíticos, conforme é conhecido no

estado da técnica, especialmente por meio da difração de raios X de pó, análise de estrutura de cristal, espectroscopia vibratória, ressonância magnética e espectroscopia de massa, calorimetria, termogravimetria, sorção dinâmica de vapor, bem como por meio da microscopia.

[0016]O novo processo para a fabricação das novas formas sólidas do composto de Fórmula (I) não produz nenhum subproduto genotóxico tornando supérfluas as etapas de purificação adicionais do produto. O produto obtido, por conseguinte, é de pureza elevada e toxicidade reduzida e é produzido de maneira mais econômica, mais eficiente e ecológica.

[0017]Salvo definição de outra maneira, todos os termos técnicos e científicos utilizados no presente possuem o mesmo significado que o normalmente entendido por um técnico regular no assunto à qual a presente invenção pertence. Embora métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos no presente possam ser utilizados na prática ou teste da presente invenção, métodos e materiais adequados estão descritos abaixo.

[0018]Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes e outras referências mencionadas no presente são incorporadas como referência na sua totalidade.

[0019]A nomenclatura utilizada na presente invenção é com base na nomenclatura sistemática de IUPAC, a menos que indicado de outra maneira.

[0020]Qualquer valência aberta que apareça em átomos de carbono, oxigênio, enxofre ou nitrogênio nas estruturas no presente indica a presença de hidrogênio, a menos que indicado de outra maneira.

[0021]O termo "álcool C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>" significa uma molécula de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado com 1 a 7 átomos de carbono, em que, pelo menos, um dos átomos de hidrogênio foi substituído por um grupo hidróxi. Em realizações especiais, o álcool contém 1 a 4 átomos de carbono. Em realizações especiais, um dos átomos de hidrogênio foi substituído por um

grupo hidróxi. Os exemplos especiais de álcool C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> incluem o metanol, etanol, isopropanol ou 2-propanol, n-propanol ou 1-propanol, n-butanol ou 1-butanol, isobutanol ou 2-metilpropan-1-ol e *terc*-butanol ou 2-metilpropan-2-ol. O exemplo mais especial de álcool C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> é o 1-propanol.

[0022]O termo "opcional" ou "opcionalmente" significa que um evento ou circunstância posteriormente descrito pode, mas não precisa ocorrer, e que a descrição inclui as instâncias em que o evento ou circunstância ocorre e as instâncias em que não ocorre.

[0023]O termo "ingrediente farmacêutico ativo" (ou "API") significa o composto em uma composição farmacêutica que possui uma atividade biológica especial.

[0024]O termo "farmaceuticamente aceitável" indica um atributo de um material que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que, em geral, é segura, não tóxica e não é biologicamente ou de outra maneira indesejável e é aceitável para a utilização veterinária assim como para a utilização farmacêutica humana.

[0025]Os termos "excipiente farmaceuticamente aceitável" e "excipiente terapeuticamente inerte" podem ser utilizados de maneira intercambiável e significam qualquer ingrediente farmaceuticamente aceitável em uma composição farmacêutica que não possui atividade terapêutica e não é tóxica para o indivíduo administrado, tais como os desintegrantes, aglutinantes, enchimentos, solventes, tampões, agentes de tonicidade, estabilizantes, antioxidantes, tensoativos, veículos, diluentes ou lubrificantes utilizados na formulação de produtos farmacêuticos.

[0026]O termo "composição farmacêutica" significa uma mistura ou solução que comprehende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ingrediente farmacêutico ativo em conjunto com os excipientes farmaceuticamente aceitáveis a serem administrados a um mamífero, por exemplo, um humano que necessite do mesmo.

[0027]O termo "forma sólida" ou "forma" é um termo geral para significar uma forma de cristal e/ou uma forma amorfa de um material sólido.

[0028]Os termos "forma de cristal" e "forma cristalina" podem ser utilizados de maneira intercambiável para significar os polimorfos e pseudopolimorfos de um sólido cristalino.

[0029]Os termos "polimorfo" e "modificação" podem ser utilizados de maneira sinônima para significar uma estrutura de cristal especial na qual um composto pode cristalizar. Diferentes polimorfos possuem diferentes disposições ou conformações das moléculas na rede de cristal, mas todos compartilham a mesma composição elementar.

[0030]O termo "polimorfismo" significa a capacidade de um composto para formar mais de um polimorfo.

[0031]O termo "enantiotropia" significa a relação entre dois ou mais polimorfismos da mesma substância em que a ordem de classificação das estabilidades termodinâmicas dos polimorfismos se altera de maneira reversível a uma temperatura definida.

[0032]O termo "monotropia" significa a relação entre duas ou mais formas de cristal da mesma substância em que a ordem de classificação das estabilidades termodinâmicas dos polimorfos é mantida em todas as temperaturas abaixo do ponto de fusão. Uma forma "metaestável" é uma forma de cristal que não possui a maior de classificação de estabilidade termodinâmica.

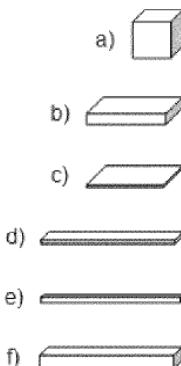
[0033]Os termos "solvato" e "pseudopolimorfo" podem ser utilizados de maneira sinônima para significar um cristal que possui quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente incorporado na rede de cristal. Se o solvente incorporado for a água, o solvato formado será um "hidrato". Quando o solvente incorporado for o álcool, o solvato formado será um "alcoolato".

[0034]O termo "sal" significa um material que é composto de dois

componentes, um ácido e uma base com uma relação estequiométrica claramente definida dos dois formadores de sal. Os cristais de sal são formados por meio de interações de ligação iônica com transferência completa de íons de hidrogênio entre o ácido e base.

[0035] O termo "formato de cristal" significa o(s) elemento(s) básico(s) do corpo de (poliedro(s)) dos quais um único cristal é construído. O formato de cristal é descrito pelos índices de Miller dos planos de rede do(s) poliedro(s).

[0036] O termo "hábito de cristal" significa a morfologia do cristal e, por conseguinte, a aparência física de uma forma sólida. As variações do hábito de cristal são causadas por diferentes taxas de crescimento de planos de rede. Os seguintes hábitos são distinguidos [USP, Capítulo Geral <776> (*Optical Microscopy*)]:



- (a) os cristais equantes são equidimensionais (tais como os cubos ou esferas);
- (b) as placas são cristais tabulares planos e possuem uma espessura e largura similares; mais grossa do que flocos;
- (c) os flocos são cristais finos e planos que possuem uma espessura e largura similares; mais finos que as placas;
- (d) as lâminas (ripas) são cristais alongados, finos e do tipo lâmina;
- (e) as agulhas são cristais aciculares, finos e altamente alongados que possuem espessura e largura similares;

(f) as colunas são cristais prismáticos alongados, com maior largura e espessura do que as agulhas.

[0037]O termo "diâmetro esférico equivalente" (ou ESD) de um objeto não esférico, por exemplo, uma partícula de formato irregular, é o diâmetro de uma esfera de volume equivalente.

[0038]Os termos "valor d<sub>50</sub>" e "diâmetro mediano de massa" (ou MMD) podem ser utilizados de maneira intercambiável e indicam o tamanho médio de partícula em massa, isto é, o diâmetro médio equivalente de uma partícula, que é definido como o diâmetro em que 50% (p) das partículas do conjunto possuem um diâmetro esférico equivalente maior, e os outros 50% (p) possuem um diâmetro esférico equivalente menor.

[0039]O termo "aglomerado" significa uma montagem de partículas primárias que são unidas de maneira rígida tal como por meio da fusão, sinterização ou crescimento. Os aglomerados não podem ser facilmente dispersos. O termo "aglomeração" significa um processo em que as partículas primárias são unidas para formar um aglomerado.

[0040]O termo "agregado" significa uma montagem de partículas primárias que estão ligeiramente unidas entre si por meio do contato. Os agregados podem ser facilmente dispersos. O termo "agregação" significa um processo em que as partículas primárias estão ligadas entre si para formar um agregado.

[0041]O termo "forma amorfa" significa um material sólido que não possui uma rede de cristal distinguível e a disposição molecular das moléculas não possui uma ordem de longo alcance. Em especial, amorfó significa um material que não mostra um pico de difração de Bragg preciso. A lei de Bragg descreve a difração de material cristalino com a equação " $2d \cdot \sin(\theta) = n \cdot \lambda$ ", em que "d" significa a distância perpendicular (em Angstroms) entre pares de planos adjacentes em um cristal ("espaçamento d"),

"Theta" indica o ângulo de Bragg, "lambda" significa o comprimento de onda e "n" é um número inteiro. Quando a lei de Bragg é cumprida, os feixes refletidos estão em fase e interferem de maneira construtiva para que os picos de difração de Bragg sejam observados no padrão de difração de raios X. Nos ângulos de incidência diferentes do ângulo de Bragg, os feixes refletidos estão fora de fase e ocorre uma interferência destrutiva ou um cancelamento. O material amorfo não satisfaz a lei de Bragg e nenhum pico de difração de Bragg é observado no padrão de difração de raios X. O padrão de XRPD de um material amorfo ainda é caracterizado pelo fato de que um ou mais halos amorfos.

[0042]O termo "XRPD" significa o método analítico de difração de raio X de pó. A repetibilidade dos valores angulares está no intervalo de  $2\text{Theta} \pm 0,2^\circ$ , mas especialmente no intervalo de  $2\text{Theta} \pm 0,1^\circ$ . O termo "aproximadamente" fornecido em combinação com um valor angular significa a variância que está no intervalo de  $2\text{Theta} \pm 0,2^\circ$ , especialmente no intervalo de  $2\text{Theta} \pm 0,1^\circ$ . A intensidade relativa do pico de XRPD depende de muitos fatores, tais como o fator de estrutura, fator de temperatura, cristalinidade, fator de polarização, multiplicidade e fator de Lorentz. As intensidades relativas podem variar consideravelmente de uma medida para outra devido aos efeitos de orientação de preferência. De acordo com USP 941 (US Pharmacopoeia, 37<sup>a</sup> Edição, Capítulo Geral 941), as intensidades relativas entre duas amostras do mesmo material podem variar consideravelmente devido aos efeitos de "orientação de preferência". Os materiais anisotrópicos que adotam a orientação de preferência irão conduzir à distribuição anisotrópica de propriedades tais como o módulo, força, ductilidade, tenacidade, condutividade elétrica, expansão térmica, e similares, conforme descrito, por exemplo, em Kocks U.F. et al., (*Texture and Anisotropy: Preferred Orientations in Polycrystals and Their Effect on Materials Properties*, Cambridge University

Press, 2000). Em XRPD, mas também na espectroscopia de Raman, as orientações de preferência provocam uma alteração na distribuição da intensidade. Os efeitos de orientação de preferência são especialmente pronunciados com os APIs cristalinos de tamanho de partícula relativamente grande.

[0043]A abreviação "FWHM" significa a largura total ao meio máximo, que é uma largura de um pico (por exemplo, aparecendo em um espectro, especialmente em um padrão de XRPD) em sua meia altura.

[0044]O termo "pico de difração de Bragg preciso" em relação aos padrões de difração de raios X significa um pico que é observado se a lei de difração de Bragg for cumprida. Em geral, a FWHM de um pico de difração de Bragg preciso é inferior a 0,5º 2-theta.

[0045]O termo "halo amorfo" em relação aos padrões de difração de raios X significa um máximo aproximado de difração forma de sino no padrão de difração de raio X de pó de um material amorfo. A FWHM de um halo amorfo, em princípio, é maior que a FWHM do pico de material cristalino.

[0046]Os termos "FTIR" e "IR" indicam o método analítico da espectroscopia de infravermelho.

[0047]O termo "Raman" significa o método analítico da espectroscopia de Raman. O termo "aproximadamente" fornecido em combinação com as mudanças de Raman significa a repetibilidade que está no intervalo de  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ .

[0048]O termo "microspectroscopia de Raman confocal" (CRM) se refere a um dispositivo analítico em que um espetrômetro de Raman é acoplado a um microscópio ótico com a capacidade de filtrar, de maneira espacial, o volume da amostra. A CRM possibilita uma visualização de ampliação elevada de uma amostra e análise de Raman de um volume de amostra com dimensões até 1  $\mu\text{m}$  e inferiores (Dieing T. et al., (Eds.), *Confocal*

*Raman Microscopy*, Springer, 2011).

[0049]O termo "SEM" significa o método analítico de Microscopia Eletrônica de Varredura. A Microscopia Eletrônica de Varredura está utilizando um feixe de elétrons altamente focado para varrer a superfície da amostra a ser retratada. Quando os elétrons deste feixe interagem com a amostra, eles extraem alguns elétrons do invólucro interno (elétrons secundários) dos átomos na superfície da amostra. Estes elétrons emitidos são detectados pelo denominado detector de elétrons secundário. Devido à sua posição direcionada para um ângulo de 45 graus para a amostra em comparação com o eixo do feixe de elétrons excitados, isso possibilita gerar um efeito de sombreamento. Esse efeito de sombreamento contribui para a resolução topográfica muito elevada das imagens de microscopia eletrônica. A microscopia eletrônica também apresenta a vantagem de uma grande profundidade de visão.

[0050]O termo "pureza de estado sólido" ou "pureza de formas sólidas" se refere à análise de fase quantitativa em que o grau de cristalinidade e a quantidade de outras formas sólidas são determinados e quantificados utilizando a XRPD de acordo com o Capítulo Geral da Farmacopeia dos Estados Unidos <941>.

[0051]O termo "micronização" significa um processo em que o tamanho de partícula de um material sólido é diminuído para um valor de d<sub>50</sub> inferior a 10 µm por meio de um método adequado, tal como a moagem, batimento ou trituração.

[0052]O termo "condições ambientais" significa as condições experimentadas em um laboratório padrão, por exemplo, a pressão atmosférica, ar, temperatura ambiente entre 18º C e 28º C, umidade entre 30% rH e 80% rH.

[0053]O termo "higroscopicidade" descreve a capacidade de um material sólido para adsorver a umidade. A higroscopicidade de um API

fornecido é caracterizada pela [Farmacopeia Europeia - 6<sup>a</sup> Edição (2008), Capítulo 5.11) por meio do aumento de massa quando a umidade relativa é aumentada de 0% rH para 90% rH:

- não higroscópico: aumento de peso  $\Delta m < 0,2\%$ ;
- ligeiramente higroscópico: aumento de peso  $0,2\% \leq \Delta m < 2,0\%$ ;
- higroscópico: aumento de peso  $2,0\% \leq \Delta m < 15,0\%$ ;
- muito higroscópico: aumento de peso  $\Delta m \geq 15,0\%$ ;
- deliquescente: água suficiente é adsorvida para formar um líquido.

