



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021004340-3 A2



(22) Data do Depósito: 12/09/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 25/05/2021

(54) Título: (R)-5-CARBAMOILPIRIDINA-3-IL-2-METIL-4-(3-(TRIFLUOROMETOXI)BENZIL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO CRISTALINO, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE USO RESPECTIVOS

(51) Int. Cl.: C07D 401/12; A61K 31/496; A61P 25/04.

(30) Prioridade Unionista: 13/09/2018 US 62/731,014.

(71) Depositante(es): CELGENE CORPORATION; ABIDE THERAPEUTICS, INC..

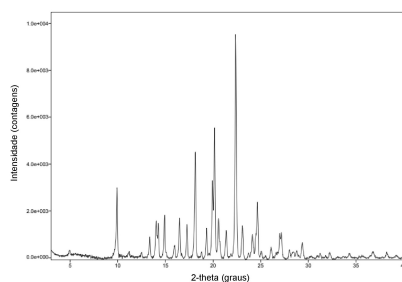
(72) Inventor(es): LIANFENG HUANG; NANCY TSOU; NICOLE SUZANNE WHITE; JUN XU; QUN ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2019050771 de 12/09/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/056105 de 19/03/2020

(85) Data da Fase Nacional: 08/03/2021

(57) Resumo: São fornecidas neste documento formas cristalinas de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato. Também são divulgadas composições farmacêuticas compreendendo formas cristalinas de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.



**(R)-5-CARBAMOILPIRIDINA-3-IL-2-METIL-4-(3-
(TRIFLUOROMETOXI)BENZIL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO CRISTALINO,
COMPOSIÇÕES E SEUS MÉTODOS DE USO**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] São fornecidas neste documento formas sólidas de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato. Composições farmacêuticas que compreendem tais formas sólidas e métodos de uso para tratar, prevenir e administrar vários distúrbios também são fornecidos neste documento.

FUNDAMENTOS

[002] Muitos compostos podem existir em diferentes formas de cristal, ou polimorfos, que exibem diferentes propriedades físicas, químicas e espectroscópicas. Por exemplo, certos polimorfos de um composto podem ser mais prontamente solúveis em solventes particulares, podem fluir mais facilmente ou podem ser comprimidos mais facilmente do que outros. *Ver, por exemplo, P. DiMartino, et al., J. Thermal Anal., 48:447-458 (1997).* No caso de drogas, certas formas sólidas podem ser mais biodisponíveis do que outras, enquanto outras podem ser mais estáveis sob certas condições de fabricação, armazenamento e biológicas.

[003] As formas polimórficas de um composto são conhecidas nas técnicas farmacêuticas por afetar, por exemplo, a solubilidade, estabilidade, fluidez, fraturabilidade e compressibilidade do composto, bem como a segurança e eficácia dos produtos de droga que o contêm. *Ver, por exemplo, Knapman, K. Modern Drug Discoveries, 2000, 53* Portanto, a descoberta de novos polimorfos de uma droga pode fornecer uma série de vantagens.

[004] A identificação e seleção de uma forma sólida de um composto farmacêutico são complexas, visto que uma mudança na forma sólida pode

afetar uma variedade de propriedades físicas e químicas, que podem trazer benefícios ou desvantagens no processamento, formulação, estabilidade, biodisponibilidade, armazenamento, manuseio (*por exemplo*, envio), entre outras características farmacêuticas importantes. Os sólidos farmacêuticos úteis incluem sólidos cristalinos e sólidos amorfos, dependendo do produto e do seu modo de administração. Os sólidos amorfos são caracterizados por uma falta de ordem estrutural de longo alcance, enquanto os sólidos cristalinos são caracterizados pela periodicidade estrutural. A classe desejada de sólidos farmacêuticos depende da aplicação específica; sólidos amorfos são algumas vezes selecionados com base em, *por exemplo*, um perfil de dissolução aprimorado, enquanto os sólidos cristalinos podem ser desejáveis para propriedades como, *por exemplo*, estabilidade física ou química.

[005] A importância da descoberta de polimorfos foi enfatizada pelo caso do RitonavirTM, um inibidor da protease do HIV formulado como cápsulas de gelatina mole. Cerca de dois anos após o lançamento do produto, a precipitação imprevista de um novo polimorfo menos solúvel na formulação exigiu a retirada do produto do mercado até que uma formulação mais consistente pudesse ser desenvolvida (*ver* SR Chemburkar *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, (2000) 4: 413-417).

[006] Notavelmente, não é possível prever *a priori* se as formas cristalinas de um composto existem, muito menos como prepará-las com sucesso (*ver, por exemplo*, Braga e Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism", *Chem. Commun.*:3635-3645 (com relação à engenharia de cristal, se as instruções não forem muito precisas e/ou se outros fatores externos afetarem o processo, o resultado pode ser imprevisível); Jones *et al.*, 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement, " *MRS Bulletin* 31: 875-879 (No

momento, geralmente não é possível prever computacionalmente o número de polimorfos observáveis até mesmo das moléculas mais simples); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism," *Advanced Drug Delivery Reviews* 56: 301-319 ("Price"); e Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism," *ACA Transactions* 39: 14-23 (muito ainda precisa ser aprendido e feito antes que se possa afirmar com algum grau de confiança a capacidade de prever uma estrutura de cristal, muito menos formas polimórficas)).

[007] A variedade de formas sólidas possíveis cria uma diversidade de potencial nas propriedades físicas e químicas de um determinado composto farmacêutico. A descoberta e seleção de formas sólidas são de grande importância no desenvolvimento de um produto farmacêutico eficaz, estável e comercializável.

[008] (*R*)-5-Carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato é um composto que é um inibidor duplo de MAGL e FAAH e pode ser usado no tratamento de vários distúrbios.

[009] A síntese de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato foi descrita em PCT/US2018/022049 depositado em 12 de março de 2018.

[010] (Novas formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato são descritas neste documento. Novas formas polimórficas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato podem promover o desenvolvimento de formulações para o tratamento de várias doenças, e podem produzir numerosos benefícios de formulação, fabricação e terapêuticos.

SUMÁRIO

[011] (São fornecidas neste documento formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato. Também são fornecidas neste documento composições farmacêuticas que compreendem formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato. Além disso, são fornecidos neste documento métodos de tratamento ou prevenção de uma variedade de doenças e distúrbios, que compreendem a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

[012] Também são fornecidos neste documento métodos de preparação, isolamento e caracterização de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[013] A FIG. 1 fornece um padrão de difração de raios-X pelo método do pó (XRPD) representativo da Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[014] A FIG. 2 fornece um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) representativo e um termograma de análise termogravimétrica (TGA) representativo da Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[015] A FIG. 3 fornece um gráfico de sorção de vapor dinâmico (DVS) representativo da Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[016] A FIG. 4 fornece padrões de XRPD representativos da Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino antes e depois de um experimento DVS.

[017] A FIG. 5 fornece padrões de XRPD representativos da Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino antes e após testes de estabilidade em condições aceleradas.

[018] A FIG. 6 fornece um espectro de ressonância magnética nuclear (NMR) representativo da Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[019] A FIG. 7 fornece um padrão de XRPD representativo da Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[020] A FIG. 8 fornece um termograma DSC e um termograma TGA representativo da Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[021] A FIG. 9 fornece um padrão de XRPD representativo da Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[022] A FIG. 10 fornece um termograma DSC representativo da Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[023] A FIG. 11 fornece um termograma TGA representativo da Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[024] FIG. 12 fornece um padrão XRPD representativo da Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[025] A FIG. 13 fornece um termograma DSC representativo da Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-

carboxilato cristalino.

[026] A FIG. 14 fornece um termograma TGA representativo da Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

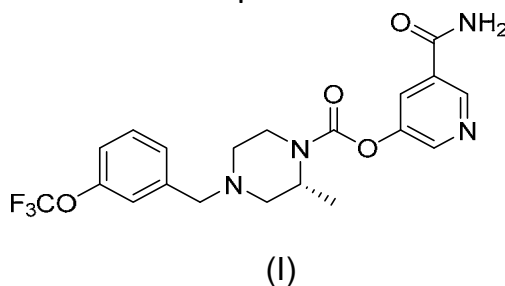
[027] A FIG. 15 fornece um padrão de XRPD representativo da Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[028] A FIG. 16 fornece um termograma DSC representativo da Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[029] A FIG. 17 fornece um termograma TGA representativo da Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

DEFINIÇÕES

[030] Tal como utilizado neste documento, e a menos que especificado de outra forma, o composto referido neste documento como (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato corresponde a um composto da Fórmula (I), descrita abaixo.



[031] O (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato pode ser obtido por meio de métodos sintéticos padrão (ver, por exemplo, PCT/US2018/022049).

[032] A menos que especificado de outra forma, o termo "cristalino" e os

termos relacionados usados neste documento, quando usados para descrever uma substância, componente, produto ou forma, significam que a substância, componente, produto ou forma é substancialmente cristalino, por exemplo, conforme determinado por difração de raios-X pelo método do pó. (*Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, 173 (2000); *The United States Pharmacopeia*, 37^a ed., 503-509 (2014)).

[033] Conforme usado neste documento, e a menos que especificado de outra forma, os termos "cerca de" e "aproximadamente", quando usados em conexão com doses, quantidades ou porcentagens em peso de ingredientes de uma composição ou forma de dosagem, significam uma dose, quantidade ou porcentagem em peso que é reconhecido por um versado na técnica por fornecer um efeito farmacológico equivalente ao obtido a partir da dose, quantidade ou porcentagem em peso especificada. Em certas modalidades, os termos "cerca de" e "aproximadamente", quando usados neste contexto, contemplam uma dose, quantidade ou porcentagem em peso dentro de 30%, dentro de 20%, dentro de 15%, dentro de 10% ou dentro de 5%, da dose, quantidade ou porcentagem em peso especificada.