[0054]O termo "ingrediente farmacêutico ativo altamente potente" (HPAPI) significa os ingredientes farmacêuticos ativos que exibem uma potência definida por:

- uma dose biologicamente eficaz igual ou inferior a 150 µg por kg de peso corporal;
- uma dose terapêutica diária igual ou inferior a 10 mg;
- um limite de exposição ocupacional (OEL) igual ou inferior a 10 µg por m<sup>3</sup> de ar (8 h ponderada em média); ou
- uma exposição diária aceitável (ADE) igual ou inferior a 100 µg por dia (exposição ao longo da vida).

[0055]O termo "Exposição Diária Aceitável" (ADE) indica a dose que é improvável que cause um evento de saúde adverso ou efeitos fisiológicos indesejados se um indivíduo for exposto a esta dose ou abaixo desta, durante a duração máxima esperada da utilização da droga portadora do contaminante ou de maneira alternativa para a utilização ao longo da vida.

[0056]De acordo com a "regra de calor de fusão" (ou "regra de entalpia da fusão") por Burger / Ramberger (A. Burger e R. Ramberger, Mikrochim. Acta, 1979, 2, 259-271), quanto mais estável for o polimorfo, mais elevado será o ponto de fusão e o calor de fusão em um sistema monotrópico. Se o polimorfo de

ponto de fusão mais elevado de um composto possuir a menor entalpia (calor) de fusão, os dois polimorfismos são enantiotrópicos. Se o polimorfo de ponto de fusão inferior possuir a menor entropia (calor) de fusão, os dois polimorfismos provavelmente estarão relacionados de maneira monotrópica. Se a diferença nos pontos de fusão for superior a 30º C, esta regra não deve ser considerada.

[0057] De acordo com a "regra de densidade" de Burger / Ramberger (A. Burger e R. Ramberger, Mikrochim. Acta, 1979, 2, 259-271), o polimorfo mais estável possui maior densidade. Em especial, a regra afirma que, se um polimorfo possuir uma densidade inferior ao outro polimorfo à temperatura ambiente, por conseguinte, pode-se assumido que, em zero absoluto, a forma com a densidade inferior não é estável.

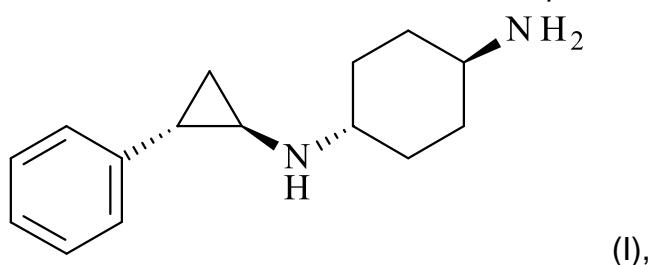
[0058] O termo "Forma A", conforme utilizado no presente, significa a Forma polimórfica A cristalina anidra do dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina.

[0059] O termo "Forma B", conforme utilizado no presente, indica a Forma polimórfica B anidra cristalina do dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina.

[0060] O termo "Forma C", conforme utilizado no presente, indica a Forma polimórfica C cristalina anidra cristalina do dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0061] Em detalhes, a presente invenção se refere às formas sólidas inovadoras, especialmente as formas de cristal, de um composto de Fórmula (I)



- ou seus sais.

[0062]O composto de Fórmula (I) se refere à (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina [No. Reg. CAS 1431304-21-0] e vice-versa.

[0063]Em especial, o composto de Fórmula (I) se refere a um sal de cloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina e vice-versa.

[0064]Mais especialmente, o composto de Fórmula (I) se refere ao dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina [No. Reg. CAS 1431303-72-8] e vice-versa.

[0065]Em uma realização especial da presente invenção, a forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito acima, é uma forma cristalina.

[0066]Em uma realização especial da presente invenção, a forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito acima, é um sal de dicloridreto.

[0067]Em uma realização especial da presente invenção, a forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito acima, está presente na forma sólida especificada com uma pureza de, pelo menos, 90% (p/p), especialmente, pelo menos, 95% (p/p), mais especialmente, pelo menos, 99% (p/p).

#### FORMA A

[0068]O dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina na Forma polimórfica A anidra (Forma A) foi implicitamente descrito na publicação WO 2013/057322 (A1).

[0069]Foi descoberto que a Forma A ocorre como pequenas partículas em formato de flocos, conforme pode ser observado a partir das micrografias de SEM exibidas nas Figuras 11 e 12. Também Foi descoberto que a Forma A é ligeiramente higroscópica. Devido ao tamanho de partícula desfavorável e ao formato das partículas, a Forma A não é otimamente adequada para o desenvolvimento de produtos de drogas.

[0070]A Forma A é caracterizada pelo padrão de difração de

XRPD da Figura 1.

[0071]A Forma A é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD nas posições de pico, conforme indicado na Tabela 2, especialmente por picos de XRPD nos ângulos de difração 2Theta de 3,4°, 14,6°, 20,3°, 20,6°, 25,0° e 25,6°.

[0072]A Forma A ainda é caracterizada pelo espectro de IR da Figura 5.

[0073]A Forma A ainda é caracterizada por bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de IR, conforme indicado na Tabela 6.

[0074]A Forma A ainda é caracterizada pelos espectros de Raman das Figuras 7 e 8.

[0075]A Forma A ainda é caracterizada por bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de Raman, conforme indicado na Tabela 8.

[0076]Foi descoberto que o dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina pode ser preparado e isolado em outras modificações cristalinas diferentes que são distinguíveis pelo seu padrões de difração de raio X de pó, espectros vibratórios e que exibem vantagens surpreendentes mas relevantes e benéficas para o desenvolvimento e administração de API e produto de drogas em comparação com a Forma A.

[0077]Além da Forma A anteriormente descrita do dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina, foram descobertas e caracterizadas mais duas formas anidras polimórficas (Forma B e Forma C).

### **FORMA B**

[0078]A Forma B do dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina pode ser obtida se preparada sob condições controladas, mesmo sem semeadura, por exemplo, de acordo com os processos descritos no presente.

[0079]Em comparação com a Forma A, a Forma B ocorre como

partículas maiores de formato de placa, conforme pode ser observado a partir das micrografias de SEM exibidas nas Figuras 13 e 14. A estabilidade de Forma B é substancialmente aumentada em comparação com a Forma A.

[0080]A Forma B é ligeiramente higroscópica, mas não se observa nenhuma alteração de fase durante a incubação de longo prazo em temperatura elevada ou em umidade elevada, até mesmo a 100% rH. O armazenamento a longo prazo da Forma A com umidade aumentada, por exemplo, a 100% rH não induzem uma alteração de fase para a Forma B.

[0081]A Forma B se decompõe acima de 210º C antes do ponto de fusão.

[0082]Foi descoberto que a Forma B é o polimorfo mais estável, por exemplo, em experiências de suspensão de equilíbrio a longo prazo.

[0083]Uma realização especial da presente invenção se refere ao dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina na Forma polimórfica B anidra (Forma B), conforme descrito no presente.

[0084]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende um pico de XRPD em um ângulo de difração 2Theta de 14,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0085]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende um pico de XRPD em um ângulo de difração 2Theta de 14,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0086]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende um pico de XRPD em um ângulo de difração 2Theta de 24,8º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0087]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende um pico de XRPD em um ângulo de difração 2Theta de 24,8º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0088]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma

B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende um pico de XRPD em um ângulo de difração 2Theta de 16,0º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0089]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende um pico de XRPD em um ângulo de difração 2Theta de 16,0º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0090]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º e 24,8º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0091]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º e 24,8º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0092]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º e 24,8º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0093]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º e 24,8º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0094]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 20,6º e 24,8º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0095]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 20,6º e 24,8º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0096]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º e 24,8º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0097]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de

XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º e 24,8º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0098]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º, 24,8º, 25,7º e 31,5º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0099]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º, 24,8º, 25,7º e 31,5º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0100]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º, 24,8º, 25,7º, 31,5º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$  ).

[0101]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º, 24,8º, 25,7º, 31,5º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$  ).

[0102]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º, 24,8º, 25,6º e 31,5º ( $\pm 0,2^\circ$  ).

[0103]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º, 24,8º, 25,6º e 31,5º ( $\pm 0,1^\circ$  ).

[0104]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º, 24,8º,

25,6º, 31,5º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0105]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º, 24,8º, 25,6º, 31,5º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0106]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º, 24,8º, 31,5º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0107]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9º, 16,0º, 20,6º, 24,8º, 31,5º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0108]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,7º, 31,5º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0109]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,7º, 31,5º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0110]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,6º, 31,5º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0111]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º,

20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,6º, 31,5º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0112]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,7º, 31,5º e 35,2º ( $\pm 0,2^\circ$ )

[0113]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,7º, 31,5º e 35,2º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0114]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,6º, 31,5º e 35,2º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0115]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,6º, 31,5º e 35,2º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0116]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,7º, 31,5º e 35,1º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0117]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,7º, 31,5º e 35,1º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0118]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º,

20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,6º, 31,5º e 35,1º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0119]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 20,6º, 21,7º, 24,8º, 25,6º, 31,5º e 35,1º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0120]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,7º, 31,5º, 35,2º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0121]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,7º, 31,5º, 35,2º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0122]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,6º, 31,5º, 35,2º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0123]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,6º, 31,5º, 35,2º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0124]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,7º, 31,5º, 35,1º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0125]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º,

18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,7º, 31,5º, 35,1º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0126]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,6º, 31,5º, 35,1º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0127]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,6º, 31,5º, 35,1º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0128]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,7º, 31,5º, 35,2º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0129]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,7º, 31,5º, 35,2º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0130]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,6º, 31,5º, 35,2º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0131]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,6º, 31,5º, 35,2º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0132]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º,

18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,7º, 31,5º, 35,1º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0133]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,7º, 31,5º, 35,1º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0134]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,6º, 31,5º, 35,1º e 35,9º ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0135]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6º, 14,9º, 16,0º, 17,7º, 18,7º, 19,4º, 20,6º, 21,7º, 24,4º, 24,8º, 25,6º, 31,5º, 35,1º e 35,9º ( $\pm 0,1^\circ$ ).

[0136]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD nas posições de pico, conforme indicado na Tabela 4, Tabela 5, Tabela 10 e/ou Tabela 11 ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[0137]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada pelo padrão de difração de XRPD da Figura 2, Figura 3, Figura 15 e/ou Figura 16.

[0138]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada pelo espectro de IR da Figura 6.

[0139]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de IR, conforme indicado na Tabela 7.

[0140]Conforme descrito acima, o composto de Fórmula (I) é um ingrediente farmacêutico ativo altamente potente (HPAPI). A dose diária antecipada, por conseguinte, é muito baixa, isto é, <1 mg/d. Consequentemente, a carga de

droga em uma forma sólida será muito baixa, por exemplo, inferior a 1 mg de API por 100 mg de comprimido. A detecção de forma sólida do composto de Fórmula (I) em uma composição farmacêutica, por conseguinte, é um grande desafio que requer tecnologias analíticas dedicadas, tais como a espectroscopia resolvida, de maneira espacial, tal como, por exemplo, a microspectroscopia de Raman confocal.

[0141]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por uma banda característica ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de Raman a  $1.225 \text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ).

[0142]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de Raman a  $1.225 \text{ cm}^{-1}$  e  $745 \text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ).

[0143]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de Raman a  $1.225 \text{ cm}^{-1}$ ,  $745 \text{ cm}^{-1}$ ,  $207 \text{ cm}^{-1}$  e  $106 \text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ).

[0144]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada por bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de Raman, conforme indicado na Tabela 9.

[0145]Em uma realização especial da presente invenção, a Forma B é caracterizada pelos espectros de Raman das Figuras 9 e 10.

### **FORMA C**

[0146]Foi descoberto que a Forma C do dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina é um polimorfo instável de temperatura elevada. Após o aquecimento, a Forma A se transforma de maneira reversível em Forma C a cerca de  $140^\circ \text{ C}$ . Após o resfriamento, a Forma C se transforma de volta em Forma A a cerca de  $127^\circ \text{ C}$ . A decomposição é observada quando o material é aquecido a  $210^\circ \text{ C}$  ou superior. A Forma A e a Forma C estão enantiotropicamente relacionadas. A Forma C não pode ser preparada após o aquecimento da Forma B.

[0147]A Forma C é caracterizada pelo padrão de difração de XRPD da Figura 4.

[0148]A Forma C é caracterizada por um padrão de difração de XRPD que compreende os picos de XRPD nas posições de pico, conforme indicado na Tabela 3, especialmente por picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 3,3º, 14,7º, 20,3º, 21,0º e 24,8º.

[0149]Em uma realização especial da presente invenção, os padrões de difração de XRPD foram registrados utilizando uma fonte de radiação alfa Cu K.

[0150]A Tabela 1 lista os dados relevantes da estrutura de cristal da Forma B. As constantes da rede, o volume da célula unitária e a densidade calculada são com base nos dados da temperatura ambiente. Para este propósito, as constantes de rede obtidas a partir de análise de estrutura de cristal único foram refinadas com os padrões de referência de XRPD das condições ambientais experimentais utilizando o software TOPAS 4.0, Bruker AXS.

#### TABELA 1

#### DADOS ESTRUTURAIS DE CRISTAL ÚNICO DA FORMA B

Forma de cristal	Forma B	
Descrição de forma sólida	Anidrato	
Temperatura de medição	100 K	
Sistema de cristal	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)	
Dimensões da célula unitária:	a	5,1542 Å
	b	51,6258 Å
	c	6,1715 Å
	α	90º
	β	100,804º
	γ	90º
Volume da célula	1.613,06 Å <sup>3</sup>	
Moléculas de API na célula unitária	2	
Densidade calculada	1,249 g/cm <sup>3</sup>	

[0151]As Tabelas 2, 3, 4, 5, 10 e 11 listam as posições de pico do XRPD e as intensidades relativas dos picos principais de XRPD das Formas A,

B e C. Uma vez que a Forma B ocorre como cristais maiores, as orientações de preferência podem provocar uma alteração na intensidade distribuição e, por conseguinte, quatro Tabelas são apresentadas (Tabela 4, Tabela 5, Tabela 10 e Tabela 11).

### TABELAS 2 E 3

#### POSIÇÕES DE PICO XRPD E INTENSIDADES RELATIVAS DOS PICOS PRINCIPAIS DE XRPD DAS FORMAS A E C

Tabela 2		Tabela 3	
Forma A		Forma C	
2Theta/°	Int. rel. / % *	2Theta/°	Int. rel. / % *
3,4	22,07	3,3	100
6,9	12,75	6,6	26,94
14,6	28,42	14,1	10,16
15,2	16,29	14,7	42,78
15,5	10,42	15,0	28,05
16,7	13,93	15,6	20,97
17,1	13,96	16,2	23,62
17,5	18,36	17,5	22,36
17,7	16,18	18,3	15,57
18,5	16,97	18,8	15,39
19,2	12,05	19,3	12,93
19,9	10,82	19,9	27,89
20,3	29	20,3	54,54
20,6	24,6	21,0	32,46
21,0	12,55	21,4	23,15
21,4	16,52	21,8	16,42
21,6	16,53	22,6	17,05
24,0	11,51	23,5	22,75
24,4	10,08	24,0	18,86
25,0	100	24,8	73,21
25,4	11,68	25,6	23,03
25,6	20,02	26,2	10,55
30,9	11,39	26,6	11,14
31,3	18,6	26,9	10,36
35,4	14,14	29,2	12,25
35,7	10,77	29,6	11,13
		31,2	17,6
		35,2	18,67
		35,4	16,15

[0152]As intensidades relativas podem variar consideravelmente

de uma medida para outra.