[034] Conforme usado neste documento, e a menos que especificado de outra forma, os termos "cerca de" e "aproximadamente", quando usados em conexão com um valor numérico ou faixa de valores que é fornecida para caracterizar uma forma sólida particular, *por exemplo*, uma temperatura ou faixa de temperatura específica, tal como, por exemplo, que descreve uma temperatura de fusão, desidratação, dessolvatação ou transição vítrea; uma mudança de massa, como, por exemplo, uma mudança de massa em função da temperatura ou umidade; um solvente ou teor de água, em termos de, por exemplo, massa ou uma porcentagem; ou uma posição de pico, tal como, por

exemplo, em análise por, por exemplo, espectroscopia IV ou Raman ou XRPD; indicam que o valor ou faixa de valores pode se desviar a uma extensão considerada razoável por um versado na técnica, e ainda descrever a forma sólida. Técnicas para caracterizar formas de cristal e formas amorfas incluem, mas não estão limitadas a, análise gravimétrica térmica (TGA), calorimetria de varredura diferencial (DSC), difratometria de raios-X pelo método do pó (XRPD), difratometria de raios-X de cristal único, espectroscopia vibracional, *por exemplo*, espectroscopia infravermelha (IR) e Raman, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de estado sólido e de solução (NMR), microscopia óptica, microscopia óptica de estágio quente, microscopia eletrônica de varredura (SEM), cristalografia eletrônica e análise quantitativa, análise de tamanho de partícula (PSA), análise de área de superfície, estudos de solubilidade e estudos de dissolução. Em certas modalidades, os termos "cerca de" e "aproximadamente", quando usados neste contexto, indicam que o valor numérico ou faixa de valores pode variar dentro de 30%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% ou 0,25% do valor ou faixa de valores recitados. No contexto das razões molares, "cerca de" e "aproximadamente" indicam que o valor ou faixa de valores numéricos pode variar dentro de 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% ou 0,25% do valor ou faixa de valores recitado. Deve ser entendido que os valores numéricos dos picos de um padrão de difração de raios-X pelo método do pó podem variar de uma máquina para outra ou de uma amostra para outra e, portanto, os valores citados não devem ser interpretados como absolutos, mas com uma variabilidade permitida, como $\pm 0,2$ graus dois teta ($^{\circ}2\theta$) ou mais. Por exemplo, em algumas modalidades, o valor de uma posição de pico de XRPD pode variar em até $\pm 0,2$ graus 2θ e ainda descrever o pico de XRPD particular.

[035] Conforme usado neste documento, e a menos que especificado de

outra forma, uma forma sólida que é "substancialmente fisicamente pura" é substancialmente livre de outras formas sólidas. Em certas modalidades, uma forma de cristal que é substancialmente fisicamente pura contém menos do que cerca de 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05% ou 0,01% de uma ou mais outras formas sólidas com base no peso. A detecção de outras formas sólidas pode ser realizada por qualquer método aparente para uma pessoa versada na técnica, incluindo, mas não se limitando a, análise de difração, análise térmica, análise de combustão elementar e/ou análise espectroscópica.

[036] Conforme usado neste documento, e a menos que especificado de outra forma, uma forma sólida que é "substancialmente quimicamente pura" é substancialmente livre de outros compostos químicos (*ou seja*, impurezas químicas). Em certas modalidades, uma forma sólida que é substancialmente quimicamente pura contém menos do que cerca de 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05% ou 0,01% de um ou mais outros compostos químicos em base de peso. A detecção de outros compostos químicos pode ser realizada por qualquer método aparente para uma pessoa versada na técnica, incluindo, mas não se limitando a, métodos de análise química, tais como, *por exemplo*, análise de espectrometria de massa, análise espectroscópica, análise térmica, análise de combustão elementar e/ou análise cromatográfica.

[037] Tal como utilizado neste documento, e a menos que indicado de outra forma, um composto químico, forma sólida ou composição que é "substancialmente livre" de outro composto químico, forma sólida ou composição significa que o composto, forma sólida ou composição contém, em certas modalidades, menos que cerca de 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% 0,1%,

0,05% ou 0,01% em peso do outro composto, forma sólida ou composição.

[038] A menos que especificado de outra forma, os termos "anidrato" e "anidro", conforme usados neste documento, referem-se a uma forma sólida de uma substância que não contém água em sua estrutura cristalina.

[039] Tal como utilizado neste documento, e a menos que especificado de outra forma, os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" referem-se à erradicação ou melhoria de uma doença ou distúrbio, ou de um ou mais sintomas associados à doença ou distúrbio. Em certas modalidades, os termos referem-se a minimizar a propagação ou agravamento da doença ou distúrbio resultante da administração de um ou mais agentes profiláticos ou terapêuticos a um sujeito com tal doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, os termos se referem à administração de um composto fornecido neste documento, com ou sem outros agentes ativos adicionais, após o início dos sintomas de uma doença específica.

[040] A menos que especificado de outra forma, o termo "composição", tal como utilizado neste documento, destina-se a abranger um produto que compreende o(s) ingrediente(s) especificado (e na(s) quantidade(s) especificada(s), se indicado), bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação do(s) ingrediente(s) especificado(s) na(s) quantidade(s) especificada(s). Por "farmaceuticamente aceitável", entende-se que um diluente, excipiente ou carreador em uma formulação deve ser compatível com o(s) outro(s) ingrediente(s) da formulação e não deletério para o receptor respectivo.

[041] A menos que especificado de outra forma, o termo "sujeito" é definido neste documento para incluir animais, como mamíferos, incluindo, mas não se limitando a, primatas (*por exemplo*, humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos e semelhantes. Em

modalidades específicas, o sujeito é um humano.

[042] A menos que especificado de outra forma, na medida em que haja uma discrepância entre uma estrutura química representada de um composto fornecido neste documento e um nome químico de um composto fornecido neste documento, a estrutura química deve controlar.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[043] São fornecidas neste documento formas sólidas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato. Em certas modalidades, a forma sólida é cristalina. Em certas modalidades, a forma sólida é uma forma sólida de componente único. Em certas modalidades, a forma sólida é um anidrato.

[044] Formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato podem ser preparadas pelos métodos descritos neste documento, incluindo os métodos descritos nos Exemplos abaixo, ou por técnicas conhecidas na técnica, incluindo aquecimento, resfriamento, liofilização, evaporação de solvente, recristalização de solvente, adição de anti-solvente, recristalização de pasta, resfriamento rápido, resfriamento lento, exposição a solvente e/ou a água e secagem. O tamanho de partícula das formas sólidas resultantes, que podem variar, por exemplo, de dimensões nanométricas a dimensões milimétricas, pode ser controlado, por exemplo, por condições de cristalização variadas, como, por exemplo, a taxa de cristalização e/ou o sistema de solvente de cristalização, ou por técnicas de redução de tamanho de partícula, por exemplo, trituração, moagem, micronização ou sonicação.

[045] Sem intenção de se limitar por qualquer teoria em particular, as formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato são caracterizadas por

propriedades físicas, por exemplo, estabilidade, solubilidade e taxa de dissolução, apropriadas para formas de dosagem farmacêuticas e terapêuticas. Além disso, embora não se deseje limitação por qualquer teoria em particular, as formas cristalinas de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato são caracterizadas por propriedades físicas (por exemplo, densidade, compressibilidade, dureza, morfologia, clivagem, viscosidade, solubilidade, absorção de água, propriedades elétricas, comportamento térmico, reatividade de estado sólido, estabilidade física e estabilidade química) que afetam processos específicos (por exemplo, rendimento, filtração, lavagem, secagem, moagem, mistura, formação de comprimidos, fluidez, dissolução, formulação e liofilização) que tornam certas formas cristalinas adequadas para a fabricação de uma forma de dosagem. Tais propriedades podem ser determinadas usando técnicas químicas analíticas particulares, incluindo técnicas analíticas de estado sólido (por exemplo, difração de raios X, microscopia, espectroscopia e análise térmica), conforme descrito neste documento e conhecido na técnica.

[046] Certas modalidades neste documento fornecem composições que compreendem (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[047] Certas modalidades fornecem métodos de uso dessas composições no tratamento, prevenção ou gerenciamento de doenças e distúrbios, incluindo, mas não se limitando a, doenças e distúrbios relacionados à atividade de MAGL e/ou FAAH.

[048] Certas modalidades neste documento fornecem métodos de uso de formas cristalinas de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato no tratamento, prevenção ou gestão de dor, distúrbios neurológicos, ansiedade, doença inflamatória intestinal,

dor neuropática e a proliferação e migração de células cancerosas.

[049] Certas modalidades aqui fornecem a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[050] Em uma modalidade fornecida neste documento, a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtida a partir de metanol. Em uma modalidade fornecida neste documento, a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtida a partir de acetato de isopropil. Em uma modalidade fornecida neste documento, a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtida a partir de uma mistura 9:1 de água/etanol. Em uma modalidade fornecida neste documento, a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtida a partir de tolueno.

[051] Em certas modalidades, a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser caracterizada por análise de difração de raios-X pelo método do pó.

[052] Em uma modalidade, é fornecida a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreendendo picos em 16,4, 20,1 e 22,3 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

[053] Em uma modalidade, é fornecida a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 9,9, 19,9 e 24,6 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

[054] Em certas modalidades, a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino é caracterizada por picos XRPD localizados em um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 9,9, 13,3, 13,9, 14,8, 16,4, 18,0, 19,9, 20,1, 22,3, 23,0, 24,4, 24,6, 26,9 e 29,3 graus 2 θ . Em certas modalidades, a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino é caracterizada por um padrão de XRPD tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos correspondentes aos picos no padrão de XRPD representativo fornecido neste documento.

[055] Em uma modalidade, é fornecida a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do pó representativo representado na FIG. 1.

[056] Em certas modalidades, a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser caracterizada por análise térmica.

[057] Em uma modalidade, é fornecida Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 112 °C .

[058] Em uma modalidade, é fornecida Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um início a cerca de 111 °C.

[059] Em uma modalidade, é fornecida Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-

3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo representado na FIG 2.

[060] Em uma modalidade, é fornecida a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é anidra.

[061] Em uma modalidade, é fornecida Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso de cerca de 1,22% quando aquecido de cerca de 25 °C a cerca de 100 °C.

[062] Em uma modalidade, é fornecida Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo representado na FIG. 2.

[063] Em uma modalidade, é fornecida a Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é substancialmente fisicamente pura.

[064] Em uma modalidade, é fornecida Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é substancialmente quimicamente pura.

[065] Em uma modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[066] Certas modalidades aqui fornecem a Forma B de (*R*)-5-

carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[067] Em uma modalidade fornecida neste documento, a Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtida a partir de uma mistura de acetonitrila/água 9:1. Em uma modalidade aqui fornecida, a Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtida a partir de uma mistura de acetato de etil/*n*-heptano .

[068] Em certas modalidades, a Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser caracterizada por análise de difração de raios-X pelo método do pó.

[069] Em uma modalidade, é fornecida Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreendendo picos em 16,2, 18,2 e 19,2 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

[070] Em uma modalidade, é fornecida a Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 15,1, 18,7 e 20,1 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

[071] Em certas modalidades, a Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino é caracterizada por picos de XRPD localizados em um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 15,1, 16,2, 17,9, 18,2, 18,7, 19,2, 20,1, 21,1, 24,3, 25,0, 27,4 e 27,6 graus 2θ . Em certas modalidades, a Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino é caracterizada por

um padrão de XRPD tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos correspondentes aos picos no padrão de XRPD representativo fornecido neste documento.

[072] Em uma modalidade, é fornecida a Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração raios-X pelo método do pó representativo representado na FIG. 7.

[073] Em certas modalidades, a Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser caracterizada por análise térmica.

[074] Em uma modalidade, é fornecida Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 114 °C.

[075] Em uma modalidade, é fornecida Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um início a cerca de 110 °C.

[076] Em uma modalidade, é fornecida Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo representado na FIG 8.

[077] Em uma modalidade, é fornecida a Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é anidra.

[078] Em uma modalidade, é fornecida Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso de cerca de 2,5% quando aquecido de cerca de 30 °C a cerca de 100 °C.