#### TABELAS 4, 5, 10 E 11

#### POSIÇÕES DE PICO XRPD E INTENSIDADES RELATIVAS DOS PICOS PRINCIPAIS DE

#### XRPD DE FORMA B

Tabela 4		Tabela 5		Tabela 10		Tabela 11	
Forma B		Forma B		Forma B		Forma B	
2Theta/°	Int. rel. / % *	2Theta/°	Int. rel. / % *	2Theta/°	Int. rel. / % *	2Theta/°	Int. rel. / % *
3,4	59,9	3,4	2,9	14,6	10,6	3,4	5,7
6,8	22,7	14,6	11,3	14,9	27,8	14,6	13,7
10,2	11,9	14,9	38,0	15,4	3,9	14,9	61,3
13,6	11,4	15,4	4,0	16,0	7,2	15,4	7,4
14,6	23,4	16,0	8,0	16,8	3,2	16,0	16,2
14,9	77,2	16,8	2,4	17,5	4,0	16,8	4,4
15,4	17,6	17,5	3,9	17,7	9,7	17,5	4,6
16,1	49,1	17,7	13,9	18,1	4,5	17,7	21,0
16,8	16,1	18,1	4,1	18,7	5,5	18,1	6,9
17,5	12,5	18,7	4,7	19,4	4,1	18,7	8,0
17,7	28,9	19,4	2,9	20,6	58,0	19,4	7,4
18,1	14,2	20,2	2,0	20,8	3,3	20,6	57,0
18,5	10,3	20,6	54,0	21,2	2,6	20,8	4,6
18,7	21,1	20,8	3,3	21,6	11,9	21,1	5,7
18,9	10,4	21,2	3,3	24,8	100,0	21,6	18,2
19,4	20,1	21,6	11,0	25,2	3,2	23,0	3,8
19,9	11,0	23,8	2,2	25,6	10,2	23,8	5,0
20,2	11,3	24,4	2,7	29,3	4,2	24,4	8,9
20,6	69,6	24,8	100,0	29,5	4,0	24,8	100,0
20,8	12,0	25,2	3,1	29,7	3,7	25,2	3,8
21,1	22,2	25,6	21,7	31,3	3,2	25,7	25,2
21,7	35,3	29,3	4,2	31,5	26,9	29,3	4,4
22,1	12,0	29,5	3,8	31,7	2,8	29,5	3,9
23,0	11,2	29,7	4,0	32,0	3,1	29,7	4,9
23,8	30,9	31,3	3,1	35,1	12,0	30,4	2,5
23,9	11,4	31,5	22,8	35,3	3,8	30,5	2,5
24,4	49,1	31,7	3,4	35,6	8,9	31,3	3,1
24,8	100,0	32,0	4,5	35,9	7,5	31,5	22,2
25,2	13,2	35,2	10,5	37,0	2,9	31,7	4,0
25,7	45,5	35,3	4,5	37,2	3,3	32,0	5,3
27,9	10,9	35,6	8,8	37,9	2,0	35,1	12,3
30,4	12,1	35,9	8,3			35,3	4,6
31,2	10,4	37,1	2,6			35,6	8,8
31,5	31,3	37,2	2,6			35,9	11,3
35,2	13,8					36,6	2,5
35,6	12,7					37,1	3,1
35,9	19,4					37,2	3,4
						37,9	2,6

[0153]As intensidades relativas podem variar consideravelmente

de uma medida para outra.

[0154]A Tabela 6 lista as bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de IR da Forma A (o erro é de  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ) Os picos sublinhados com N no final são devidos ao agente de reflexão Nujol.

[0155]A Tabela 7 lista as bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de IR de Forma B (o erro é de  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ) Os picos sublinhados com N no final são devidos ao agente de reflexão Nujol.

**TABELA 6**

**BANDAS CARACTERÍSTICAS NO ESPECTRO DE IR DE FORMA A**

Forma A					
Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (% de transmissão)	Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (% de transmissão)	Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (% de transmissão)
2.924N	0	1.500	74	1.047	84
2.853N	4	1.466	30	932	90
2.692	27	1.392	80	912	86
2.571	40	1.377N	64	881	91
2.479	56	1.310	89	831	92
2.434	51	1.208	93	771	92
2.044	72	1.153	92	752	76
1.612	58	1.124	87	747	74
1.531	65	1.111	91	734	86
1.517	63	1.081	75	691	61

**TABELA 7**

**BANDAS CARACTERÍSTICAS NO ESPECTRO DE IR DE FORMA B**

Forma B					
Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (% de transmissão)	Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (% de transmissão)	Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (% de transmissão)
2.924N	0	1.530	80	952	86
2.853N	7	1.517	50	935	81
2.689	21	1.500	76	924	85
2.656	28	1.466	27	912	77
2.568	35	1.392	79	881	79
2.516	53	1.377N	69	834	84
2.476	47	1.208	88	762	72
2.434	39	1.124	79	756	62
2.081	85	1.111	82	744	68
2.045	59	1.080	72	690	48
1.611	54	1.044	78		
1.590	72	1.028	85		

[0156]A Tabela 8 lista as bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no

espectro de Raman de Forma A (erro é  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ) e a Tabela 9 lista as bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de Raman de Forma B (o erro é  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ).

**TABELA 8****BANDAS CARACTERÍSTICAS NO ESPECTRO DE RAMAN DE FORMA A**

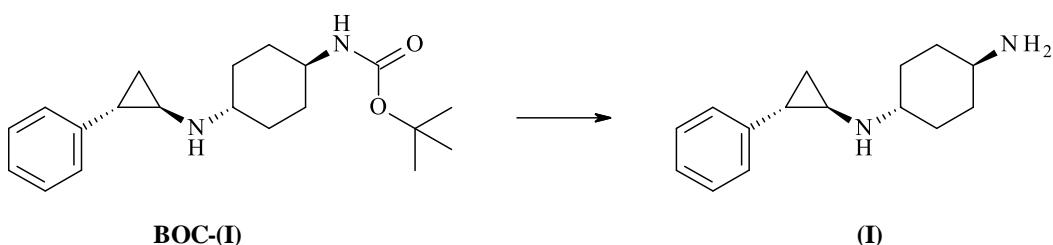
Forma A					
Mudança do número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (unidades arb.)	Mudança do número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (unidades arb.)	Mudança do número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (unidades arb.)
3083	0,052	1392	0,045	833	0,034
3.055	0,155	1.376	0,083	790	0,144
3.011	0,099	1.311	0,046	772	0,042
2.951	0,248	1.263	0,081	757	0,047
2.934	0,155	<b>1.234</b>	0,055	<b>734</b>	0,034
2.911	0,195	<b>1.220</b>	0,071	620	0,061
2.880	0,150	1.208	0,088	498	0,094
2.868	0,149	1.186	0,053	449	0,054
2.744	0,044	1.159	0,040	389	0,050
2.572	0,026	1.078	0,037	356	0,044
1.606	0,145	1.042	0,125	281	0,043
1.584	0,045	1.003	0,206	<b>204</b>	0,072
1.502	0,025	956	0,028	174	0,084
1.487	0,067	933	0,034	100	0,469
1.471	0,036	915	0,038	60	0,487
1.446	0,082	882	0,037		

**TABELA 9****BANDAS CARACTERÍSTICAS NO ESPECTRO DE RAMAN DE FORMA B**

Forma B					
Mudança do número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (unidades arb.)	Mudança do número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (unidades arb.)	Mudança do número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidade (unidades arb.)
3.089	0,032	1.446	0,041	757	0,024
3.069	0,053	1.377	0,040	<b>745</b>	0,026
3.053	0,126	1.312	0,024	619	0,031
3.040	0,059	1.262	0,050	497	0,049
3.013	0,072	<b>1.225</b>	0,062	477	0,039
2.952	0,133	1.209	0,042	448	0,037
2.935	0,081	1.180	0,032	387	0,033
2.910	0,099	1.155	0,030	277	0,030
2.881	0,077	1.073	0,025	<b>207</b>	0,041
2.867	0,079	1.041	0,094	140	0,091
1.606	0,095	1.003	0,136	<b>106</b>	0,240
1.583	0,024	914	0,027	77	0,299
1.501	0,017	881	0,037	58	0,384
1.487	0,032	831	0,031		
1.473	0,023	791	0,068		

[0157]A presente invenção ainda se refere a um processo para a

preparação de formas sólidas do composto de Fórmula (I), conforme definido acima, que compreende a desproteção do composto de Fórmula BOC-(I) correspondente ao carbamato de ((trans)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexila) de *terc*-butila, o composto protegido com BOC de Fórmula (I).



[0158]Uma outra realização da presente invenção se refere a um processo para a preparação de Forma B do composto de Fórmula (I), conforme definido acima que compreende as etapas de reação:

- (a) da dissolução de um composto de Fórmula BOC-(I) em um solvente;
- (b) da adição de uma solução de HCl;
- (c) da adição de água a uma temperatura elevada;
- (d) da cristalização do produto por meio da redução gradual da temperatura.

[0159]Em uma realização especial da presente invenção, o solvente na etapa (a) é um álcool C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, especialmente o 1-propanol.

[0160]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (a) é realizada à temperatura ambiente.

[0161]Em uma realização especial da presente invenção, a solução da etapa (b) é uma solução aquosa.

[0162]Em uma realização especial da presente invenção, a solução da etapa (b) é uma solução aquosa que compreende o HCl a uma concentração de 5% m/m a 40% m/m, mais especialmente, a uma concentração de 10% m/m a 35% m/m, mais especialmente ainda, a uma

concentração de 20% m/m a 30% m/m.

[0163]Em uma realização especial da presente invenção, o excesso de HCl é adicionado na etapa (b).

[0164]Em uma realização especial da presente invenção, são adicionados 2 a 20 equivalentes de HCl na etapa (b), mais especialmente, de 10 a 15 equivalentes de HCl.

[0165]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (b) é realizada à temperatura ambiente.

[0166]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (b) é seguida por agitação, especialmente, a 30º C a 50º C, mais especialmente, a 40º C.

[0167]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (b) é seguida por concentração do solvente por meio da evaporação.

[0168]Em uma realização especial da presente invenção, são adicionados na etapa (c), pelo menos, 5 equivalentes de água, especialmente, de 10 a 50 equivalentes de água, mais especialmente, de 15 a 20 equivalentes de água, mais especialmente ainda, de 16 a 17 equivalentes de água.

[0169]Em uma realização especial da presente invenção, a água na etapa (c) é adicionada gradualmente, especialmente gota a gota.

[0170]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (c) é realizada a uma temperatura superior a 50º C, especialmente, a uma temperatura a partir de 50º C a 90º C, mais especialmente, a partir de 60º C a 90º C, mais especialmente ainda, a partir de 75º C a 90º C, ainda mais especialmente, a partir de 75º C a 85º C.

[0171]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (c) é seguida por agitação da suspensão até a dissolução.

[0172]Em uma realização especial da presente invenção, a temperatura na etapa (d) reduz para uma temperatura final entre -20º C e a

temperatura ambiente, especialmente, a uma temperatura final entre -20º C e 10º C, mais especialmente, a uma temperatura final entre -10º C e 0º C.

[0173]Em uma realização especial da presente invenção, a temperatura na etapa (d) reduz a uma taxa de 1 a 100º C/h, especialmente, de 5 a 20º C/h, mais especialmente, de 10º C/h.

[0174]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (d) é seguida por filtração.

[0175]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (d) é seguida por filtração e enxague, especialmente por enxague com o solvente da etapa (a) a uma temperatura inferior a 0º C.

[0176]Uma outra realização, a presente invenção se refere a um processo para a preparação de formas sólidas do composto de Fórmula (I), conforme definido acima que compreende as etapas de reação:

(e) da dissolução de um composto de Fórmula BOC-(I) em 1-propanol;

(f) da adição de uma solução de HCl em 1-propanol;

(g) da separação física do precipitado.

[0177]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (e) é realizada à temperatura ambiente.

[0178]Em uma realização especial da presente invenção, a solução da etapa (f) compreende o HCl a uma concentração de 5% m/m a 40% m/m, mais especialmente, a uma concentração de 10% m/m a 35% m/m, mais especialmente ainda, a uma concentração de 10% m/m a 20% m/m.

[0179]Em uma realização especial da presente invenção, são adicionados de 2 a 20 equivalentes de HCl na etapa (f), mais especialmente, de 10 a 15 equivalentes de HCl.

[0180]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (f) é realizada à temperatura ambiente.

[0181]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (f) é seguida por agitação, especialmente, a 30º C a 50º C, mais especialmente, a 40º C.

[0182]Em uma realização especial da presente invenção, a separação física na etapa (g) é uma filtração.

[0183]Em uma realização especial da presente invenção, a etapa (g) é seguida por enxague com 1-propanol a uma temperatura inferior a 0º C.

[0184]Outra realização fornece as composições farmacêuticas ou medicamentos que compreendem as formas sólidas do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, bem como os métodos de uso das formas sólidas do composto de Fórmula (I), de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para a preparação de tais composições e medicamentos.

[0185]As composições são formuladas, dosadas e administradas de acordo com a boa prática médica. Os fatores a considerar neste contexto incluem o distúrbio específico a ser tratado, o mamífero específico a ser tratado, a condição clínica do paciente individual, a causa do distúrbio, o local de liberação do agente, o método de administração, o cronograma de administração e outros fatores conhecidos dos praticantes de medicina.

[0186]As formas sólidas do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, podem ser administradas por qualquer via adequada, que inclui a via oral, tópica (que inclui a bucal e sublingual), retal, vaginal, transdérmica, parentérica, subcutânea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal e, caso desejado, para o tratamento local, a administração intralesional. As infusões parentéricas incluem a administração intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal ou subcutânea.

[0187]As formas sólidas do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, podem ser administradas em qualquer forma de administração conveniente, por exemplo, os comprimidos, pós, cápsulas, soluções, dispersões, suspensões, xaropes, aerossóis, supositórios, géis, emulsões, adesivos e similares. Tais composições podem conter os componentes convencionais, nas preparações farmacêuticas, por exemplo, os diluentes, veículos, agentes modificadores do pH, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsionantes, adoçantes, colorantes, aromatizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de máscara, antioxidantes, e outros agentes ativos. Elas também ainda podem compreender outras substâncias terapeuticamente valiosas.