[079] Em uma modalidade, é fornecida Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo representado na FIG. 8.

[080] Em uma modalidade, é fornecida a Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é substancialmente fisicamente pura.

[081] Em uma modalidade, é fornecida Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é substancialmente quimicamente pura.

[082] Em uma modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende Forma B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[083] Certas modalidades neste documento fornecem a Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[084] Em uma modalidade fornecida neste documento, a Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtida a partir de uma mistura de clorofórmio/hexano 1:3. Em uma modalidade fornecida neste documento, (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-

carboxilato cristalino pode ser obtido a partir de uma mistura de etanol/água 1:1. Em uma modalidade fornecida neste documento, (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtido a partir da suspensão da Forma B em FaSSIF. Em uma modalidade fornecida neste documento, (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtido a partir da suspensão da Forma B em FeSSIF.

[085] Em certas modalidades, a Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser caracterizada por análise de difração de raios-X pelo método do pó.

[086] Em uma modalidade, é fornecida Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreendendo picos em 18,0, 20,0 e 21,0 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

[087] Em uma modalidade, é fornecida Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 12,3, 16,8 e 25,5 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

[088] Em certas modalidades, a Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino é caracterizada por picos XRPD localizados em um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 10,6, 12,3, 14,1, 14,7, 14,8, 15,5, 15,7, 16,2, 16,8, 17,1, 18,0, 18,2, 18,5, 19,5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,4, 22,8, 24,6, 25,5, 25,9 e 29,6 graus 2θ . Em certas modalidades, a Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino é caracterizada por um padrão de XRPD tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,

18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos correspondentes aos picos no padrão de XRPD representativo fornecido neste documento.

[089] Em uma modalidade, é fornecida a Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do representativo representado na FIG. 9.

[090] Em certas modalidades, a Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser caracterizada por análise térmica.

[091] Em uma modalidade, é fornecida Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 99 °C.

[092] Em uma modalidade, é fornecida Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um início a cerca de 98 °C.

[093] Em uma modalidade, é fornecida Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo representado na FIG 10.

[094] Em uma modalidade, é fornecida a Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é anidra.

[095] Em uma modalidade, é fornecida Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-

3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso de cerca de 0,149% quando aquecido de cerca de 30 °C a cerca de 150 °C.

[096] Em uma modalidade, é fornecida Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo representado na FIG. 11.

[097] Em uma modalidade, é fornecida a Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é substancialmente fisicamente pura.

[098] Em uma modalidade, é fornecida Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é substancialmente quimicamente pura.

[099] Em uma modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[100] Certas modalidades neste documento fornecem a Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[101] Em uma modalidade fornecida neste documento, a Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtida a partir de suspensão da Forma B em éter de metil terc-butil (MTBE).

[102] Em certas modalidades, a Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser

caracterizada por análise de difração de raios-X pelo método do pó.

[103] Em uma modalidade, é fornecida Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreendendo picos em 13,4, 21,0 e 23,8 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

[104] Em uma modalidade, é fornecida Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 18,3, 26,7 e 29,5 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

[105] Em certas modalidades, a Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino é caracterizada por picos de XRPD localizados em um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 13,4, 14,0, 14,8, 16,1, 16,8, 18,0, 18,3, 18,6, 19,5, 19,8, 20,7, 21,0, 22,8, 23,8, 24,4, 26,7 e 29,5 graus 2θ . Em certas modalidades, a Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino é caracterizada por um padrão de XRPD tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos correspondentes aos picos no padrão de XRPD representativo fornecido neste documento.

[106] Em uma modalidade, é fornecida a Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do pó representativo representado na FIG. 12.

[107] Em certas modalidades, a Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser

caracterizada por análise térmica.

[108] Em uma modalidade, é fornecida Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 101 °C.

[109] Em uma modalidade, é fornecida Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um início a cerca de 99 °C.

[110] Em uma modalidade, é fornecida Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo representado na FIG 13.

[111] Em uma modalidade, é fornecida a Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é anidra.

[112] Em uma modalidade, é fornecida Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso de cerca de 0,054% quando aquecido de cerca de 30 °C a cerca de 150 °C.

[113] Em uma modalidade, é fornecida Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo representado na FIG. 14.

[114] Em uma modalidade, é fornecida a Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é substancialmente fisicamente pura.

[115] Em uma modalidade, é fornecida Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é substancialmente quimicamente pura.

[116] Em uma modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo Forma D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[117] Certas modalidades neste documento fornecem a Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

[118] Em uma modalidade fornecida neste documento, a Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser obtida a partir de uma mistura de clorofórmio/hexano 1:3.

[119] Em certas modalidades, a Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser caracterizada por análise de difração de raios-X pelo método do pó.

[120] Em uma modalidade, é fornecida Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreendendo picos em 17,8, 21,3, e 22,8 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

[121] Em uma modalidade, é fornecida Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 15,8, 18,4 e 21,9 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

[122] Em certas modalidades, a Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino é caracterizada por picos de XRPD localizados em um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 10,9, 12,7, 15,8, 17,2, 17,8, 18,4, 19,7 21,3, 21,9, 22,8, 24,2 e 25,6 graus 2 θ . Em certas modalidades, (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino é caracterizado por um padrão de XRPD tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos correspondentes aos picos no padrão de XRPD representativo fornecido neste documento.

[123] Em uma modalidade, é fornecida a Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do pó representativo representado na FIG. 15.

[124] Em certas modalidades, a Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino pode ser caracterizada por análise térmica.

[125] Em uma modalidade, é fornecida Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 104 °C.

[126] Em uma modalidade, é fornecida Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um início a cerca de 102 °C.

[127] Em uma modalidade, é fornecida Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-

3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo representado na FIG 16.

[128] Em uma modalidade, é fornecida a Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é anidra.

[129] Em uma modalidade, é fornecida Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso de cerca de 0,37% quando aquecido de cerca de 30 °C a cerca de 150 °C.

[130] Em uma modalidade, é fornecida Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino tendo um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo representado na FIG. 17.

[131] Em uma modalidade, é fornecida a Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é substancialmente fisicamente pura.

[132] Em uma modalidade, é fornecida Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino que é substancialmente quimicamente pura.

[133] Em uma modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo Forma E de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[134] Composições farmacêuticas e formas de dosagem de unidade única compreendendo formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato são fornecidas neste documento. Também são fornecidos neste documento métodos para preparar composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária única compreendendo formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato. Por exemplo, em certas modalidades, as formas de dosagem individuais compreendendo (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino fornecidas neste documento ou preparadas usando formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato fornecidas neste documento podem ser adequadas para administração por via oral, mucosa (incluindo retal, nasal ou vaginal), parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, injeção em bolus, intra-arterial ou intravenosa), sublingual, transdérmica, bucal ou tópica.

[135] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas e formas de dosagem fornecidas neste documento compreendem formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato. Certas modalidades neste documento fornecem composições farmacêuticas e formas de dosagem compreendendo a forma cristalina de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato, em que a forma cristalina de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato é substancialmente pura. Certas modalidades neste documento fornecem composições farmacêuticas e formas de dosagem compreendendo a forma cristalina de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato conforme fornecido aqui, que é substancialmente livre de outras

formas sólidas cristalinas de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato e/ou formas sólidas amorfas de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato. As composições farmacêuticas e formas de dosagem fornecidas neste documento tipicamente também compreendem um ou mais excipientes, diluentes ou carregadores farmacêuticamente aceitáveis.

[136] As formas de dosagem de unidade única fornecidas neste documento são adequadas para administração oral ou parenteral (por exemplo, subcutânea, intravenosa, injeção em bolus, intramuscular ou intra-arterial) a um paciente. Exemplos de formas de dosagem incluem, mas não estão limitados a: comprimidos; "caplets"; cápsulas, tais como cápsulas elásticas macias de gelatina; pós e sólidos estéreis que podem ser reconstituídos para fornecer formas de dosagem líquidas adequadas para administração parenteral a um paciente.

[137] A composição, forma e tipo de formas de dosagem fornecidas neste documento irão variar tipicamente dependendo de seu uso. Uma forma de dosagem parenteral pode conter quantidades menores de um ou mais dos ingredientes ativos que compreende do que uma forma de dosagem oral usada para tratar a mesma doença ou distúrbio. Estas e outras maneiras em que as formas de dosagem específicas englobadas por esta invenção variarão umas das outras serão prontamente evidentes para os versados na técnica. Ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

[138] As composições farmacêuticas e formas de dosagem típicas compreendem um ou mais excipientes. Os excipientes adequados são bem conhecidos dos versados na técnica de farmácia, e exemplos não limitativos de excipientes adequados são fornecidos neste documento. Se um excipiente

particular é adequado para incorporação em uma composição farmacêutica ou forma de dosagem depende de uma variedade de fatores bem conhecidos na técnica incluindo, mas não se limitando à maneira pela qual a forma de dosagem será administrada a um paciente. Por exemplo, formas de dosagem oral, como comprimidos, podem conter excipientes não adequados para uso em formas de dosagem parenteral. A adequação de um excipiente particular também pode depender dos ingredientes ativos específicos na forma de dosagem.

[139] Como as quantidades e tipos de excipientes, as quantidades e tipos específicos de ingredientes ativos em uma forma de dosagem podem diferir dependendo de fatores tais como, mas não se limitando à via pela qual deve ser administrado aos pacientes. No entanto, as formas de dosagem típicas fornecidas neste documento encontram-se na faixa de cerca de 0,1 mg a cerca de 1.000 mg por dia, dada como uma dose única de uma vez ao dia pela manhã ou como doses divididas ao longo do dia. Mais especificamente, a dose diária pode ser administrada duas, três vezes ou quatro vezes ao dia em doses igualmente divididas. Especificamente, uma faixa de dose diária pode ser de cerca de 0,1 mg a cerca de 500 mg por dia, mais especificamente, entre cerca de 0,1 mg e cerca de 200 mg por dia. Uma faixa de dose diária pode ser 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg ou 5 mg. No gerenciamento do paciente, a terapia pode ser iniciada com uma dose mais baixa, talvez cerca de 1 mg a cerca de 25 mg, e aumentada, se necessário, até cerca de 200 mg a cerca de 1.000 mg por dia como uma dose única ou doses divididas, dependendo de a resposta global do paciente.

FORMAS DE DOSAGEM ORAL

[140] As composições farmacêuticas fornecidas neste documento que são adequadas para administração oral podem ser apresentadas como formas de dosagem discretas, tais como, mas não estão limitadas a, comprimidos (por exemplo, comprimidos mastigáveis), "caplets", cápsulas, e líquidos (por exemplo,

xaropes aromatizados). Tais formas de dosagem contêm quantidades predeterminadas de ingredientes ativos, e podem ser preparadas por métodos de farmácia bem conhecidos dos versados na técnica. Ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

[141] As formas de dosagem oral típicas fornecidas neste documento são preparadas combinando o(s) ingrediente(s) ativo(s) em uma mistura íntima com pelo menos um excipiente de acordo com técnicas convencionais de composição farmacêutica. Os excipientes podem assumir uma grande variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Por exemplo, excipientes adequados para uso em formas de dosagem orais líquidas ou aerossóis incluem, mas não estão limitados a, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes e agentes corantes. Exemplos de excipientes adequados para uso em formas de dosagem oral sólidas (por exemplo, pós, comprimidos, cápsulas e "caplets") incluem, mas não estão limitados a, amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligantes e agentes desintegrantes.

[142] Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos por técnicas aquosas ou não aquosas padrão. Tais formas de dosagem podem ser preparadas por qualquer um dos métodos farmacêuticos. Em geral, as composições farmacêuticas e formas de dosagem são preparadas misturando uniforme e intimamente os ingredientes ativos com carregadores líquidos, carregadores sólidos finamente divididos ou ambos, e então moldando o produto na forma de apresentação desejada, se necessário.

[143] Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão ou moldagem. Os comprimidos prensados podem ser preparados comprimindo numa máquina adequada os ingredientes ativos numa forma de fluxo livre, tal

como pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um excipiente. Os comprimidos moldados podem ser feitos ao moldar, em uma máquina adequada, uma mistura do composto em pó umedecido com um líquido inerte diluente.

[144] Exemplos de excipientes que podem ser usados em formas de dosagem oral da invenção incluem, mas não estão limitados a, aglutinantes, enchimentos, desintegrantes e lubrificantes. Ligantes adequados para uso em composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem, mas não estão limitados a, amido de milho, amido de batata ou outros amidos, gelatina, gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, alginato de sódio, ácido algínico, outros alginatos, tragacanto em pó, goma guar, celulose e seus derivados (por exemplo, etilcelulose, acetato de celulose, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio), polivinilpirrolidona, metilcelulose, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, N^{os}. 2208, 2906, 2910), celulose microcristalina e suas misturas.

[145] Exemplos de enchimentos adequados para uso nas composições farmacêuticas e formas de dosagem divulgadas neste documento incluem, mas não estão limitados a, talco, carbonato de cálcio (por exemplo, grânulos ou pó), celulose microcristalina, celulose em pó, dextratos, caulim, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado e suas misturas. O aglutinante ou enchimento nas composições farmacêuticas da invenção está tipicamente presente em cerca de 50 a cerca de 99 por cento em peso da composição farmacêutica ou forma de dosagem.

[146] As formas adequadas de celulose microcristalina incluem, mas não estão limitadas aos materiais vendidos como AVICEL-PH-101TM, AVICEL-PH-103TM, AVICEL RC-581TM, AVICEL-PH-105TM (disponível na FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa.), e suas misturas. Um ligante específico é uma mistura de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de

sódio vendida como AVICEL RC-58™. Excipientes ou aditivos anidros ou de baixa umidade adequados incluem AVICEL-PH-103™ e Starch 1500 LM™.

[147] Os desintegrantes são usados nas composições fornecidas neste documento para fornecer comprimidos que se desintegram quando expostos a um ambiente aquoso. Os comprimidos que contêm muito desintegrante podem se desintegrar no armazenamento, enquanto aqueles que contêm muito pouco podem não se desintegrar a uma taxa desejada ou sob as condições desejadas. Assim, uma quantidade suficiente de desintegrante que não é nem muito nem muito pouco para alterar prejudicialmente a liberação dos ingredientes ativos deve ser usada para formar as formas de dosagem oral sólidas da invenção. A quantidade de desintegrante utilizada varia com base no tipo de formulação e é facilmente discernível para os versados na técnica. As composições farmacêuticas típicas compreendem de cerca de 0,5 a cerca de 15 por cento em peso de desintegrante, especificamente de cerca de 1 a cerca de 5 por cento em peso de desintegrante.

[148] Os desintegrantes que podem ser usados em composições farmacêuticas e formas de dosagem fornecidas neste documento incluem, mas não estão limitados a, ágar-ágar, ácido algínico, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, crospovidona, polacrilina de potássio, glicolato de amido sódico, amido de batata ou tapioca, amido pré-gelatinizado, outros amidos, argilas, outras alginas, outras celulosas, gomas e suas misturas.

[149] Lubrificantes que podem ser usados em composições farmacêuticas e formas de dosagem fornecidas neste documento incluem, mas não estão limitados a, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenoglicol, outros glicóis, ácido esteárico, sódio lauril sulfato, talco, óleo vegetal hidrogenado (por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de gergelim,

azeite, óleo de milho e óleo de soja), estearato de zinco, oleato de etil, laureato de etil, ágar e suas misturas. Lubrificantes adicionais incluem, por exemplo, um gel de sílica siloide (AEROSIL 200™, fabricado por WR Grace Co. de Baltimore, Md.), um aerossol coagulado de sílica sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL™ (um produto pirogênico de dióxido de silício vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.), e suas misturas. Se usados, os lubrificantes são normalmente usados em uma quantidade inferior a cerca de um por cento em peso das composições farmacêuticas ou formas de dosagem nas quais são incorporados.

FORMAS DE DOSAGEM PARENTERAL

[150] As formas de dosagem parenteral podem ser administradas a pacientes por várias vias incluindo, mas não se limitando a, injeção subcutânea, intravenosa (incluindo injeção em bolus), intramuscular e intra-arterial. Como sua administração normalmente ignora as defesas naturais dos pacientes contra contaminantes, as formas de dosagem parenteral são preferencialmente estéreis ou capazes de ser esterilizadas antes da administração a um paciente. Exemplos de formas de dosagem parenteral incluem, mas não estão limitados a, soluções prontas para injeção, produtos secos prontos para serem dissolvidos ou suspensos em um veículo farmaceuticamente aceitável para injeção, suspensões prontas para injeção e emulsões.

[151] Os veículos adequados que podem ser usados para fornecer formas de dosagem parenteral fornecidas aqui são bem conhecidos dos versados na técnica. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a: Água para Injeção USP; veículos aquosos, tais como, porém sem limitação, injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, injeção de dextrose, injeção de dextrose e cloreto de sódio, e injeção de Ringer lactada; veículos miscíveis em água, tais como, porém sem limitação, álcool etílico, polietileno glicol e polipropileno glicol; e veículos não

aquosos, tais como, porém sem limitação, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, oleato de etila, miristato de isopropila e benzoato de benzila.

[152] Os compostos que aumentam a solubilidade de um ou mais dos ingredientes ativos divulgados neste documento também podem ser incorporados nas formas de dosagem parenteral fornecidas neste documento.

TRATAMENTO COMBINADO

[153] Também são contempladas neste documento as terapias de combinação, por exemplo, a coadministração de um composto divulgado e um agente ativo adicional, como parte de um regime de tratamento específico destinado a fornecer o efeito benéfico da ação conjunta desses agentes terapêuticos. O efeito benéfico da combinação inclui, mas não está limitado a, ação conjunta farmacocinética ou farmacodinâmica resultante da combinação de agentes terapêuticos. A administração desses agentes terapêuticos em combinação normalmente é realizada ao longo de um período de tempo definido (geralmente semanas, meses ou anos, dependendo da combinação selecionada). A terapia de combinação se destina a abranger a administração de múltiplos agentes terapêuticos de uma maneira sequencial, isto é, em que cada agente terapêutico é administrado em um momento diferente, bem como a administração desses agentes terapêuticos, ou pelo menos dois dos agentes terapêuticos, em uma forma substancialmente simultânea.

[154] A administração substancialmente simultânea é realizada, por exemplo, pela administração ao sujeito de uma única formulação ou composição (*por exemplo*, um comprimido ou cápsula com uma proporção fixa de cada agente terapêutico ou em múltiplas formulações únicas (*por exemplo*, cápsulas) para cada um dos agentes terapêuticos. A administração sequencial ou substancialmente simultânea de cada agente terapêutico é efetuada por

qualquer via apropriada incluindo, mas não se limitando a, vias orais, vias intravenosas, vias intramusculares e absorção direta através dos tecidos da membrana mucosa. Os agentes terapêuticos são administrados pela mesma via ou por vias diferentes. Por exemplo, um primeiro agente terapêutico da combinação selecionada é administrado por injeção intravenosa, enquanto os outros agentes terapêuticos da combinação são administrados por via oral. Alternativamente, por exemplo, todos os agentes terapêuticos são administrados por via oral ou todos os agentes terapêuticos são administrados por injeção intravenosa.

[155] A terapia combinada também abrange a administração dos agentes terapêuticos como descrito acima em combinação adicional com outros ingredientes biologicamente ativos e terapias não medicamentosas. Quando a terapia de combinação compreende ainda um tratamento não medicamentoso, o tratamento não medicamentoso é conduzido em qualquer momento adequado, desde que um efeito benéfico da ação conjunta da combinação dos agentes terapêuticos e do tratamento não medicamentoso seja alcançado. Por exemplo, em casos apropriados, o efeito benéfico ainda é alcançado quando o tratamento não medicamentoso é temporariamente removido da administração dos agentes terapêuticos, talvez por dias ou mesmo semanas.

[156] Os componentes da combinação são administrados a um paciente simultaneamente ou sequencialmente. Será apreciado que os componentes estão presentes no mesmo carregador farmacêuticamente aceitável e, portanto, são administrados simultaneamente. Alternativamente, os ingredientes ativos estão presentes em carreadores farmacêuticos separados, tais como formas de dosagem oral convencionais, que são administradas simultaneamente ou sequencialmente.

[157] *Por exemplo*, para o tratamento contemplado da dor, um composto

divulgado é coadministrado com outro terapêutico para a dor, como um opioide, um modulador de receptor de canabinoide (CB-1 ou CB-2), um inibidor de COX-2, acetaminofeno e/ou um agente antiinflamatório não esteroide. Agentes terapêuticos adicionais, *por exemplo*, para o tratamento da dor, que são coadministrados, incluem morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, fentanil, tramadol e levorfanol.

[158] Outros agentes terapêuticos contemplados para coadministração incluem aspirina, naproxeno, ibuprofeno, salsalato, diflunisal, dexibuprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindac, etodolaco, cetorolaco, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, parecoxibe, rimonabanto e/ou etoricoxibe.

EXEMPLOS

[159] **Exemplo 1:** Forma A de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato

[160] A Forma A foi obtida com vários solventes, incluindo metanol, acetato de isopropila e uma mistura 9:1 de etanol/água. A Forma A também foi preparada misturando o material de partida (uma mistura da Forma A/C) em tolueno em temperatura ambiente por 1 dia. O espectro de NMR da Forma A indica uma quantidade vestigial de tolueno de superfície. A pureza de HPLC da amostra de Forma A foi medida como sendo 99,87% de área. A Forma A tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 112 °C. A Forma A tem um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso de cerca de 1,2% quando aquecido de cerca de 30 °C a cerca de 100 °C, indicando material anidro.