[0188]Uma formulação típica é preparada por meio da mistura de uma forma sólida de um composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Os excipientes adequados são bem conhecidos dos técnicos do assunto e estão descritos em detalhes, por exemplo, em Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000, e Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. As formulações também podem incluir um ou mais tampões, agentes de estabilização, tensoativos, agentes de umidificação, agentes lubrificantes, emulsionantes, agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de processamento, colorantes, adoçantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluentes e outros aditivos conhecidos para se obter uma apresentação elegante da droga (isto é, um composto da presente invenção ou uma sua composição farmacêutica) ou auxiliar na fabricação do produto farmacêutico (isto é, o

medicamento).

[0189]A dosagem em que as formas sólidas de um composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, podem ser administradas podem variar dentro de limites amplos e, obviamente, serão adaptados aos requisitos individuais em cada caso especial.

[0190]Conforme descrito acima, o composto de Fórmula (I) é um ingrediente farmacêutico ativo altamente potente (HPAPI). A dose diária antecipada, por conseguinte, é muito baixa, isto é, inferior a 10 mg por dia. Consequentemente, a carga de produto de drogas em uma forma sólida também será muito baixa, isto é, inferior a 10 mg de API por 100 mg de comprimido.

[0191]Em geral, no caso da administração oral, uma dosagem diária de cerca de 0,01 a 10 mg por pessoa de uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, deve ser adequada, embora o limite superior acima também pode ser excedido quando necessário.

[0192]Um exemplo de uma forma de dosagem oral adequada é um comprimido que compreende cerca de 0,01 mg a 10 mg de uma forma sólida de um composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, composto com cerca de 90 a 30 mg de lactose anidra, cerca de 5 a 40 mg de croscarmelosese de sódio, cerca de 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 e cerca de 1 a 10 mg de estearato de magnésio. Os ingredientes em pó primeiramente são misturados entre si, em seguida, misturados com uma solução de PVP. A composição resultante pode ser seca, granulada, misturada com o estearato de magnésio e comprimida para a forma de comprimido utilizando o equipamento convencional.

[0193]Um exemplo de uma formulação de aerossol pode ser preparado dissolvendo uma forma sólida de um composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, por exemplo, de 0,1 a 100 mg, em uma solução

tampão adequada, por exemplo, a um tampão fosfato, adicionando um tonicificador, por exemplo, a um sal tal como o cloreto de sódio, caso desejado. A solução pode ser filtrada, por exemplo, utilizando um filtro de 0,2 µm, para remover as impurezas e contaminantes.

[0194]As formas sólidas do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, possuem propriedades farmacológicas valiosas e foi descoberto serem inibidores da Demetilase-1 específica de lisina (LSD1). As formas sólidas do composto de Fórmula (I) da presente invenção, por conseguinte, podem ser utilizadas, isoladamente ou em combinação com outras drogas, para o tratamento ou prevenção de doenças que estão relacionadas com a LSD1 ou que são moduladas por inibidores de LSD1. Estas doenças incluem, mas não estão limitadas ao câncer, em que dito câncer é selecionado a partir de câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de cérebro, câncer de pele, câncer de sangue, leucemia, linfoma e mieloma.

[0195]Em especial, as formas sólidas do composto de Fórmula (I) da presente invenção, por conseguinte, podem ser utilizadas, isoladamente ou em combinação com outras drogas, para o tratamento ou prevenção de câncer de sangue ou câncer de pulmão, mais especialmente, a leucemia mielogênica aguda (AML), leucemia mielogênica crônica (LMC), leucemia crônica neutrofílica, leucemia eosinofílica crônica, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia de células pilosas, carcinoma de pulmão de células pequenas (SCLC) e carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC).

[0196]Uma realização especial da presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica que compreende uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente e, pelo menos, um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0197]Uma realização especial da presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica que compreende o composto de Fórmula (I) na Forma B, conforme descrito no presente e, pelo menos, um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0198]Uma realização especial da presente invenção também se refere a uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para o uso como substâncias terapeuticamente ativas.

[0199]Uma realização especial da presente invenção também se refere a uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para o uso no tratamento ou prevenção de doenças que estão relacionadas com a LSD1 ou que são moduladas por inibidores de LSD1.

[0200]Uma realização especial da presente invenção também se refere a uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para o uso no tratamento ou prevenção de câncer, especialmente para o tratamento ou prevenção de câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de cérebro, câncer de pele, câncer de sangue, leucemia, linfoma e mieloma.

[0201]Uma realização especial da presente invenção abrange formas sólidas do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para o uso no tratamento ou prevenção do câncer de sangue ou câncer de pulmão, especialmente, de leucemia mielogênica aguda (AML) leucemia mielogênica crônica (LMC), leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia de células pilosas, carcinoma de pulmão de células pequenas (SCLC) e

carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC ).

[0202]Em outra realização, a presente invenção se refere a um método para o tratamento ou prevenção de doenças que estão relacionadas a LSD1 ou que são moduladas por inibidores de LSD1, cujo método compreende a administração de uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência B, conforme descrito no presente, para um ser humano ou animal.

[0203]Em outra realização, a presente invenção se refere a um método para o tratamento ou prevenção de câncer, especialmente para o tratamento ou prevenção de câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de cérebro, câncer de pele, câncer de sangue, leucemia, linfoma e mieloma, cujo método compreende a administração de uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência de forma B, conforme descrito no presente, a um ser humano ou animal.

[0204]Em uma realização especial, a presente invenção se refere a um método para o tratamento ou prevenção de câncer de sangue ou câncer de pulmão, especialmente para o tratamento ou prevenção de leucemia mielogênica aguda (AML), leucemia mielogênica crônica (LMC), leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia de células pilosas, carcinoma de pulmão de células pequenas (SCLC) e carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC), cujo método compreende a administração de uma forma sólida do composto de A Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, a um ser humano ou animal.

[0205]A presente invenção também abrange o uso de uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de

preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para o tratamento ou prevenção de doenças que estão relacionadas a LSD1 ou que são moduladas por inibidores de LSD1.

[0206]A presente invenção também abrange o uso de uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para o tratamento ou prevenção do câncer, especialmente para o tratamento ou prevenção do câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de cérebro, câncer de pele, câncer de sangue, leucemia, linfoma e mieloma.

[0207]A presente invenção também abrange o uso de uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para o tratamento ou prevenção de câncer de sangue ou câncer de pulmão, especialmente para o tratamento ou prevenção de leucemia mielogênica aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia de células pilosas, carcinoma de pulmão de células pequenas (SCLC) e carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC).

[0208]A presente invenção também se refere à utilização de uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para a preparação de medicamentos para o tratamento ou prevenção de doenças que estão relacionadas a LSD1 ou que são modulados por inibidores de LSD1.

[0209]A presente invenção também se refere à utilização de uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para a preparação de medicamentos para o tratamento ou prevenção do câncer, especialmente para

o tratamento ou prevenção de câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de cérebro, câncer de pele, câncer de sangue, leucemia, linfoma e mieloma. Tais medicamentos compreendem uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito acima.

[0210]A presente invenção também se refere à utilização de uma forma sólida do composto de Fórmula (I), conforme descrito no presente, de preferência, a Forma B, conforme descrito no presente, para a preparação de medicamentos para o tratamento ou prevenção de câncer de sangue ou câncer de pulmão, especialmente para o tratamento ou prevenção de leucemia mielogênica aguda (LMA), leucemia mielogênica crônica (LMC), leucemia crônica neutrofílica, leucemia eosinofílica crônica, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia de células pilosas, carcinoma pulmonar de células pequenas (SCLC) ) e carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC).

[0211]O tratamento ou prevenção de câncer de sangue é uma realização especial da presente invenção.

[0212]O tratamento ou prevenção de leucemia, especialmente, a leucemia mielóica aguda (LMA), leucemia mielogênica crônica (LMC), leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia de células pilosas são realizações especiais da presente invenção.

[0213]O tratamento ou a prevenção da leucemia mielóica aguda (AML) é uma realização especial da presente invenção.

[0214]O tratamento ou a prevenção do câncer de pulmão é uma realização especial da presente invenção.

[0215]O tratamento ou prevenção de carcinoma de pulmão de células pequenas (SCLC) e o carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC) são realizações especiais da presente invenção.

[0216]O tratamento ou prevenção de carcinoma de pulmão de células pequenas (SCLC) é uma realização especial da presente invenção.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

- Figura 1: padrão de XRPD da Forma A.
- Figura 2: padrão de XRPD da Forma B.
- Figura 3: padrão de XRPD da Forma B.
- Figura 4: padrão de XRPD da Forma C.
- Figura 5: espectro FTIR Nujol of Form A.
- Figura 6: espectro FTIR Nujol of Form B.
- Figura 7: Espectro FT-Raman de Forma A (as unidades do eixo x são a mudança de número de onda Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ), as unidades no eixo y são as unidades de intensidade arbitrária).
- Figura 8: região de impressão do espectro FT-Raman da Forma A (as unidades do eixo x são a mudança de número de onda Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ), as unidades no eixo y são unidades de intensidade arbitrária).
- Figura 9: Espectro FT-Raman de Forma B (as unidades do eixo x são a mudança de número de onda Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ), as unidades no eixo y são unidades de intensidade arbitrária).
- Figura 10: região de impressão do espectro FT-Raman de Forma B (as unidades do eixo x são a mudança de número de onda Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ), as unidades no eixo y são unidades de intensidade arbitrária).
- Figura 11: micrografia SEM de partículas de Forma A (detector de elétrons secundário, tensão elevada 3,00 kV, distância de trabalho 7,8 mm, ampliação 50x).
- Figura 12: micrografia SEM de partículas de Forma A (detector de elétrons secundário, tensão elevada de 3.00 kV, distância de trabalho 7,7 mm, ampliação 200x).
- Figura 13: micrografia SEM de partículas de Forma B (detector

de elétrons secundário, tensão elevada 3,00 kV, distância de trabalho 7,4 mm, ampliação 50x).

- Figura 14: micrografia SEM de partículas de Forma B (detector de elétrons secundário, tensão elevada 3,00 kV, distância de trabalho 7,4 mm, ampliação 200x).

- Figura 15: padrão de XRPD da Forma B.

- Figura 16: padrão de XRPD da Forma B.

## **MÉTODOS ANALÍTICOS**

### **DIFRAÇÃO DE RAIO X DE PÓ**

[0217]Os padrões de XRPD foram registrados em condições ambientais na geometria da transmissão com um difractômetro STOE STADI P (fonte de radiação alfa K K, monocromatógrafo primário, detector de fita sensível na posição (Mythen 1K), intervalo angular de 3º a 42º 2Theta, largura da etapa do detector 0,5º 2Theta, 20 s por etapa, tempo de medição). As amostras foram preparadas e analisadas sem processamento posterior (por exemplo, a Trituração ou peneiração) da substância.

### **DIFRAÇÃO DE RAIO X DE PÓ CONTROLADA POR TEMPERATURA**

[0218]Para as medições de XRPD controladas por temperatura, a amostra foi colocada sem processamento adicional (por exemplo, a Trituração ou peneiração) em um capilar de vidro de quartzo de 1 mm de diâmetro e selado. As medições foram realizadas com uma extensão de STOE de temperatura elevada / baixa (temperatura entre -50º C a 300º C) com um elemento NiCr / Ni-térmico a uma velocidade de rampa de 5º C por minuto, etapas de temperatura a cada 5º C, 30 minutos, medindo o tempo por etapa,

### **ANÁLISE DE REDE DE CRISTAL ÚNICO**

[0219]Para análise de estrutura de cristal único, uma amostra de um único cristal foi montada em um circuito de náilon em um goniômetro e medida em condições ambientais. De maneira alternativa, o cristal foi resfriado

em uma corrente de nitrogênio durante a medição. Os dados foram coletados em um difractômetro GEMINI R Ultra da Oxford Diffraction. A radiação de Cu de 1,54 Å de comprimento de onda foi utilizada para a coleta de dados. Os dados foram processados com o software Oxford Diffraction CRYSTALIS. A estrutura de cristal foi resolvida e refinada com o software cristalográfico padrão. Nesse caso, o programa ShelXTL da Bruker AXS (Karlsruhe) foi utilizado.

#### **ESPECTROSCOPIA DE RAMAN**

[0220]Os espectros de FT-Raman foram coletados no intervalo espectral de 4.000 a 50 cm<sup>-1</sup> com um espetrômetro Bruker MultiRam FT-Raman, equipado com um laser NdYAG 1064 nm e um detector de germânio refrigerado com o nitrogênio líquido. A potência do laser era de cerca de 400 mW, foram utilizados 2 cm<sup>-1</sup> e 2.048 varreduras foram coadionadas. A apodização utilizada foi o termo 4 de Blackman-Harris. As amostras foram executadas em um frasco de vidro.

[0221]Os espectros de Raman são apresentados como mudança do número de Raman (do número de onda de excitação a laser) no eixo x versus a intensidade arbitrária no eixo y. Os valores de intensidade variam de instrumento para instrumento, mas normalmente os picos fortes típicos de Raman irão permanecer fortes, independentemente da utilização do espetrômetro de Raman. A seleção do pico foi realizada utilizando o Thermo Scientific Omnic v8.3.103 (o conjunto de seleção de posição de pico não contém nenhuma casa decimal).

#### **ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO**

[0222]Os espectros de FTIR de reflexão de Nujol foram coletados utilizando um espetrômetro ThermoNicolet 6700 FTIR. A amostra foi preparada como um filme de uma suspensão de Nujol que consiste em cerca de 5 mg de amostra e cerca de 5 mg de Nujol (óleo mineral) entre duas placas

de cloreto de sódio.

[0223]O intervalo espectral está entre 4.000 cm<sup>-1</sup> e 650 cm<sup>-1</sup>, resolução de 2 cm<sup>-1</sup> e, pelo menos, 300 varreduras coadicionadas são coletadas. A apodização de Happ-Genzel foi utilizada. Os espectros foram convertidos em absorvência, após o que uma correção de linha de base linear foi aplicada utilizando 10 pontos. O software utilizado para executar esta correção de linha de base é o Thermo Scientific Omnic v8.3.103. A seleção do pico também foi realizada utilizando o Thermo Scientific Omnic v8.3.103 (a seleção de posição de pico ajustada para não conter casas decimais).

#### MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

[0224]As imagens de microscopia eletrônica de varredura foram adquiridas em um sistema Sigma VP (Zeiss, Oberkochen, Alemanha). O detector de elétrons secundário, vácuo elevado, foi utilizado para a aquisição da imagem com uma tensão de aceleração de 3 kV. Uma média de linha de 17 varreduras por quadro foi aplicada para reduzir o ruído nas imagens, resultando em um tempo de aquisição total de 44,6 segundos por imagem.

[0225]A fim de possibilitar uma boa condutividade da amostra, foi preparada por meio da crepitação fria utilizando um Spray Cressington 108 Auto. Os parâmetros foram ajustados para 120 segundos de crepitação com uma intensidade de corrente de 30 mA sob um fluxo de argônio a 0,1 bar.