[161] O gráfico de isoterma de sorção de vapor dinâmico (DVS) da Forma A foi coletado a 25 °C entre 0 e 95% de RH (mostrado na FIG. 3). Uma captação de

água de 0,06% foi observada a 25 °C/80% RH. A comparação de XRPD indicou que nenhuma mudança de forma foi observada para a Forma A após o teste de DVS (mostrado na FIG. 4).

[162] A amostra da Forma A mostrou boa estabilidade física e química em condições aceleradas de 25 °C/60% UR e 40 °C/75% UR por 3 meses. Os difratogramas de raios-X pelo método do pó comparando a Forma A antes e depois das condições aceleradas são mostrados na FIG. 5 Os picos de XRPD para a Forma A são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Picos de XRPD da Forma A.

N°	2-teta (graus)	d (ang.)	Altura (contagens)
1	9,9	8,971	4456
2	11,1	7,995	246
3	13,3	6,669	1394
4	13,9	6,348	2285
5	14,2	6,240	2247
6	14,8	5,965	3172
7	15,9	5,576	813
8	16,4	5,397	2743
9	17,2	5,157	2094
10	18,0	4,911	7549
11	18,7	4,741	394
12	19,2	4,609	1988
13	19,9	4,469	6224
14	20,1	4,424	10809

Tradução do documento de prioridade US 62/731,014

15	20,5	4,334	2831
16	21,3	4.168	1796
17	22,3	3,988	18667
18	23,0	3,867	2818
19	23,6	3,769	328
20	24,0	3,699	1682
21	24,4	3,642	2230
22	24,6	3,620	5162
23	25,0	3,560	656
24	26,0	3,426	776
25	26,6	3,353	475
26	26,9	3,311	2198
27	27,1	3,290	2175
28	27,9	3,191	953
29	28,2	3,168	229
30	28,3	3,146	516
31	28,6	3,113	592
32	29,3	3,049	1605
33	30,8	2,901	167
34	31,1	2,870	372
35	31,7	2,819	322
36	32,1	2,784	539
37	33,5	2,671	147
38	34,2	2,619	513

39	35,7	2,516	119
40	36,4	2,467	237
41	36,7	2,450	580
42	38,1	2,358	548
43	39,1	2,300	229

[163] **Exemplo 2:** Forma B (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato

[164] A Forma B foi obtida com uma mistura 9:1 de acetonitrila/água. A Forma B também foi obtida por difusão de vapor líquido a partir de acetato de etila/n-heptano. Os picos de XRPD para a Forma B são exibidos na Tabela 2. Uma perda de peso de 2,5% foi observada até 100 °C na curva TGA. O resultado de DSC exibiu uma endotérmica acentuada a 109,5 °C (temperatura de início). Com base na baixa perda de peso por TGA e na endotérmica DSC única e acentuada, a Forma B foi postulada como um anidrato.

Tabela 2. Picos de XRPD da Forma B.

N°	2theta (deg)	d (ang.)	Altura (contagens)
1	6,9	12,86	341
2	9,1	9,74	232
3	10,4	8,522	563
4	11,5	7,700	142
5	12,7	6,985	359
6	13,1	6,730	257
7	13,8	6,39	273
8	14,3	6,182	473

Tradução do documento de prioridade US 62/731,014

9	15,1	5,847	2206
10	16,2	5,465	8503
11	17,3	5,114	551
12	17,9	4,950	2243
13	18,2	4,871	9600
14	18,7	4,754	4314
15	19,2	4,619	4926
16	20,1	4,421	3639
17	20,7	4,289	859
18	20,8	4,262	1649
19	21,1	4,205	2422
20	21,3	4,165	1181
21	21,6	4,120	421
22	22,7	3,922	1134
23	23,0	3,861	720
24	24,3	3,661	1424
25	25,0	3,566	2080
26	25,4	3,498	525
27	25,8	3,458	460
28	27,0	3,301	568
29	27,4	3,252	1417
30	27,6	3,224	827
31	28,4	3,143	238
32	29,4	3,036	402

33	29,9	2,991	128
34	30,6	2,924	715
35	31,7	2,823	129
36	33,5	2,673	139
37	34,8	2,575	198
38	37,0	2,431	179
39	39,5	2,282	190

[165] **Exemplo 3:** Forma C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato

[166] A Forma C foi obtida quando a Forma B foi misturada em FaSSiF-v2 ou FeSSiF-v2 a 37 °C durante 2 horas. A Forma C também pode ser obtida com uma mistura 1:3 de clorofórmio/hexano. O DSC mostra uma endotérmica com um máximo a cerca de 99 °C e o TGA mostra uma perda de peso de menos de cerca de 0,15% quando aquecido de cerca de 30 °C a cerca de 150 °C, indicando que a Forma C é um anidrato. Os picos de XRPD para a Forma C são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Picos de XRPD da Forma C.

N°	2theta (deg)	d (ang.)	Altura (contagens)
1	5,1	17,18	1235
2	8,5	10,42	146
3	10,2	8,633	661
4	10,4	8,463	402
5	10,6	8,340	697
6	10,8	8,179	426

Tradução do documento de prioridade US 62/731,014

7	12,3	7,209	4781
8	12,6	7,007	943
9	14,1	6,294	1700
10	14,7	6,021	1871
11	14,8	5,963	2174
12	15,4	5,747	691
13	15,5	5,699	2577
14	15,7	5,628	1504
15	16,2	5,452	2030
16	16,8	5,259	5422
17	17,1	5,194	1475
18	17,3	5,135	611
19	18,0	4,928	9698
20	18,2	4,876	4834
21	18,5	4,798	6212
22	18,7	4,752	576
23	19,5	4,551	6357
24	20,0	4,444	11680
25	20,5	4,333	2281
26	21,0	4,223	15490
27	21,4	4,144	6065
28	21,8	4,070	1064
29	22,2	3,994	1216
30	22,8	3,893	4382

31	23,3	3,808	2959
32	23,8	3,736	989
33	24,6	3,616	5533
34	25,5	3,490	6853
35	25,9	3,434	3080
36	26,4	3,375	372
37	26,6	3,348	605
38	27,0	3,305	1594
39	27,6	3,226	229
40	28,0	3,186	201
41	28,2	3,159	248
42	29,6	3,019	2177
43	31,2	2,868	498
44	31,3	2,852	398
45	32,0	2,797	477
46	32,8	2,728	299
47	33,3	2,692	205
48	34,2	2,621	165
49	34,5	2,598	269
50	36,0	2,490	417
51	36,5	2,462	472
52	37,2	2,418	92

[167] **Exemplo 4:** Forma D de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi) benzil) piperazina-1-carboxilato

[168] A Forma D pode ser obtida misturando a Forma B em MTBE em temperatura ambiente por 10 dias. O DSC mostra uma endotermia com um máximo a cerca de 101 °C, e o TGA mostra uma perda de peso de cerca de 0,054% quando aquecido de cerca de 30 °C a cerca de 150 °C, indicando que a Forma D é um anidrato. Os picos de XRPD para a Forma D são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Picos de XRPD da Forma D.

N°	2theta (deg)	d (ang.)	Altura (contagens)
1	5,9	15,094	2047
2	8,4	10,530	900
3	8,8	10,088	630
4	9,5	9,323	538
5	11,7	7,558	498
6	13,4	6,625	8528
7	14,0	6,305	2653
8	14,3	6,183	716
9	14,8	5,985	2408
10	15,3	5,794	365
11	16,1	5,510	4141
12	16,8	5,284	2986
13	17,8	4,981	907
14	18,0	4,924	1322
15	18,3	4,831	6368

Tradução do documento de prioridade US 62/731,014

16	18,6	4,762	2087
17	18,8	4,707	634
18	19,5	4,553	2557
19	19,8	4,488	2428
20	20,7	4,291	4145
21	21,0	4,218	11450
22	22,0	4,033	1042
23	22,8	3,893	1266
24	23,0	3,859	1217
25	23,8	3,734	23683
26	24,4	3,643	3299
27	24,8	3,588	1917
28	25,5	3,491	514
29	26,3	3,389	1610
30	26,7	3,341	8142
31	26,9	3,313	1471
32	28,0	3,187	402
33	29,5	3,021	5758
34	32,5	2,755	965
35	33,3	2,688	774
36	34,1	2,630	168
37	34,5	2,597	409
38	34,8	2,577	418
39	35,0	2,560	253

40	36,2	2,480	555
41	36,9	2,433	224
42	37,2	2,413	319
43	37,8	2,376	248
44	38,6	2,329	294
45	39,6	2,276	359

[169] **Exemplo 5:** Forma E de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato

[170] A Forma E pode ser obtida a partir da suspensão da Forma C em uma mistura de clorofórmio/hexano em temperatura ambiente por 9 dias. O DSC mostra uma endotermia com um máximo a cerca de 104 °C e o TGA mostra uma perda de peso de cerca de 0,37% quando aquecido de cerca de 30 °C a cerca de 150 °C, indicando que a Forma E é um anidrato. Os picos de XRPD para a Forma E são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Picos de XRPD para a Forma E.

N°	2theta (deg)	d (ang.)	Altura (contagens)
1	7,5	11,73	333
2	9,1	9,71	115
3	10,9	8,144	698
4	12,7	7,006	1164
5	14,0	6,327	793
6	14,3	6,173	1113
7	15,8	5,622	2425
8	16,2	5,462	915

9	16,8	5,279	274
10	17,2	5,158	1845
11	17,8	4,985	2556
12	18,4	4,818	1879
13	19,7	4,502	1215
14	20,3	4,371	778
15	21,3	4,167	2749
16	21,9	4,054	2304
17	22,7	3,923	377
18	22,8	3,892	5540
19	23,5	3,790	358
20	24,2	3,681	1614
21	25,4	3,511	392
22	25,6	3,475	839
23	26,2	3,399	398
24	27,3	3,264	171
25	28,3	3,156	237
26	29,0	3,075	342
27	29,7	3,007	278
28	30,0	2,975	310
29	30,7	2,910	151

[171] **Exemplo 6:** Testes de estabilidade e solubilidade

[172] Um teste de estabilidade de solução da Forma A foi realizado para avaliar a degradação substancial de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-

(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato em meio fisiologicamente relevante. Uma solução de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato (1 mg/mL) foi preparada em acetonitrila/água (50/50 v/v). O meio de teste (1990 µL) foi adicionado a um frasco. Os meios de teste avaliados incluíram tampões de pH 1-8, fluido gástrico simulado (SGF), fluido intestinal simulado em jejum (FaSSIF) e fluido intestinal simulado em estado de alimentação (FeSSIF). A solução estoque (10 µL) foi adicionada ao frasco contendo o meio. Esta mistura foi agitada para misturar bem e transferida para um frasco de HPLC, que foi colocado no amostrador automático mantido a 37 °C. O frasco foi injetado repetidamente a cada 4 horas durante 24 horas. Os resultados são mostrados na Tabela 6. A solubilidade é mostrada na Tabela 7.

Tabela 6. Dados de estabilidade química da solução para Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino a 37 °C

Tempo (h)	pH=1	pH=3	pH=5,0	pH=6,8	pH=8,0	SGF	FaSSIF	FeSSIF
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
4	99,6	99,8	100,9	100,2	101,3	100,2	100,6	99,6
8	100,3	99,8	101,7	100,8	100,5	100,1	100,2	100,2
12	100,3	98,5	99,9	100,1	99,7	99,2	100,5	99,7
16	99,9	99,3	100,7	100,0	100,1	99,7	100,3	99,6
20	101,9	99,6	99,9	99,6	98,7	100,4	100,0	99,8
24	100,5	99,5	99,6	99,0	99,4	99,6	100,0	99,7

Tabela 7. Solubilidade de Forma A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato cristalino de em meio fisiologicamente relevante (37 °C).

Meio	pH medido final	Solubilidade (mg/mL)*
Tampão de HCl/NaCl pH 1,0	1,47	>20
Tampão de fosfato pH 2,5	3,44	4,326
Tampão de fosfato pH 3	4,20	1,251
Tampão de acetato pH 4	4,18	0,696
Tampão de acetato pH 5	5,14	0,091
Tampão de fosfato pH 6,8	6,88	0,007
Tampão de fosfato pH 8,0	8,10	0,005
SGF com pepsina	1,75	>20
FaSSIF	6,48	0,146
FeSSIF	5,17	1,018
pH 1 (0,1 N HCl)	1,48	>20
pH 2 (0,01 N HCl)	3,55	3,858
pH 3 (0,001 N HCl)	4,90	0,057
pH 4 (0,0001 N HCl)	7,78	0,011
Água	8,10	0,012

[173] **Exemplo 7:** Triagem de Polimorfo de Estresse

[174] Foi realizada uma triagem polimórfica de tensão usando a Forma B como forma inicial. Os testes foram realizados em temperatura ambiente ou inferior em uma variedade de solventes. Os resultados são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8. Triagem polimórfica de tensão usando a Forma B como a forma inicial em temperatura ambiente ou inferior.

Experimento	Solvente	Temp.	Estado	Resultado
1	Acetato de etil	Ambiente*	Pastosa	Forma A
2	Acetato de isopropil	Ambiente	Pastosa	Forma A
3	Acetona	4 °C	Evaporação	Forma B
4	Diclorometano	4 °C	Evaporação	Forma B
5	Acetonitrila	Ambiente*	Pastosa	Forma A
6	2-Me THF	4 °C	Evaporação	Forma A
7	H ₂ O/MeOH 1/3 (v / v) Aw ~ 0,5	Ambiente*	Pastosa	Forma A
8	H ₂ O/MeCN 1/3 (v/v) Aw ~0,9	4 °C	Evaporação	Principalmente Forma C
9	MTBE	Ambiente	Pastosa	Forma D
10	EtOH	Ambiente*	Pastosa	Forma A
11	2-Propanol	Ambiente*	Pastosa	Forma A
12	Nitrometano	Ambiente*	Pastosa	Forma A

13	H ₂ O	Ambiente	Pastosa	Forma A
14	Gotas de DMSO dispersas em água	Ambiente	Pastosa	Forma B

* Solução transparente observada inicialmente; agitação contínua a 4 °C por 1 dia seguida de TA por 9 dias

[175] **Exemplo 8:** Triagem polimórfica

[176] Foi realizada triagem polimórfica a 50 °C. Uma solução começando com a Forma B foi preparada em uma concentração de cerca de 50 mg em 100 a 300 µL dos solventes listados na Tabela 9. A solução foi agitada a 50 °C durante 24 h.

Tabela 9. Triagem polimórfica a 50 °C.

Condição	Estado	Resultado
H ₂ O	Pastosa	Forma A
MTBE	Pastosa	Forma A
CPME	Solução transparente	Película transparente de evaporação apenas

[177] **Exemplo 9:** Estudo de liofilização

[178] Foram feitas tentativas para gerar material amorfo por liofilização da Forma B. A Forma B foi liofilizada com um liofilizador LyoSys 3, na área do núcleo DPD a -40 °C durante a noite. Os resultados são mostrados na Tabela 10.

Tabela 10. Tentativas de liofilização.

Experimento	Forma/Solvente	Resultado
1	240 mg de Forma B em ~ 4:1	Forma A

	H ₂ O:MeCN	
2	240 mg de Forma B em ~ 3:2 H ₂ O:MeCN	Forma B
3	240 mg de Forma B em ~ 2:1 H ₂ O:MeCN	Forma B

[179] **Exemplo 10:** Estudo de Solubilidade da Forma A

[180] A solubilidade foi avaliada em 2 horas e 24 horas para a Forma A em FaSSIF-v2 e FeSSIF-v2 a 37 °C. Aproximadamente 40 mg da amostra de Forma A foram adicionados em 2,0 mL do biomédio correspondente para formar uma suspensão, seguido por agitação a 500 rpm a 37 °C. Após 2 h e 24 h, os sobrenadantes foram isolados por centrifugação (7000 rpm por 5 min) seguido por filtração através de membrana de PTFE de 0,45 µm e foram testados por concentração de HPLC e pH. Os sólidos residuais foram caracterizados por XRPD. Conforme resumido na Tabela 11, a solubilidade em 24 horas da Forma A em FaSSIF-v2 e FeSSIF-v2 foi medida como sendo 0,063 e 1,1 mg/mL, respectivamente. Os padrões de XRPD indicaram que nenhuma mudança de forma foi observada após a avaliação da solubilidade.

Tabela 11. Resumo da avaliação da solubilidade para a Forma A a 37 °C.

Meio	Ponto de tempo (h)	Solubilidade (mg/mL)	Observação	Forma Final	pH final
FaSSIF (pH 6,5)	2	0,063	Turva	Forma A	6,5
FaSSIF (pH 6,5)	24	0,063	Turva	Forma A	6,6
FeSSIF	2	1,0	Turva	Forma A	5,9

(pH 5,8)					
FeSSIF (pH 5,8)	24	1,1	Turva	Forma A	6,0

[181] **Exemplo 11:** Estudo de estabilidade de estado sólido acelerado da Forma A

[182] A avaliação da estabilidade no estado sólido (condições aceleradas) foi realizada na Forma A sob condições de 25 °C/60% UR e 40 °C/75% UR. O procedimento detalhado utilizado para avaliação de estabilidade está listado abaixo:

- 1) pesar aproximadamente 30 mg da amostra de Forma A em cada frasco de 3 mL;
- 2) cobrir o frasco com Parafilm® e fazer 15 furos no Parafilm® com uma agulha;
- 3) colocar o frasco em uma câmara de estabilidade de 25 °C/60% UR ou 40 °C/75% UR; e
- 4) amostrar para XRPD, TGA, DSC, pureza HPLC e testes de ensaio após 2, 4 e 6 semanas e 3 meses.

[183] Os resultados da avaliação da estabilidade de estado sólido estão resumidos na Tabela 12. As impurezas estão resumidas na Tabela 13. Com base nos resultados de caracterização de XRPD, TGA e DSC, nenhuma mudança significativa de forma ou diminuição de pureza de HPLC foi observada após 3 meses em ambas as condições. Assim, a amostra da Forma A mostrou boa estabilidade física e química sob condições de 25 °C/60% UR e 40 °C/75% UR por 3 meses.

Tabela 12. Resumo dos resultados de estabilidade.

Ponto	Condição	Forma	Perda	deDSC	Pureza	Ensaio vs.
-------	----------	-------	-------	-------	--------	------------

no		cristalino	peso TGA(%, até 100°C)	Endotérmico (área%)	HPLC (área%)	Controle 5°C (%)
Inicial	–	Forma A	1,2	110,9	99,86	NA
2	25°C/60% UR	Forma A	1,1	110,1	99,84	101,2
semanas	40°C/75% UR	Forma A	1,1	110,5	99,78	98,1
4	25°C/60% UR	Forma A	1,7	110,9	99,86	101,4
semanas	40°C/75% UR	Forma A	1,9	110,8	99,86	101,3
6	25°C/60% UR	Forma A	0,2	110,4	99,86	99,7
semanas	40°C/75% UR	Forma A	0,8	110,8	99,86	99,2

Ponto no tempo	Condição	Forma cristalina	Perda de peso TGA (%, até 100°C)	DSC Endotérmico (área%)	Pureza HPLC (área%)	Ensaio vs. Controle 5°C (%)	Quiral Pureza
Inicial	NA	Forma A	1,2	110,9	99,86	NA	100*
3	25°C/60% UR	Forma A	0,03	112,6	99,86	97,3	100
meses	40°C/75% UR	Forma A	0,01	112,9	99,86	96,9	100

*: A pureza quiral foi testada para o material de partida após armazenado a -20°C por cerca de 3 meses

Tabela 13. Resumo da % de área de impurezas no estudo de estabilidade de estado sólido.

		% de Área			
Ponto no tempo	Condição	Imp.1 (RRT 0,81)	API (RRT 1,00)	Imp.2 (RRT 1,04)	Imp.3 (RRT 1,74)

Inicial	NA	0,09	99,86	--	0,05
2	25°C/60% UR	0,07	99,84	--	0,09
semanas	40°C/75% UR	0,08	99,78	0,07	0,07
4	25°C/60% UR	0,07	99,86	--	0,07
semanas	40°C/75% UR	0,07	99,86	--	0,07
6	25°C/60% UR	0,07	99,86	--	0,07
semanas	40°C/75% UR	0,07	99,86	--	0,07
--: <0,05.					

Ponto no tempo	Condição	% de Área		
		Imp.1 (RRT 0,81)	API (RRT 1,00)	Imp.3 (RRT 1,74)
Inicial	NA	0,09	99,86	0,05
3	25°C/60% UR	0,09	99,86	0,05
meses	40°C/75% UR	0,09	99,86	0,05

[184] **Exemplo 12:** Caracterização de estado sólido da Forma A

[185] Um resumo dos resultados de caracterização de estado sólido na linha de base de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato Forma A cristalino, incluindo pKa, coeficiente de partição (log D_{7,4}) medição e solubilidade de equilíbrio de 2 horas em FaSSIF e FeSSIF (versão 2) é fornecido neste documento. Todos os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 14. Os valores de pKa foram previstos primeiro por Marvin[®] e depois detectados pelo Sirius T3 na faixa de 2,0 a 12,0 (em triplicata). O Log D_{7,4} foi medido com o sistema de solventes de tampão de fosfato pH 7,4 e n-octanol pelo método de agitação de frasco. Enquanto isso, a solubilidade de equilíbrio de 2 horas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-

3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato em FaSSIF e FeSSIF (versão 2) foi medida como sendo 0,12 e 0,080 mg/mL.

Tabela 14. Resumo dos resultados de pKa, Log D e solubilidade.

pKa		Log D _{7.4}	Solubilidade de equilíbrio de 2 horas (mg/mL)	
Valor previsto	Valor de pKa medido		FaSSIF	FeSSIF
2,26, 6,67	5,79	3,76	0,12	0,080

Os valores de pKa foram previstos e detectados na faixa de 2,0 a 12,0 N/A: sem medição.