#### EXEMPLOS

[0226]Os seguintes Exemplos de 1 a 7 são fornecidos para ilustração da presente invenção. Não devem ser considerados como limitantes do escopo da presente invenção, mas meramente como sendo representativos dos mesmos.

#### EXEMPLO 1

- Preparação de dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-damina cristalino na Forma polimórfica A anidra

(Forma A)

[0227]Este método de fabricação de Forma A corresponde ao procedimento descrito no Exemplo 5 na página 158 da publicação WO 2013/057322 (A1).

[0228]O carbamato de ((trans)-4-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil) de *terc*-butila, o composto protegido com BOC de Fórmula (I) BOC foi obtido conforme descrito na etapa 2 do Exemplo 4 da publicação WO 2013/057322 (A1). A uma solução de carbamato de ((trans)-4-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil) de *terc*-butila (160 mg, 0,48 mmol) em 1,4 dioxano (2 mL) a 10º C foi adicionado o HCl em 1,4 dioxano (2 mL) gota a gota e agitado à temperatura durante 16 h. Após a conclusão, o solvente foi evaporado, o sólido foi agitado com o éter de dietila, filtrado e seco para fornecer o dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina na Forma A (95 mg, 50,8%) como um sólido quase branco.

### **EXEMPLO 2**

#### **PREPARAÇÃO DE FORMA A**

[0229]Este método de fabricação de Forma A corresponde ao procedimento alternativo conforme descrito no Exemplo 5 na página 158 da publicação WO 2013/057322 (A1).

[0230]A uma solução bem agitada de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (0,752 g 5,64 mmol) em metanol (10 mL) à temperatura ambiente (de 22 a 25º C), foram adicionados os crivos moleculares (1,0 g) seguidos de *t*-butil-4-oxociclohexilcarbamato (1,07 g, 5,0 mmol) a 10º C e agitada durante 5 min. Foi adicionado o ácido acético (0,028 ml, 0,5 mmol) a de 0 a 5º C à mistura de reação e agitado durante 3 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada até -25 até -30º C e foi adicionado, em porções, a uma mesma temperatura, o boro-hidreto de sódio (0,229 g, 6,02 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 3 h, permitindo que a temperatura da

reação aumentasse até a temperatura ambiente.

[0231]O progresso da reação foi monitorado por meio da cromatografia em camada fina (TLC) (Etilacetato (EtOAc) / Hexano 8: 2). Após a conclusão da reação, os inorgânicos foram filtrados sobre celite. O filtrado foi evaporado e o resíduo bruto foi tomado em água (20 mL) e mistura de diclorometano (DCM) (20 mL) e basificado com 5% de solução aquosa de NaOH (até pH 10). A camada de DCM foi separada e a camada aquosa foi novamente extraída com o DCM (20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (20 mL) e solução de salmoura a 10% (20 mL), secados sobre sulfato de sódio anidro, completamente filtrados e evaporados. O produto bruto foi purificado por agitação em EtOAc a 2% em hexano durante 2 h à temperatura ambiente para se obter o *t*-butil-4-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilamino)ciclohexilcarbamato como um sólido quase branco (0,90 g, 54% ).

[0232]A uma solução bem agitada de *t*-butil-4-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilamino)ciclohexilcarbamato, o composto protegido com BOC de Fórmula (I), (0,8 g, 2,42 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) a 10 a 15º C foi lentamente adicionado ao HCl a 15% em dioxano (8 mL) e agitado à temperatura ambiente durante 20 h. O progresso da reação foi monitorado por HPLC. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em éter de diisopropila (15 mL) e agitado durante 1 h à temperatura ambiente, filtrado e secado *in vacuo*. O produto bruto ainda foi purificado por agitação em éter de diisopropila (15 mL) durante 2 h à temperatura ambiente. O sólido foi removido por meio da filtração fornecendo o dicloridreto de (trans)-N1-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina na Forma A (0,57 g, 77%) (a presença de forma de sal de dicloridreto foi determinada pela titulação argentométrica), como um sólido quase branco.

**EXEMPLO 3****PREPARAÇÃO DE FORMA A**

[0233] Em um reator de capa dupla de 1,5 L sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente, o composto de carbamato de (1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil) de *terc*-butila, o composto protegido com BOC de Fórmula (I), (50 g, 151 mmol, 1 eq.) foi dissolvido com o 1-propanol (600 g, 750 mL). Para a solução límpida foram adicionados 11,46% m/m de ácido clorídrico em 1-propanol (289 g, 908 mmol, 6 eq.). A suspensão resultante foi agitada durante a noite a 40º C.

[0234] O produto foi isolado por meio da filtração e secado durante a noite a 50º C/10 mbar.

**EXEMPLO 4**

- Preparação de dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-damina cristalino na Forma polimórfica B anidra (Forma B)

[0235] Foram dissolvidos 5,0 g de carbamato de (1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil) de *terc*-butila, o composto de Fórmula (I) protegido com BOC em 60 g de 1-propanol à temperatura ambiente. A esta solução, foram adicionados 26,5 g de HC1 aquoso a 25% m/m (12 eq de HCl). A suspensão branca resultante foi aquecida a 40º C e agitada durante 18 h. Em seguida, a suspensão foi aquecida a 85º C e 4,5 g de água foram adicionados à suspensão branca. Após cerca de 60 min, todas as partículas foram dissolvidas. A solução límpida foi agitada durante 30 minutos adicionais a 85º C e, em seguida, resfriada com 10º C/h a -5º C (dentro de 570 minutos). Após a agitação a -5º C durante, pelo menos, 1 h, os cristais foram isolados por meio da filtração e enxaguados com 48 g de 1-propanol frio (-5º C). O produto úmido foi secado a 50º C até a constante de peso, produzindo 3,86 g (84%) de Forma B como um pó branco.

**EXEMPLO 5****PREPARAÇÃO DE FORMA B**

[0236]Foram dissolvidos 0,46 g de Forma A em 250 mL de água. O ar foi borbulhado por meio da solução incolor (com uma frita de filtro) durante 1 hora a 60º C aplicando vácuo (de 700 a 800 mbar). Em seguida, a água foi evaporada a 60º C a 150 a 50 mbar durante 2 horas. A Forma branca B obtida foi secada a 60º C a 5 a 8 mbar durante 16 horas.

**EXEMPLO 6****PREPARAÇÃO DE FORMA B**

[0237]Cerca de 350 mg de Forma A foram dissolvidos em 6 mL de água. A solução foi congelada com gelo seco e submetida à sublimação durante 48 h. A Forma B foi obtida como pó fofo incolor.

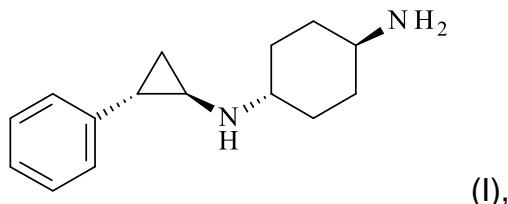
**EXEMPLO 7**

- Preparação de dicloridreto de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina cristalino na Forma polimórfica C anidra (Forma C)

[0238]A Forma C foi preparada aquecendo a Forma A até cerca de 140º C. Abaixo de cerca de 127º C, foi observada a nova transformação da Forma C em Forma A. Foi observada uma decomposição acima de 210º C.

### REIVINDICAÇÕES

1. FORMA SÓLIDA de um sal de di-hidrocloreto de um composto de Fórmula (I)



caracterizada por ter um padrão de difração de XRPD, registrado utilizando uma fonte de radiação alfa Cu K, compreendendo picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,9°, 16,0°, 20,6°, 24,8°, 25,7°, 31,5° e 35,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

2. FORMA SÓLIDA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ter um padrão de difração de XRPD, registrado utilizando uma fonte de radiação alfa Cu K, compreendendo picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta de 14,6°, 14,9°, 16,0°, 17,7°, 18,7°, 19,4°, 20,6°, 21,7°, 24,4°, 24,8°, 25,7°, 31,5°, 35,2° e 35,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

3. FORMA SÓLIDA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada por ter um padrão de difração de XRPD, registrado utilizando uma fonte de radiação alfa Cu K, compreendendo picos de XRPD em ângulos de difração 2Theta conforme listados em uma das listas abaixo ( $\pm 0,2^\circ$ ):

3,4	3,4	14,6	3,4
6,8	14,6	14,9	14,6
10,2	14,9	15,4	14,9
13,6	15,4	16,0	15,4
14,6	16,0	16,8	16,0
14,9	16,8	17,5	16,8
15,4	17,5	17,7	17,5
16,1	17,7	18,1	17,7
16,8	18,1	18,7	18,1
17,5	18,7	19,4	18,7
17,7	19,4	20,6	19,4
18,1	20,2	20,8	20,6
18,5	20,6	21,2	20,8
18,7	20,8	21,6	21,1

18,9	21,2	24,8	21,6
19,4	21,6	25,2	23,0
19,9	23,8	25,6	23,8
20,2	24,4	29,3	24,4
20,6	24,8	29,5	24,8
20,8	25,2	29,7	25,2
21,1	25,6	31,3	25,7
21,7	29,3	31,5	29,3
22,1	29,5	31,7	29,5
23,0	29,7	32,0	29,7
23,8	31,3	35,1	30,4
23,9	31,5	35,3	30,5
24,4	31,7	35,6	31,3
24,8	32,0	35,9	31,5
25,2	35,2	37,0	31,7
25,7	35,3	37,2	32,0
27,9	35,6	37,9	35,1
30,4	35,9		35,3
31,2	37,1		35,6
31,5	37,2		35,9
35,2			36,6
35,6			37,1
35,9			37,2
			37,9.

4. FORMA SÓLIDA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada por ter bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de IR conforme indicadas abaixo ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ):

2689	1530	952
2656	1517	935
2568	1500	924
2516	1466	912
2476	1392	881
2434	1208	834
2081	1124	762
2045	1111	756
1611	1080	744
1590	1044	690.
	1028	

5. FORMA SÓLIDA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada por ter uma banda no espectro de Raman a  $1.225 \text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ) e por ter bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de IR conforme indicadas abaixo ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ):

2689	1530	952
2656	1517	935
2568	1500	924
2516	1466	912
2476	1392	881
2434	1208	834
2081	1124	762
2045	1111	756
1611	1080	744
1590	1044	690.
	1028	

6. FORMA SÓLIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por ter bandas características no espectro de Raman a  $1.225\text{ cm}^{-1}$  e  $745\text{ cm}^{-1} (\pm 1\text{ cm}^{-1})$ .

7. FORMA SÓLIDA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 6, caracterizada por ter bandas características no espectro de Raman a  $1.225\text{ cm}^{-1}$ ,  $745\text{ cm}^{-1}$ ,  $207\text{ cm}^{-1}$  e  $106\text{ cm}^{-1} (\pm 1\text{ cm}^{-1})$ .

8. FORMA SÓLIDA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, caracterizada por ter um espectro de Raman compreendendo bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de Raman conforme listadas abaixo ( $\pm 1\text{ cm}^{-1}$ ):

3089	1446	757
3069	1377	745
3053	1312	619
3040	1262	497
3013	1225	477
2952	1209	448
2935	1180	387
2910	1155	277
2881	1073	207
2867	1041	140
1606	1003	106
1583	914	77
1501	881	58.
1487	831	
1473	791	

9. FORMA SÓLIDA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pela forma sólida estar presente na forma

sólida especificada com uma pureza de pelo menos 90% (p/p).

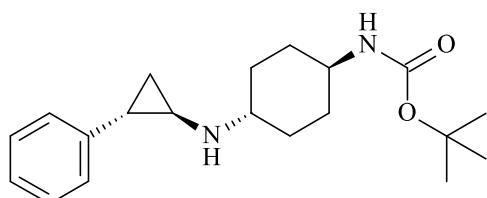
10. FORMA SÓLIDA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada por ser para uso como substância terapeuticamente ativa.

11. FORMA SÓLIDA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada por ser para uso no tratamento ou prevenção de câncer.

12. FORMA SÓLIDA, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo dito câncer ser escolhido a partir de câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de cérebro, câncer de pele, câncer de sangue, leucemia, linfoma e mieloma.

13. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA SÓLIDA, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por compreender as seguintes etapas de reação:

(a) dissolução de um composto de Fórmula BOC-(I) em um solvente,



**BOC-(I)**

em que o solvente na etapa (a) é um álcool C<sub>1-7</sub>;

(b) adição de uma solução de HCl,

em que a solução da etapa (b) é uma solução aquosa, e

em que 2 a 20 equivalentes de HCl são adicionados na etapa (b);

(c) adição de água a uma temperatura elevada

em que pelo menos 5 equivalentes de água são adicionados na

etapa (c);

em que a etapa (c) é realizada a uma temperatura de 50° C a 90°

C;

(d) cristalização do produto por meio da redução gradual da temperatura,

em que a temperatura na etapa (d) é reduzida a uma temperatura final entre -20º C e temperatura ambiente; e

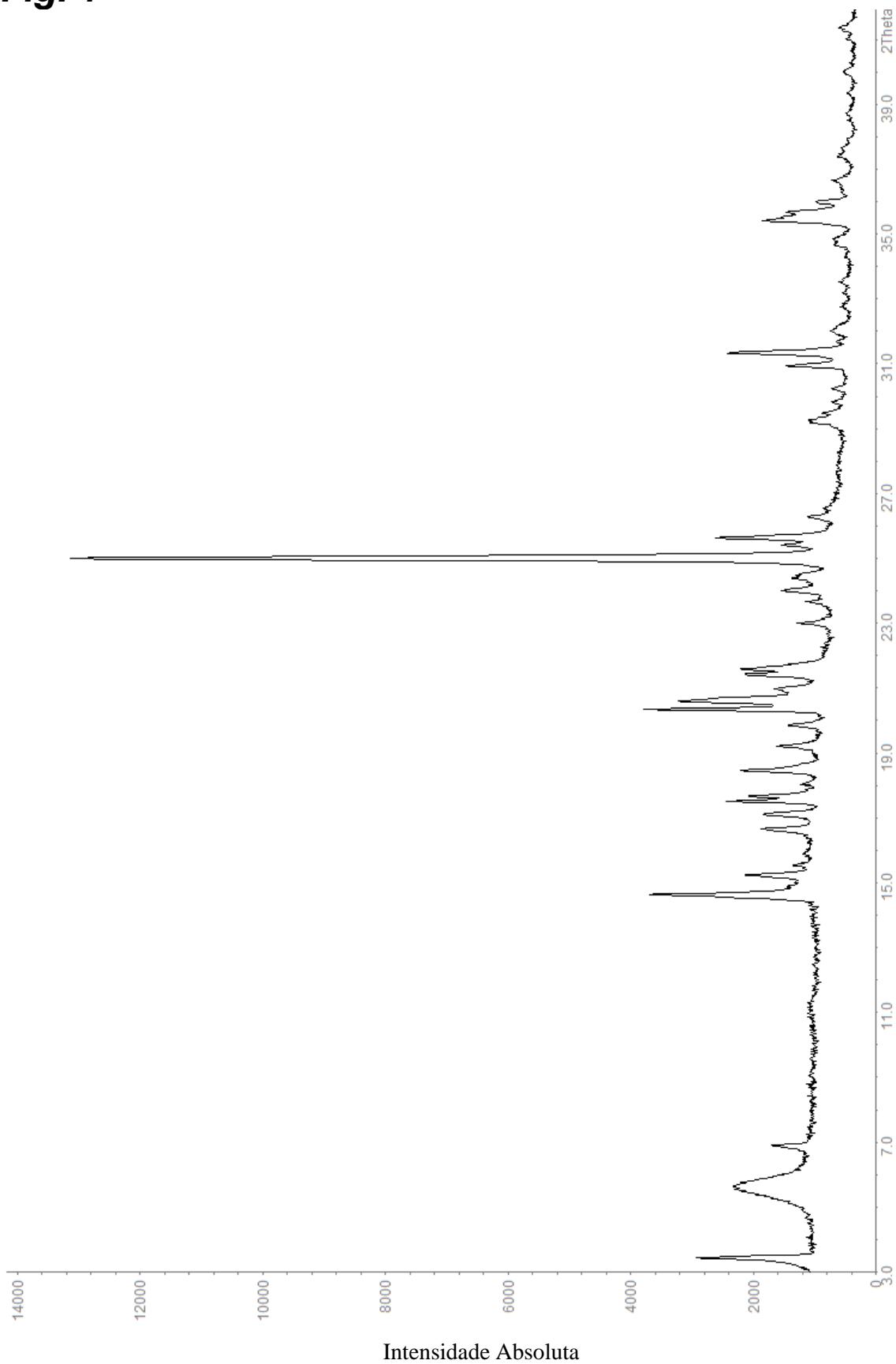
em que a temperatura na etapa (d) é reduzida a uma taxa de 1 a 100º C/h.

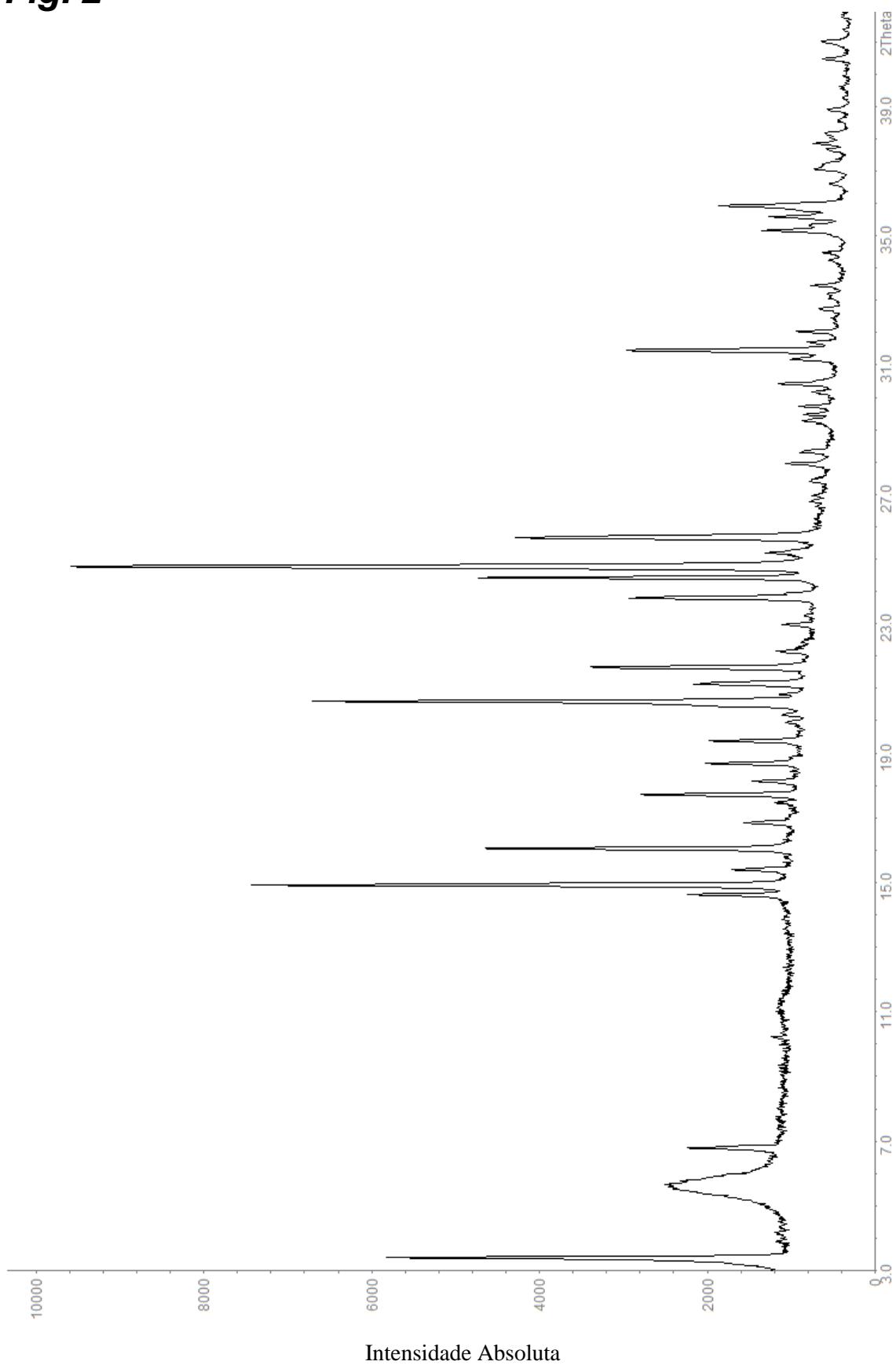
14. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo solvente na etapa (a) ser um 1-propanol.

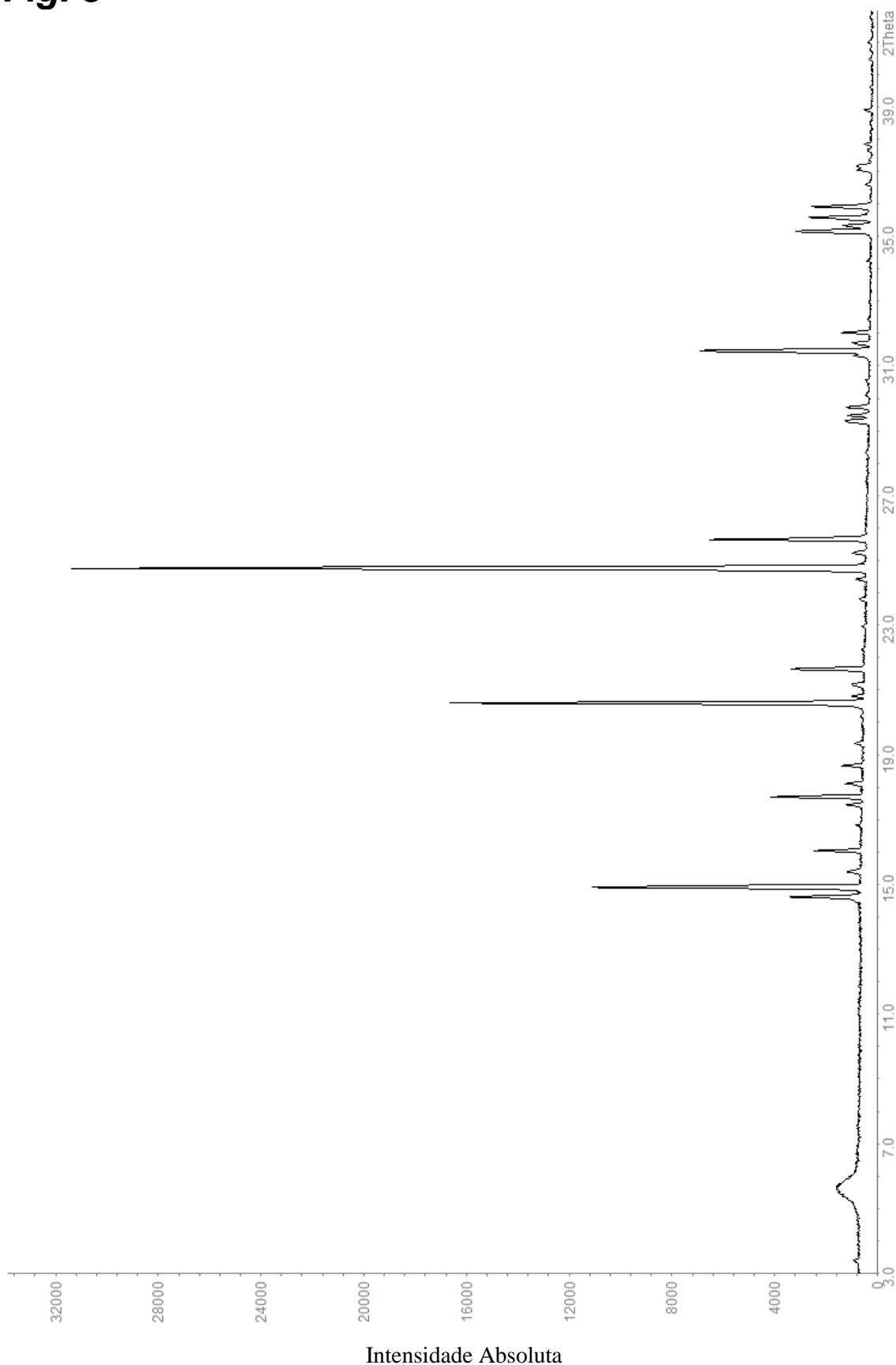
15. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender uma forma sólida, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

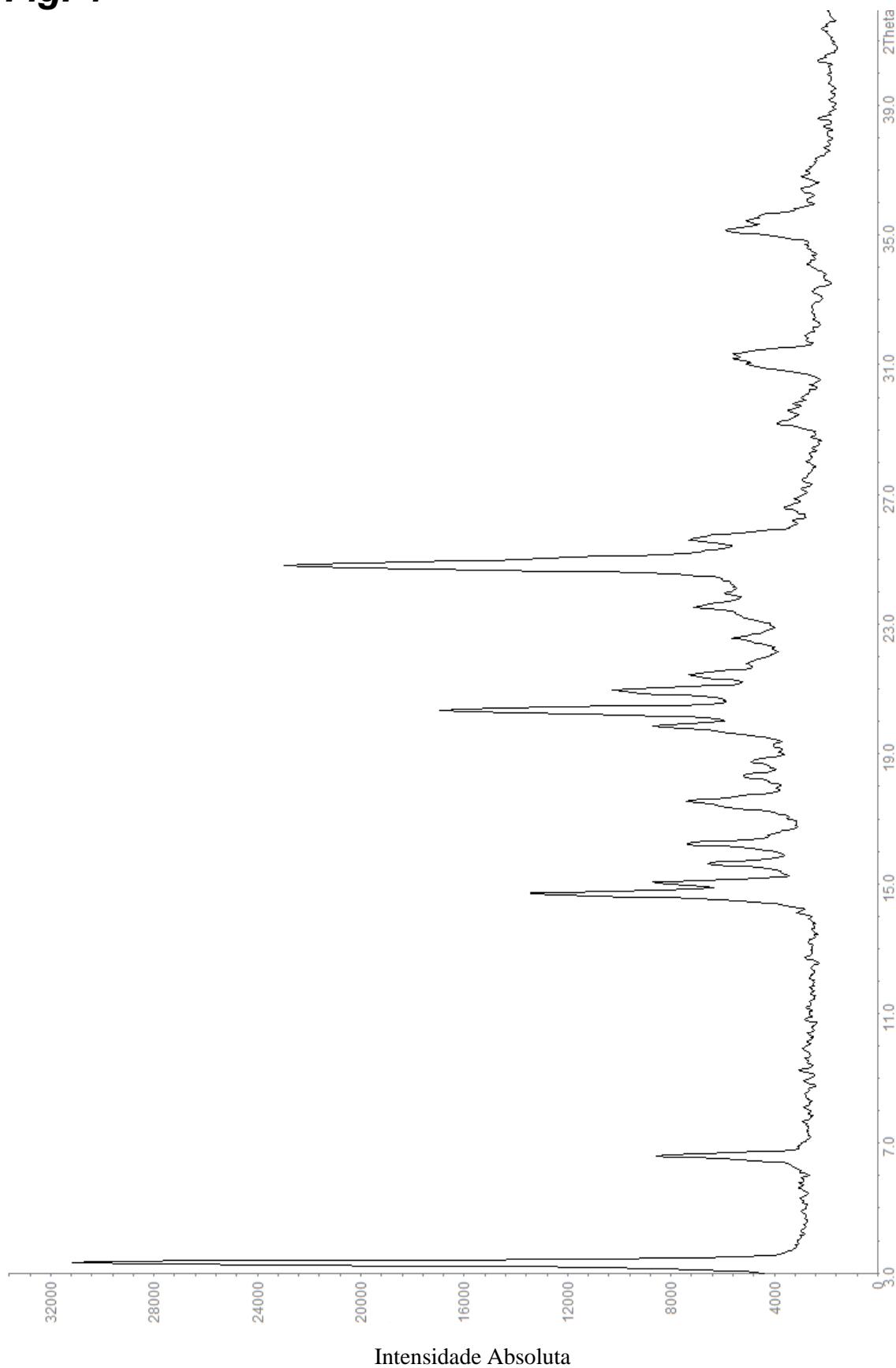
16. USO DE UMA FORMA SÓLIDA, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada por ser para a preparação de um medicamento útil para o tratamento ou prevenção de câncer.