[186] **Exemplo 13:** Solubilidade da Forma A

[187] A solubilidade aproximada da Forma A foi determinada em 20 sistemas de solventes em temperatura ambiente. Aproximadamente 2 mg da amostra foram adicionados a um frasco de vidro de 3 mL. Os solventes na Tabela 15 foram então adicionados gradativamente (100 µL por etapa) aos frascos até que os sólidos fossem dissolvidos visualmente ou um volume total de 2 mL fosse alcançado. Os resultados de solubilidade resumidos na Tabela 15 foram usados para orientar a seleção de solvente no projeto de experimento de triagem.

Tabela 15. Solubilidade aproximada da Forma A em TA

Solvente	Solubilidade (mg/mL)	Solvente	Solubilidade (mg/mL)
MeOH	S>23,0	1,4-Dioxano	S>22,0
EtOH	S>17,0	DCM	S>19,0
IPA	S>24,0	CHCl ₃	S>19,0

Acetona	S>17,0	ACN	S>24,0
MIBK	S>24,0	Anisol	S>20,0
EtOAc	S>26,0	tolueno	4,5<S<6,0
IPAc	S>21,0	n-heptano	S<0,9
MTBE	7,7<S<11,5	NMP	S>21,0
THF	S>26,0	DMSO	S>20,0
2-MeTHF	S>23,0	H ₂ O	S>1,0

[188] **Exemplo 14:** Solubilidade da Forma B

[189] A solubilidade da Forma B foi avaliada em 2 horas para a Forma B em FaSSIF-v2 e FeSSIF-v2 a 37 °C. Aproximadamente 10 a 20 mg da amostra de Forma B foram adicionados em 0,8 mL do biomédio correspondente para formar uma suspensão, seguido por agitação a 500 rpm a 37 °C. Após 2 horas, os sobrenadantes foram isolados por centrifugação (7200 rpm por 5 min) seguido por filtração através de membrana de PTFE de 0,45 µm e foram testados por concentração de HPLC e pH. Os sólidos residuais foram caracterizados por XRPD. Conforme resumido na Tabela 16, a Forma B foi convertida em uma nova forma (Forma C) após avaliação da solubilidade, enquanto a solubilidade em FaSSIF-v2 e FeSSIF-v2 foi medida como sendo 0,12 e 0,080 mg/mL, respectivamente.

Tabela 16. Resumo da avaliação da solubilidade para a Forma B a 37 °C.

Meio	Ponto de tempo (h)	Solubilidade (mg/mL)	Observação	Forma Final	pH final
FaSSIF	2	0,12	Turva	Forma C	6,6

(pH 6,5)					
FeSSIF (pH 5,8)	2	0,08	Turva	Forma C	5,9

[190] **Exemplo 15:** Experimentos de adição de antissolvente

[191] Experimentos de adição de antissolventes foram realizados. Um total de 8 experimentos de adição de antissolventes foram realizados. Aproximadamente 15 mg da Forma A foram dissolvidos em 0,5 mL de solvente para obter uma solução transparente e a solução foi agitada magneticamente, seguida pela adição do antissolvente para induzir a precipitação até a quantidade total de antissolvente atingir 10 mL. O precipitado foi isolado para análise XRPD. As soluções transparentes foram transferidas para -20 °C por 5 horas.

Os resultados resumidos na Tabela 17 mostraram que apenas a Forma A foi obtida.

Tabela 17. Resumo dos experimentos de adição de antissolventes.

Solvente	Antissolvente	Forma Sólida
EtOH		Forma A*
1,4-Dioxano	H ₂ O	Forma A
DMSO		Forma A
THF		Forma A
EtOAc		Forma A
CHCl ₃	n-heptano	Forma A*
Acetona		Forma A*
THF		Forma A*

*: Estes sólidos foram obtidos por mistura a -20 °C

[192] **Exemplo 16:** Experimentos de evaporação lenta

[193] Os experimentos de evaporação lenta foram realizados em 6

condições. Aproximadamente 15 mg da Forma A foram dissolvidos em 1,0 mL do solvente correspondente em um frasco de vidro de 3 mL. As soluções visualmente transparentes foram evaporadas à temperatura ambiente para induzir a precipitação. Os sólidos foram isolados para análise de XRPD. Os resultados resumidos na Tabela 18 indicaram que a Forma A, a Forma B e a forma amorfa foram obtidas.

Tabela 18. Resumo dos experimentos de evaporação lenta.

Solvente (v/v)	Forma Sólida
MeOH	Forma A
IPAc	Forma A
2-MeTHF	Amorfa
ACN	Amorfa
EtOH:H ₂ O (9:1)	Forma A
ACN:H ₂ O (9:1)	Forma B

[194] **Exemplo 17:** Experimentos de resfriamento lento

[195] Os experimentos de resfriamento lento foram conduzidos em 2 sistemas de solventes. Aproximadamente 50 mg da Forma A foram suspensos em 0,5 ~ 1,0 mL de solvente em um frasco de vidro de 3 mL à temperatura ambiente. A suspensão foi então aquecida a 50 °C, equilibrada durante cerca de 2 horas e filtrada para um novo frasco. Os filtrados foram lentamente resfriados até 5 °C a uma taxa de 0,1 °C/min. Soluções transparentes foram transferidas para -20 °C, seguido por evaporação até a secar em temperatura ambiente e, em seguida, sólidos foram testados por XRPD. Os resultados resumidos na Tabela 19 indicaram que apenas a Forma A foi obtida.

Tabela 19. Resumo dos experimentos de resfriamento lento.

Solvente (v/v)	Forma
-----------------------	--------------

Sólida	
MTBE/EtOAc (9:1)	Forma A*
Tolueno/EtOH (9:1)	Forma A*

*: Esses sólidos foram obtidos por evaporação em temperatura ambiente

[196] **Exemplo 18:** Experimentos de conversão de pasta

[197] Experimentos de conversão de pasta foram realizados. Os experimentos de conversão em pasta foram conduzidos em TA em 7 sistemas de solventes diferentes. Aproximadamente 20 mg da Forma A foram suspensos em 0,3 ~ 0,9 mL de solvente em um frasco de vidro de HPLC. Após as suspensões terem sido agitadas durante 5 dias à temperatura ambiente, os sólidos restantes foram isolados para análise de XRPD. Soluções transparentes foram obtidas após agitação, nas quais antissolvente de n-heptano foi adicionado para induzir a cristalização. Os resultados resumidos na Tabela 20 indicaram que apenas a Forma A foi obtida.

Tabela 20. Resumo dos experimentos de conversão em pasta em TA.

Solvente (v/v)	Forma Sólida
MTBE	Forma A
Tolueno	Forma A
Acetona/n-heptano (1:2)	Forma A
THF/n-heptano (1:2)	Forma A*
1,4-dioxano/H ₂ O (1:2)	Forma A
IPA/H ₂ O (937/63, aw~0,5)	Forma A
H ₂ O	Forma A

*: Os sólidos foram obtidos após a adição de antissolvente de n-heptano.

[198] Os experimentos de conversão em pasta também foram conduzidos a 50 °C em 3 sistemas de solventes diferentes. Aproximadamente 20 mg da Forma A foram suspensos em 0,4~ 1,0 mL de solvente em um frasco de vidro de HPLC. Após as suspensões terem sido agitadas durante 5 dias a 50 °C, os sólidos restantes foram isolados para análise de XRPD. Soluções transparentes foram obtidas após agitação, nas quais antissolvente de n-heptano foi adicionado para induzir a cristalização. Os resultados resumidos na Tabela 21 mostraram que apenas a Forma A foi obtida.

Tabela 21. Resumo dos experimentos de conversão em pasta a 50 °C.

Solvente (v/v)	Forma Sólida
MTBE	Formulário A*
Tolueno	Formulário A*
H ₂ O	Forma A

*: Os sólidos foram obtidos após a adição de antissolvente de n-heptano.

[199] **Exemplo 19:** Experimentos de difusão de vapor líquido

[200] Experimentos de difusão de vapor líquido foram realizados. Quatro experimentos de difusão de vapor líquido foram conduzidos. Aproximadamente 15 mg da Forma A foram dissolvidos em 0,5 mL de solvente para obter uma solução límpida em um frasco de 3 mL. Esta solução foi então colocada em um frasco de 20 mL com 4 mL de antissolvente. O frasco de 20 mL foi selado com uma tampa e mantido em temperatura ambiente para o vapor orgânico interagir com a solução. Os precipitados foram isolados para análise de XRPD. Os resultados resumidos na Tabela 22 mostraram que a Forma A e a Forma B foram obtidas.

Tabela 22. Resumo dos experimentos de difusão de vapor líquido.

Solvente	Antissolvente	Forma Sólida
-----------------	----------------------	---------------------

THF		Forma A
EtOH	H ₂ O	Forma A
EtOAc		Forma B
CHCl ₃	n-heptano	Forma A

[201] **Exemplo 20:** Estudo de Interconversão

[202] Um estudo de interconversão de formas cristalinas foi realizado. Para entender a relação de estabilidade termodinâmica entre as Formas A e B, experimentos competitivos com pastas foram realizados em TA e 50 °C em água e tolueno. Antes do estudo, a Forma A foi usada para saturar o solvente correspondente antes de ser filtrado para obter uma solução quase saturada. Quantidades iguais de amostras de Forma A e B foram pesadas e, em seguida, misturadas com a solução quase saturada preparada para formar uma nova suspensão, que foi agitada magneticamente (~ 1000 rpm) à temperatura ambiente e 50 °C. Como resumido na Tabela 23, a Forma A foi obtida após pasta em TA e 50 °C durante 1 ~ 3 semanas, indicando que a Forma A era termodinamicamente mais estável do que a Forma B de TA a 50 °C.

Tabela 23. Estudo de estabilidade termodinâmica.

Forma inicial	Solvente (v/v)	Temperatura	Forma Final
Forma A + B	H ₂ O/PhMe	TA	Forma A
Forma A + B	H ₂ O/PhMe	50 °C	Forma A

METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO

[203] As amostras geradas conforme descrito na triagem de forma sólida foram tipicamente analisadas por Difração de Raios-X em Pós (XRPD). XRPD foi conduzido em um PANalytical Empyrean e Difratorômetro de raios-X pelo método do pó X'Pert3 usando radiação Cu K α a 1,54 Å. Em geral, as posições dos picos de XRPD devem variar individualmente em uma base de medição a medição em cerca de $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Em geral, como entendido na técnica, dois padrões de XRPD

correspondem um ao outro se os picos característicos do primeiro padrão estiverem localizados aproximadamente nas mesmas posições que os picos característicos do segundo padrão. Como entendido na técnica, determinar se dois padrões de XRPD correspondem ou se picos individuais em dois padrões de XRPD correspondem pode exigir a consideração de variáveis e parâmetros individuais, tais como, mas não se limitando a, orientação preferida, impurezas de fase, grau de cristalinidade, tamanho de partícula, variação na configuração do instrumento do difratômetro, variação nos parâmetros de coleta de dados XRPD, e/ou variação no processamento de dados XRPD, entre outros. Pode-se determinar se dois padrões coincidem por olho e/ou por análise de computador. Um exemplo de um padrão de XRPD coletado e analisado usando esses métodos e parâmetros é fornecido neste documento, por exemplo, como na FIG. 1.