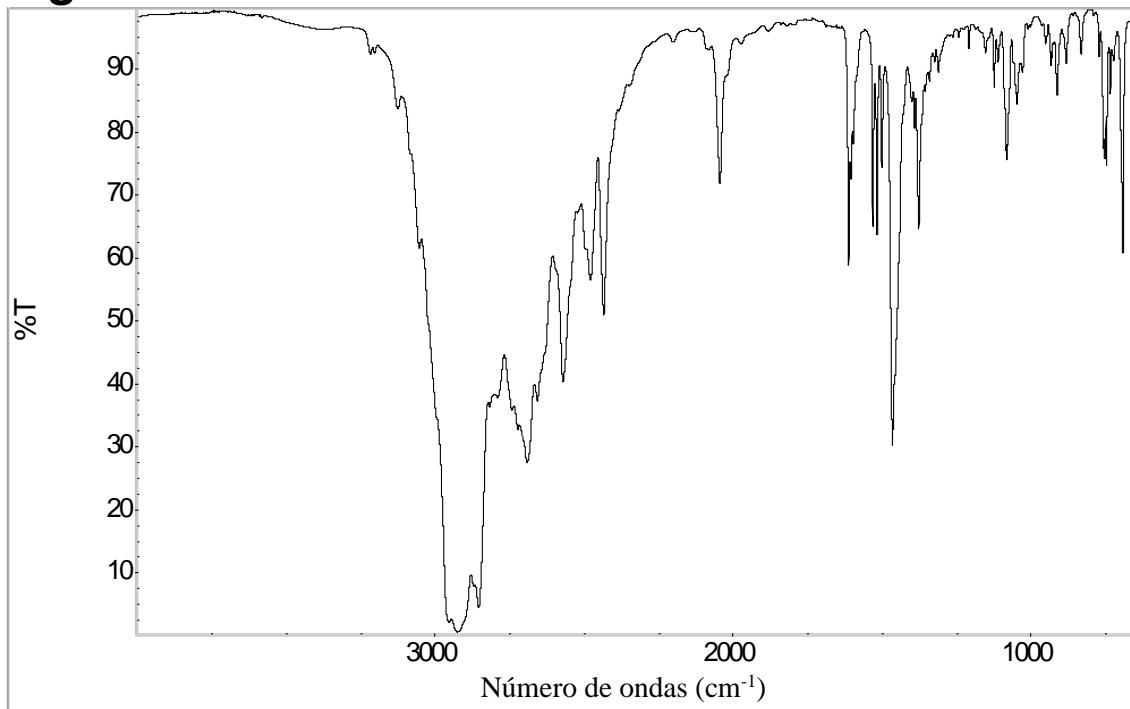
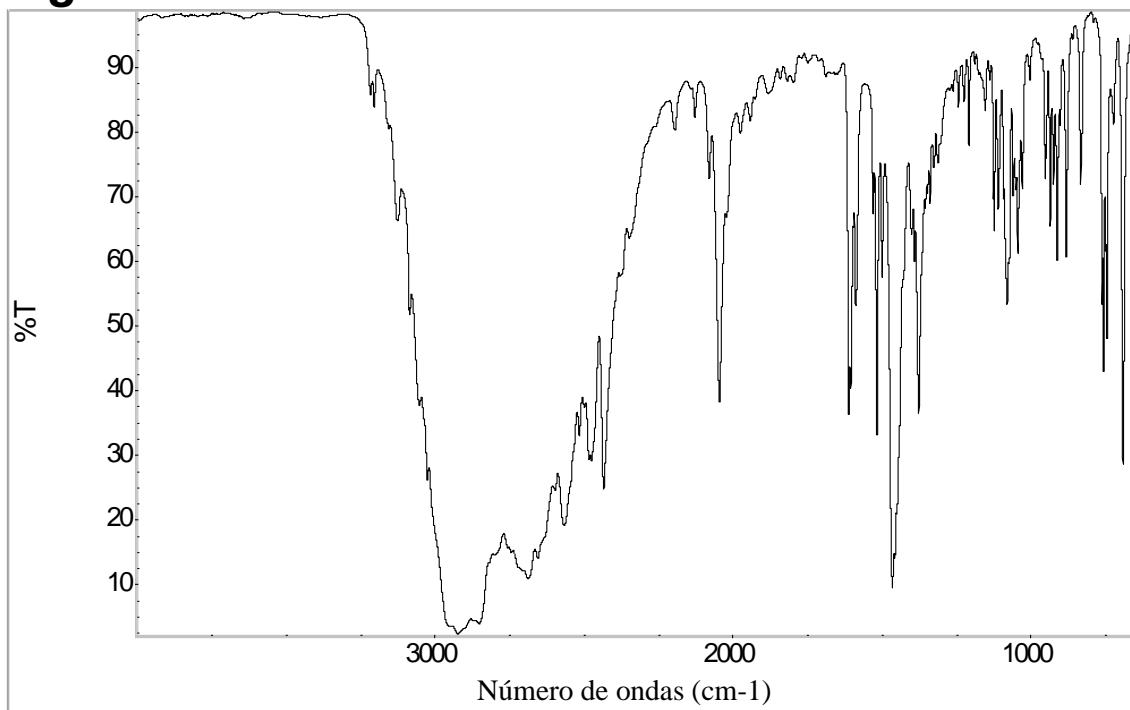
17. USO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo dito câncer ser escolhido a partir de câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de cérebro, câncer de pele, câncer de sangue, leucemia, linfoma e mieloma.

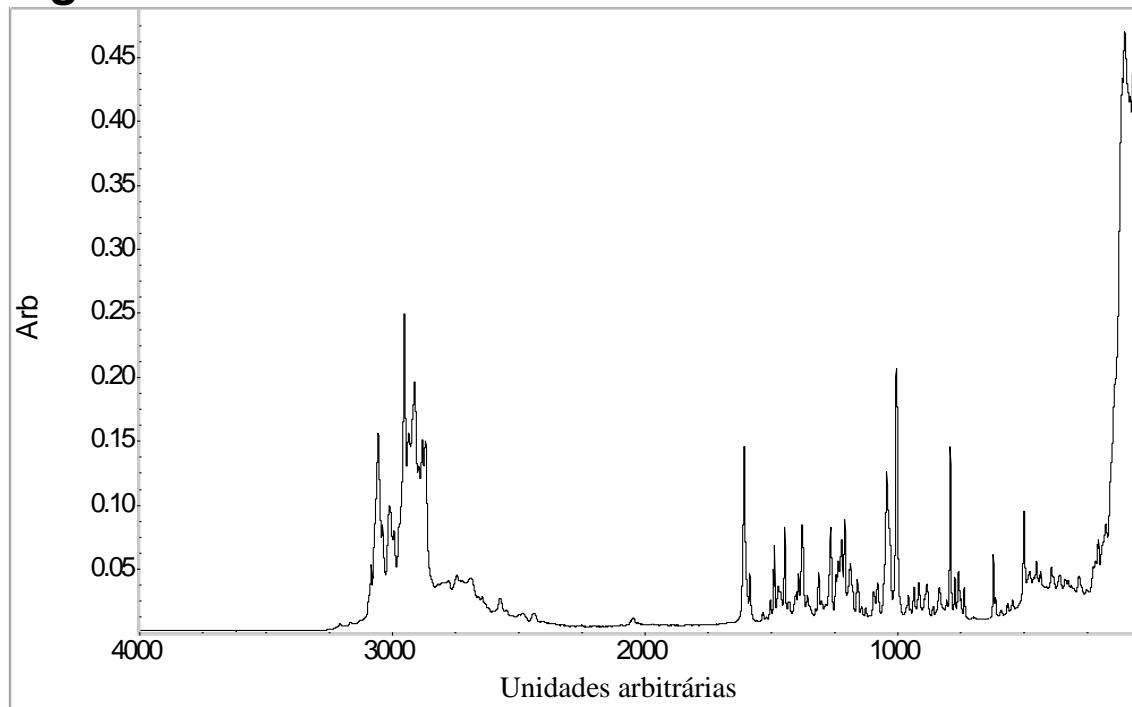
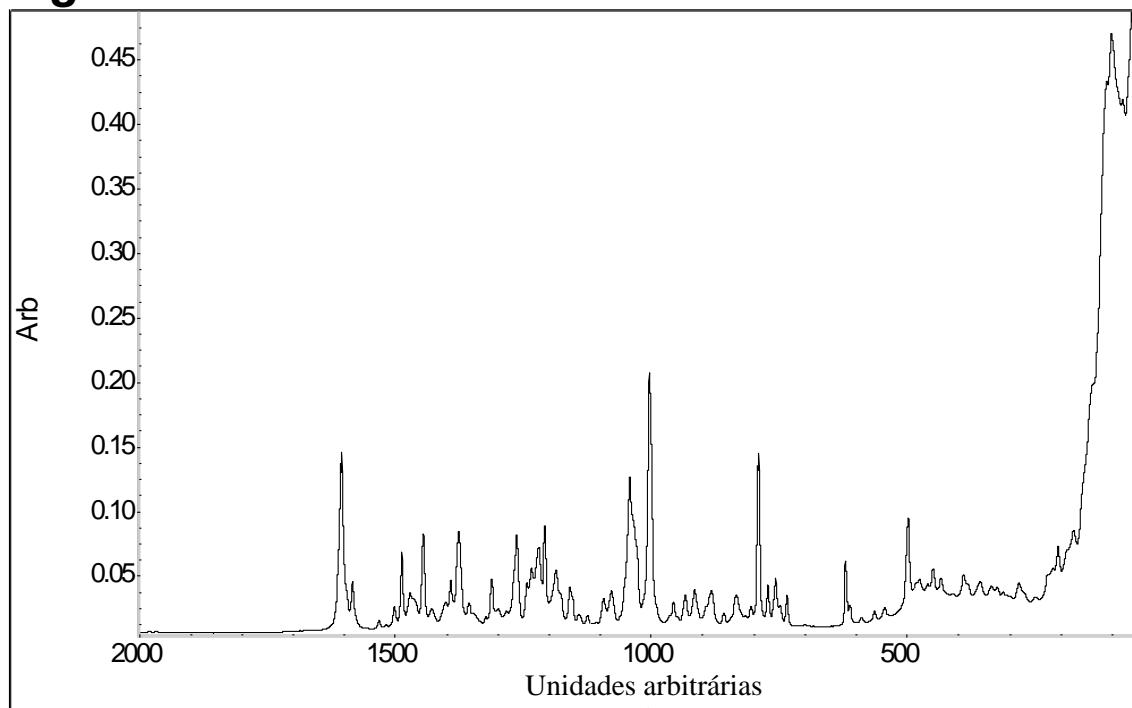
**Fig. 1**

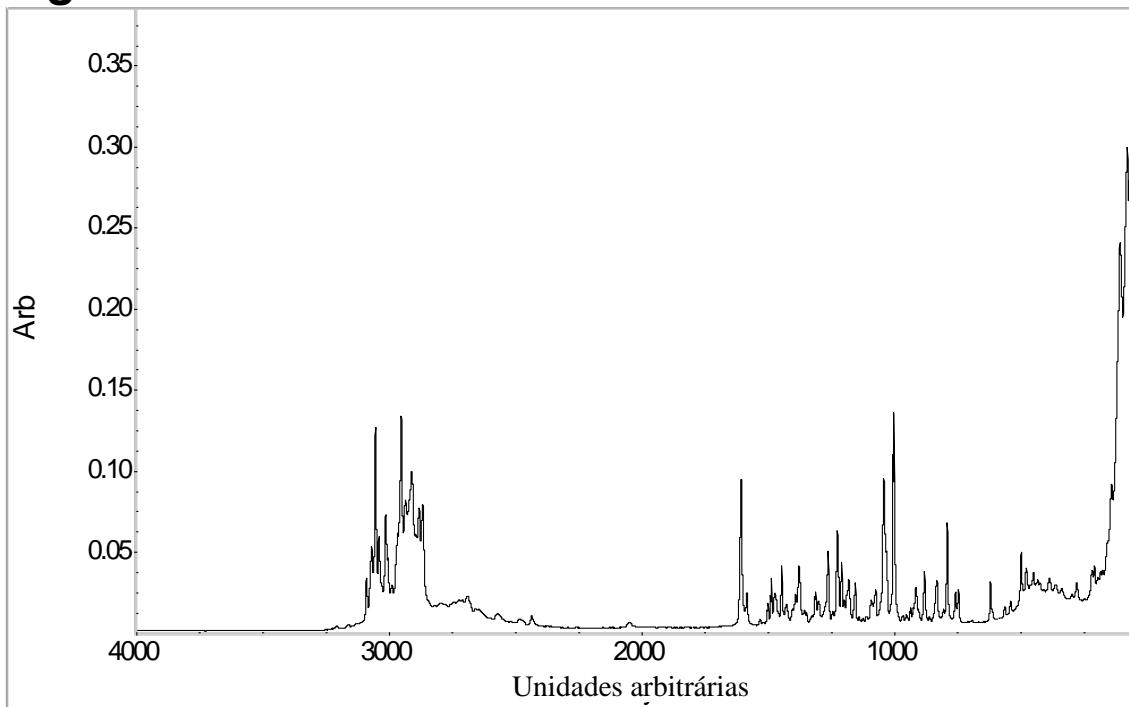
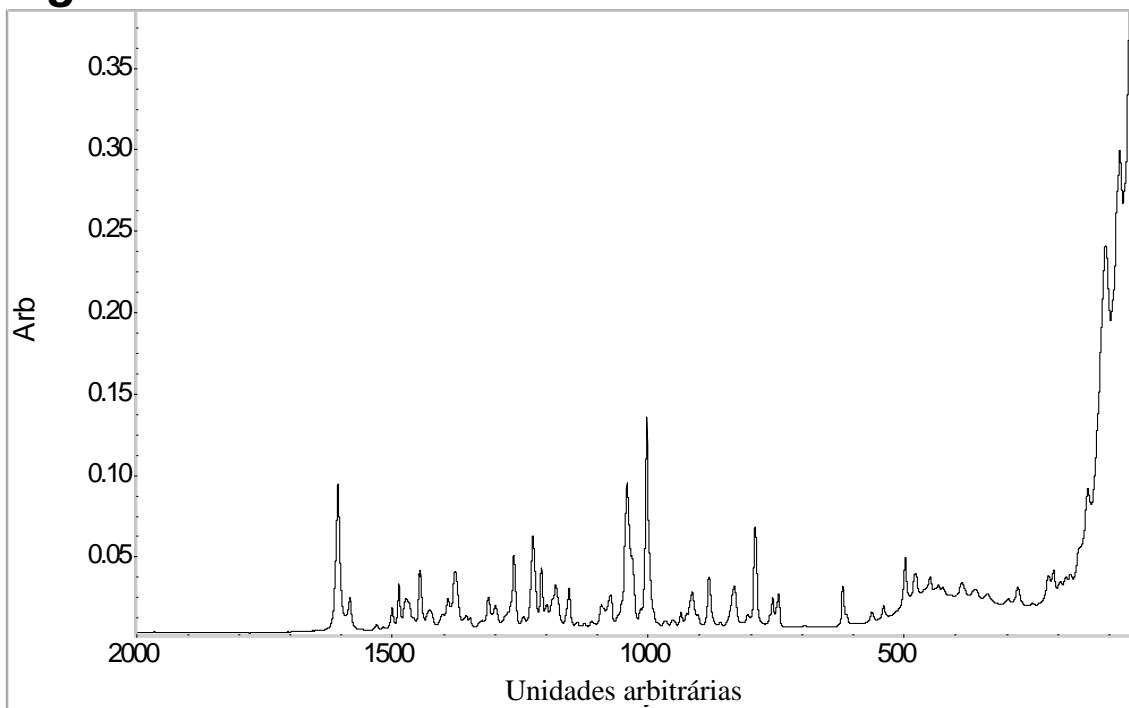
**Fig. 2**

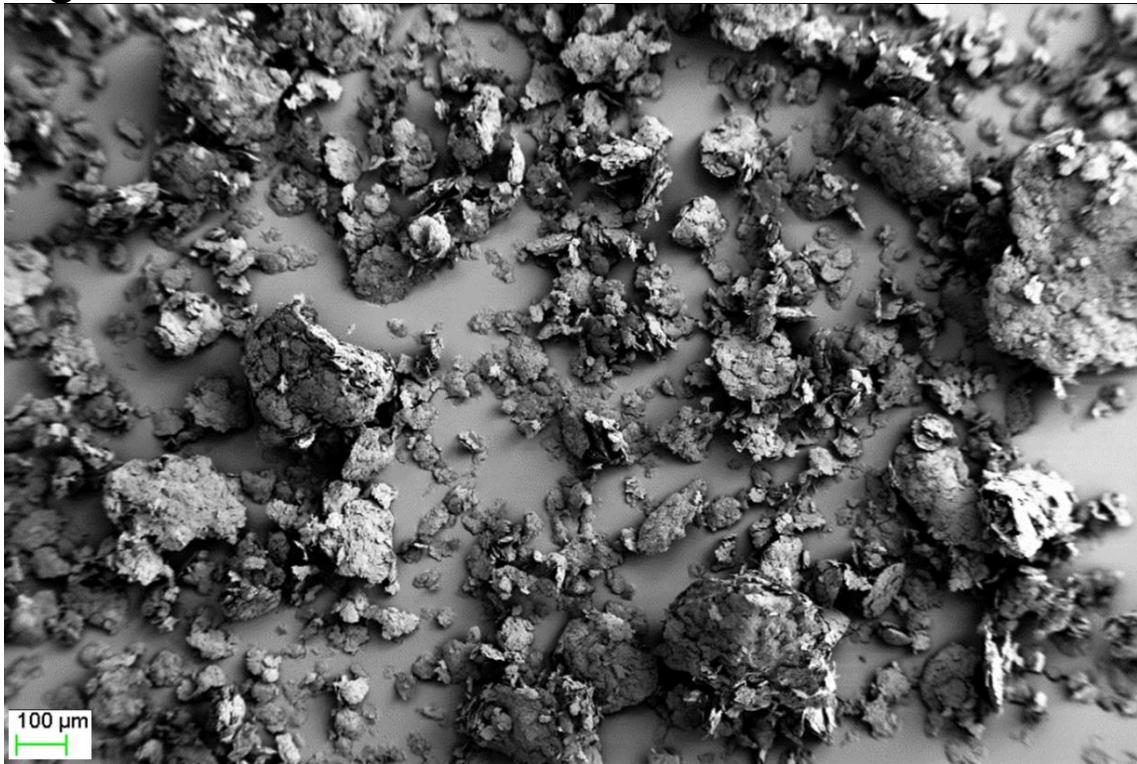
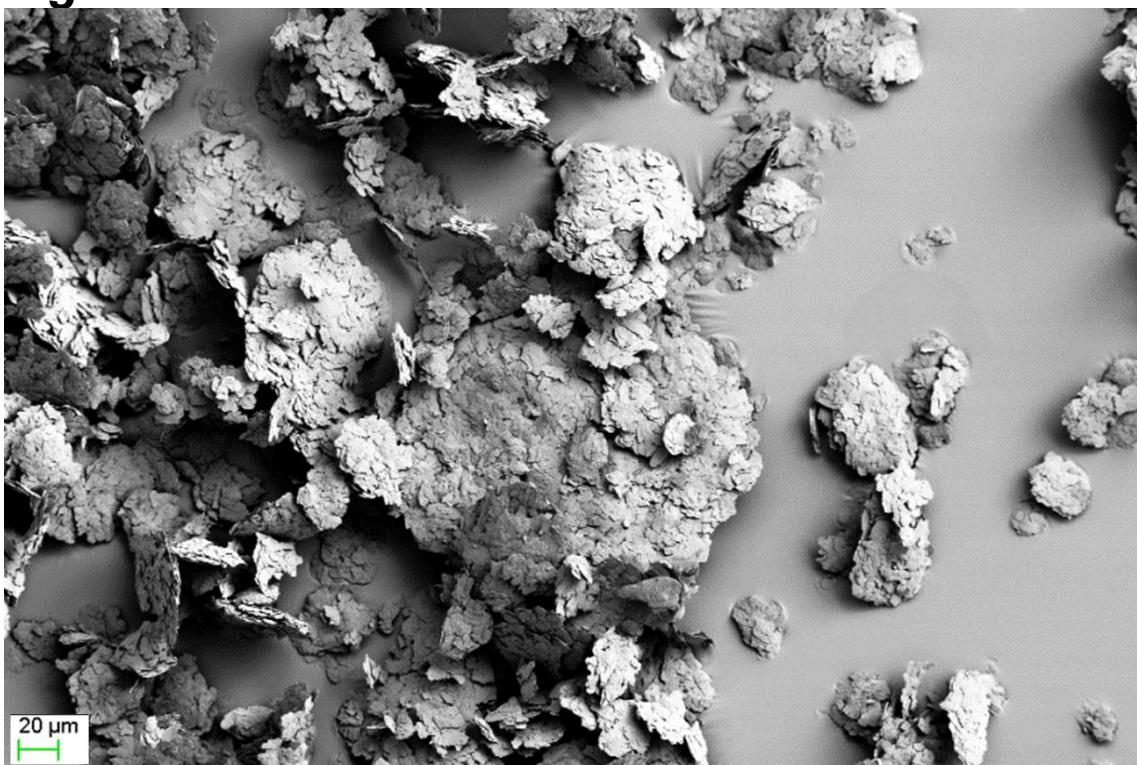
**Fig. 3**

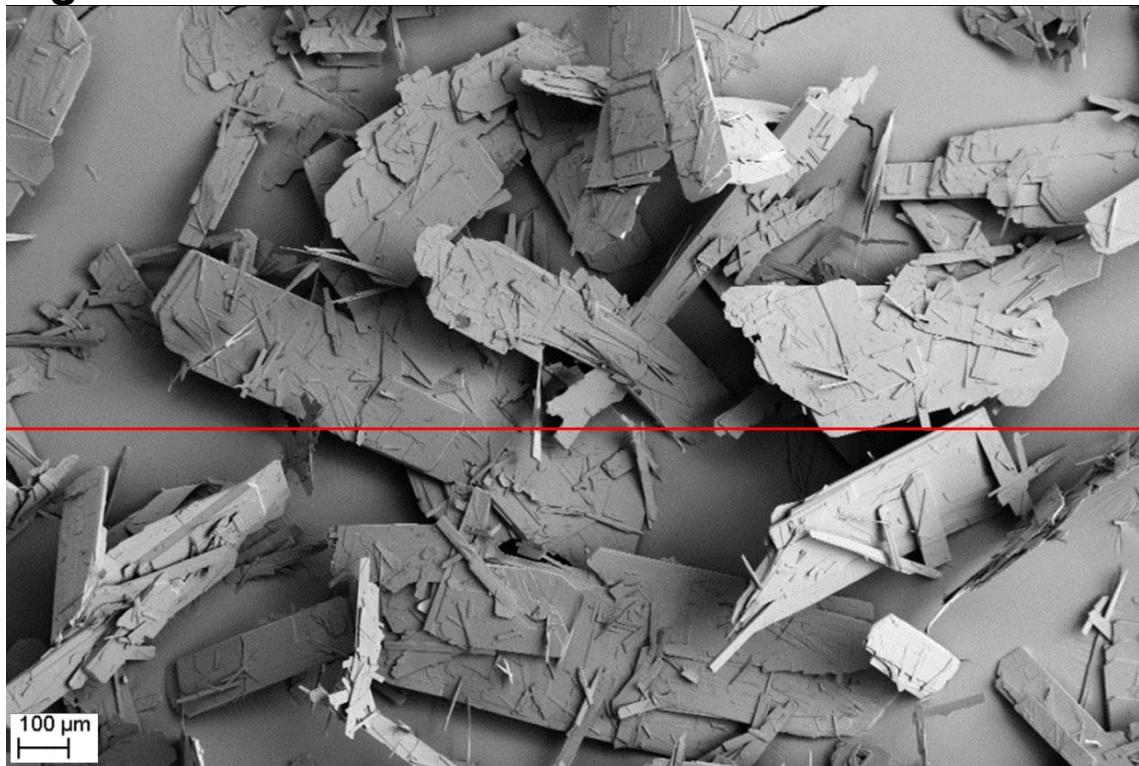
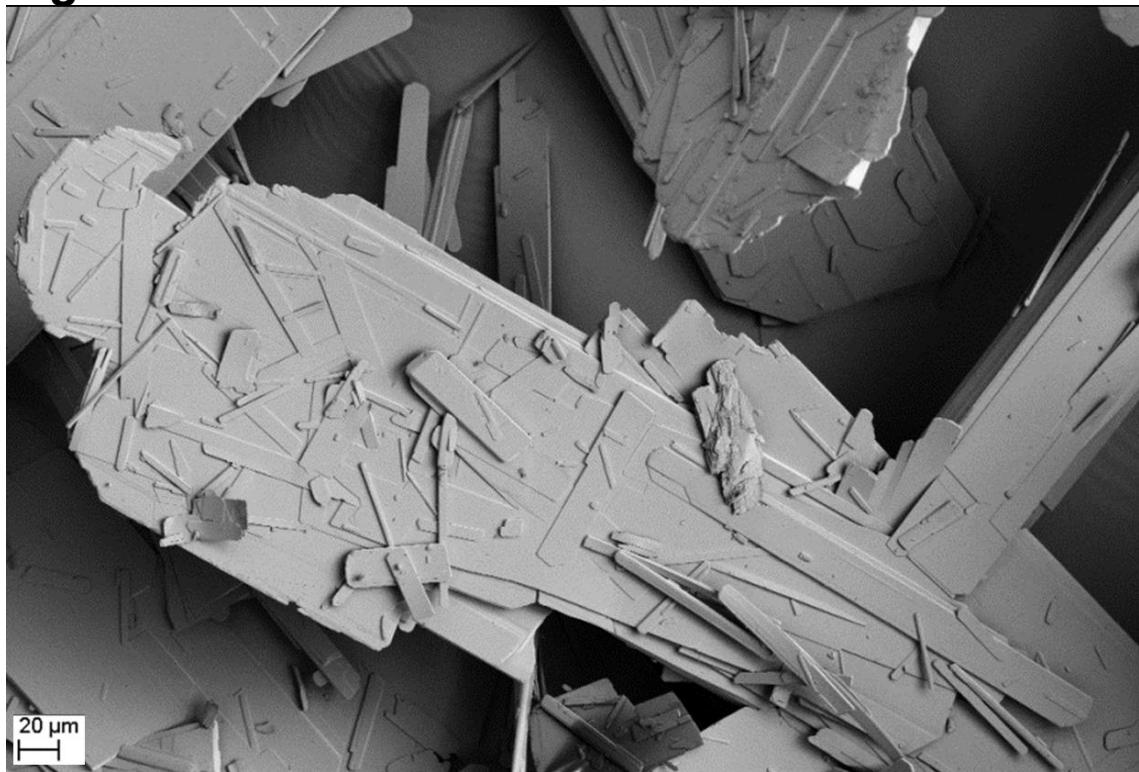
**Fig. 4**

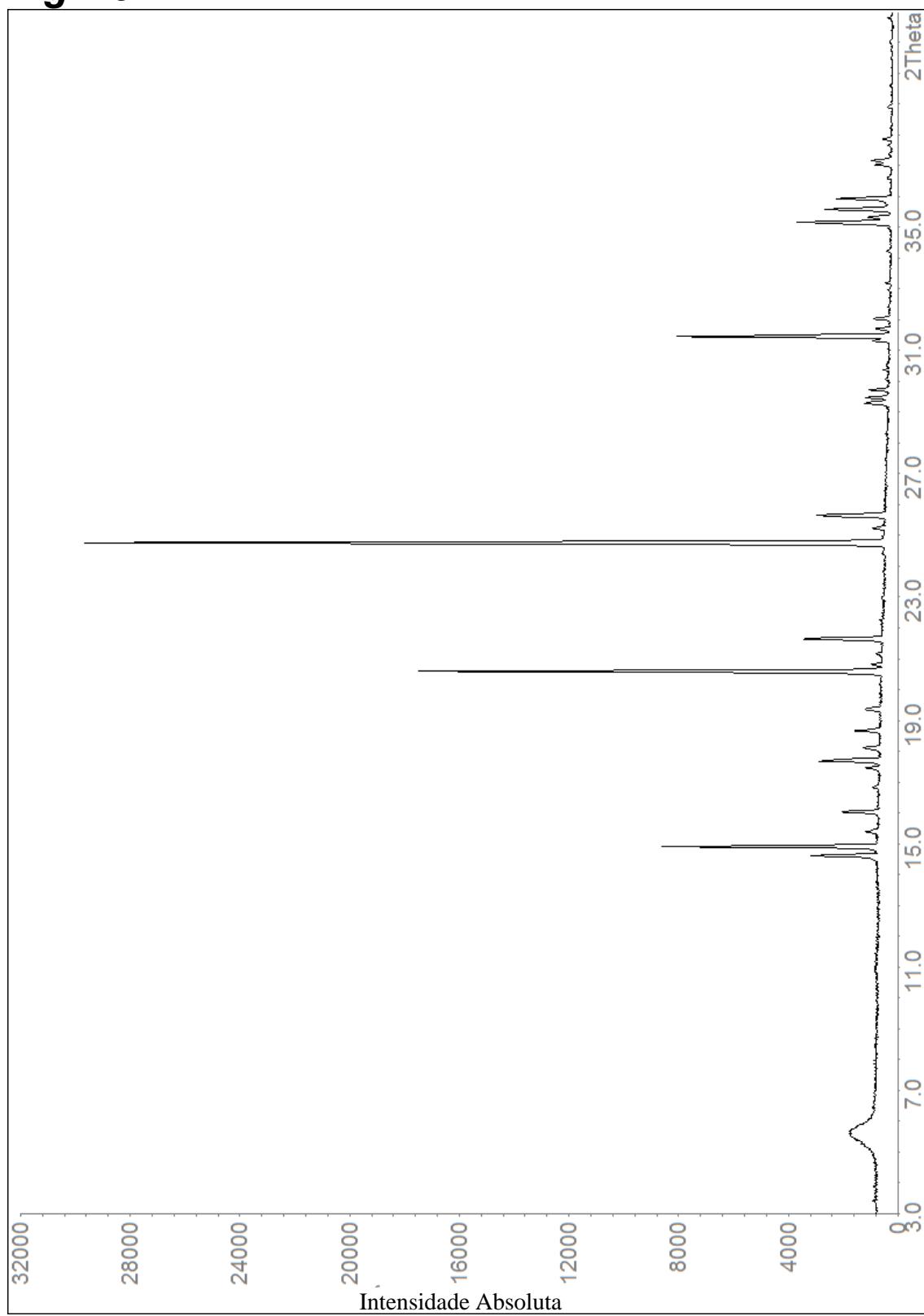
**Fig. 5****Fig. 6**

**Fig. 7****Fig. 8**

**Fig. 9****Fig. 10**

**Fig. 11****Fig. 12**

**Fig. 13****Fig. 14**

**Fig. 15**

**Fig. 16**