PANalytical Emptyrean

Modo de Varredura: Contínuo

Detector: D/teX Ultra

Fenda de divergência: Automático

Ângulo de início: 3 graus.

Ângulo de parada: 40 graus.

Largura da etapa: 0,0200 graus.

Tempo(s) de varredura: 5,00 graus/min.

Fenda de incidente: ½ graus.

Fenda de recepção Nº 1: 8,000 mm

Fenda de recepção Nº 2: 13,000 mm

Comprimento de onda: $K\alpha_1$: 1,540598 Å; $K\alpha_2$: 1,5444426 Å; razão de intensidade $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50; 40 kV, 44 mA.

X'Pert3

Modo de Varredura: Contínuo

Fenda de divergência: $1/8^\circ$

Ângulo inicial: 3 graus

Ângulo de parada: 40 graus.

Tamanho da Etapa: 0,0263 graus.

Tempo(s) da etapa de varredura: 46,665

Tempo de teste: cerca de 5 minutos

Comprimento de onda: $K\alpha_1$: 1,540598 Å; $K\alpha_2$: 1,5444426 Å; razão de intensidade $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50

[204] As análises de Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) foram realizadas em um TA Instruments Q200/Q2000. Cerca de 5 mg de amostra foram colocados em uma bandeja de alumínio frisada/aberta DSC tarada e o peso da amostra foi registrado com precisão. A taxa de aquecimento foi de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, usando nitrogênio como gás de purga. Um exemplo de um termograma DSC coletado e analisado usando esses métodos e parâmetros é fornecido neste documento, por exemplo, como FIG. 2.

[205] As análises gravimétricas térmicas (TGA) foram realizadas em um TA Instruments Q500/Q5000. Cerca de 10 mg de amostra foram colocados em uma bandeja de alumínio aberta, pesados com precisão e carregados no forno TGA. A taxa de aquecimento foi de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, usando nitrogênio como gás de purga. Um exemplo de um termograma TGA coletado e analisado usando esses métodos e parâmetros é fornecido neste documento, por exemplo, como FIG. 2.

[206] A sorção dinâmica de vapor (DVS) foi realizada em um Sistema de medição de superfície DVS intrínseco. A umidade relativa a 25°C foi calibrada contra pontos de deliquescência de LiCl, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, e KCl. Os tamanhos das amostras foram entre 10-20 mg. O gás e a taxa de fluxo eram nitrogênio, 200 mL/min; dm/dt : 0,002%/min.

[207] HPLC foi realizada com Agilent 1100/1260. A análise para a Forma A foi determinada com um Phenomenex Gemini C18, 150x4,6 mm, 3 μ m (coluna). A fase móvel era de 0,1% de ácido fórmico em água; taxa de fluxo de 1,0 mL/min; temperatura da coluna de 40 °C; e detector de UV a 270 nm. A análise para a Forma B foi determinada com um Kinetex 5 μ m EVO C18, 150x4,6 mm, 5 μ m (coluna). A fase móvel era 0,1% de ácido fórmico em acetonitrila; taxa de fluxo de 1,0 mL/min; temperatura da coluna de 40 °C; e detector de UV a 210 nm.

[208] Proton NMR foi coletado em Espectômetro Bruker 400 NMR usando DMSO- d_6 .

[209] As modalidades descritas acima pretendem ser meramente exemplificativas, e aqueles versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar usando não mais do que experimentação de rotina, numerosos equivalentes de compostos específicos, materiais e procedimentos. Todos esses equivalentes são considerados dentro do escopo da divulgação e são abrangidos pelas reivindicações anexas.

[210] Citação ou identificação de qualquer referência neste pedido não é uma admissão de que tal referência está disponível como técnica prévia a este pedido. O escopo completo da divulgação é melhor compreendido com referência às reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

2. A forma cristalina A da reivindicação 1, tendo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó que compreende picos em 16,4, 20,1 e 22,3 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

3. A forma cristalina A da reivindicação 2, em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 9,9, 19,9 e 24,6 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

4. A forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 3, possuindo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do pó representativo ilustrado na FIG. 1.

5. A forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 4, possuindo um termograma de calorimetria de varredura diferencial que compreende uma endotermia com um máximo a cerca de 112 °C.

6. A forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, possuindo um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo ilustrado na FIG. 2.

7. A forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 6, possuindo um termograma de análise termogravimétrica que compreende uma perda de peso inferior a cerca de 1,2% quando aquecida de cerca de 30 °C a cerca de 100 °C.

8. A forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 7, possuindo um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo ilustrado na FIG. 2.

9. A forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 8, que é

substancialmente fisicamente pura.

10. A forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 9, que é substancialmente quimicamente pura.

11. Uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

12. Forma cristalina B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

13. A forma cristalina B da reivindicação 12, possuindo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó caracterizado pelo fato de que compreende picos em 16,2, 18,2 e 19,2 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

14. A forma cristalina B da reivindicação 13, o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 15,1, 18,7 e 20,1 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

15. A forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 14, possuindo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do pó representativo ilustrado na FIG. 7.

16. A forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 15, possuindo um termograma de calorimetria de varredura diferencial que compreende uma endotermia com um máximo a cerca de 114 °C.

17. A forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 16, possuindo um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo ilustrado na FIG. 8.

18. A forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 17, possuindo um termograma de análise termogravimétrica que compreende uma perda de peso inferior a cerca de 2,5% quando aquecida de cerca de 30 °C a cerca

de 100 °C.

19. A forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 18, possuindo um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo ilustrado na FIG. 8.

20. A forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 19, que é substancialmente fisicamente pura.

21. A forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 20, que é substancialmente quimicamente pura.

22. Uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 21.

23. Forma cristalina C de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

24. A forma cristalina C da reivindicação 23, possuindo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó que compreende picos em 18,0, 20,0 e 21,0 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

25. A forma cristalina C da reivindicação 24, em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 12,3, 16,8 e 25,5 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

26. A forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 25, possuindo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do pó representativo ilustrado na FIG. 9.

27. A forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 26, possuindo um termograma de calorimetria de varredura diferencial que compreende uma endotermia com um máximo a cerca de 99 °C.

28. A forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 27, possuindo um termograma de calorimetria de varredura diferencial

correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo ilustrado na FIG. 10.

29. A forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 28, possuindo um termograma de análise termogravimétrica que compreende uma perda de peso inferior a cerca de 0,15% quando aquecida de cerca de 30 °C a cerca de 150 °C.

30. A forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23-29, possuindo um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo ilustrado na FIG. 11.

31. A forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23-30, que é substancialmente fisicamente pura.

32. A forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23-31, que é substancialmente quimicamente pura.

33. Uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23-32.

34. Forma cristalina D de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

35. A forma cristalina D da reivindicação 34, possuindo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó que compreende picos em 13,4, 21,0 e 23,8 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

36. A forma cristalina D da reivindicação 35, o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 18,3, 26,7 e 29,5 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

37. A forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34-36, possuindo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do pó representativo ilustrado na FIG. 12.

38. A forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34-37, possuindo um termograma de calorimetria de varredura diferencial que compreende uma endotermia com um máximo a cerca de 101 °C.

39. A forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 34-38, possuindo um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo ilustrado na FIG. 13.

40. A forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34-39, possuindo um termograma de análise termogravimétrica que compreende uma perda de peso inferior a cerca de 0,054% quando aquecida de cerca de 30 °C a cerca de 150 °C.

41. A forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34-40, possuindo um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo ilustrado na FIG. 14.

42. A forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34-41, que é substancialmente fisicamente pura.

43. A forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34-42, que é substancialmente quimicamente pura.

44. Uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34-43.

45. Forma cristalina E de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

46. A forma cristalina E da reivindicação 45, possuindo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó que compreende picos em 17,8, 21,3 e 22,8 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

47. A forma cristalina E da reivindicação 46, em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 15,8, 18,4 e 21,9 graus

$2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

48. A forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45-47, possuindo um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do pó representativo ilustrado na FIG. 15.

49. A forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45-48, possuindo um termograma de calorimetria de varredura diferencial que compreende uma endotermia com um máximo a cerca de 104 °C.

50. A forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45-49, possuindo um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo ilustrado na FIG. 16.

51. A forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45-50, possuindo um termograma de análise termogravimétrica que compreende uma perda de peso inferior a cerca de 0,37% quando aquecida de cerca de 30 °C a cerca de 150 °C.

52. A forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45-51, possuindo um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo ilustrado na FIG. 17.

53. A forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45-52, que é substancialmente fisicamente pura.

54. A forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45-53, que é substancialmente quimicamente pura.

55. Uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45-54.

56. Um método para tratar a dor que compreende a administração a um sujeito de uma composição que compreende uma forma cristalina de qualquer

uma das reivindicações 1-55.

57. Um método de tratamento de distúrbios neurológicos que compreende a administração a um sujeito de uma composição que compreende uma forma cristalina de qualquer uma das reivindicações 1-55.

58. Um método para tratar ansiedade que compreende a administração a um sujeito de uma composição que compreende uma forma cristalina de qualquer uma das reivindicações 1-55.

59. Um método para tratar a doença inflamatória intestinal que compreende a administração a um sujeito de uma composição que compreende uma forma cristalina de qualquer uma das reivindicações 1-55.

60. Um método para tratar a dor neuropática que compreende a administração a um sujeito de uma composição que compreende uma forma cristalina de qualquer uma das reivindicações 1-55.

61. Um método para tratar a proliferação e migração de células cancerosas que compreende a administração a um sujeito de uma composição que compreende uma forma cristalina de qualquer uma das reivindicações 1-55.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina A de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

2. A Forma cristalina A da reivindicação 1, que possui um padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreendendo picos em 18,1, 20,1 e 22,3 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

3. A Forma cristalina A da reivindicação 2, em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 9,9, 19,9 e 24,7 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

4. A Forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 3, que possui um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração raios-X pelo método do pó representativo ilustrado na Figura 1.

5. A Forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 4, que possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 113°C.

6. A Forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, que possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo ilustrado na Figura 2.

7. A Forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 6, que possui um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso inferior a cerca de 0,1% quando aquecida de cerca de 30°C a cerca de 150°C.

8. A Forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 7, que possui um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo ilustrado na Figura 2.

9. A Forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 8, que é substancial e fisicamente pura.

10. A Forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 9, que é substancial e quimicamente pura.

11. Uma composição farmacêutica compreendendo a Forma cristalina A de qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

12. Forma cristalina B de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

13. A Forma cristalina B da reivindicação 12, que possui um padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreendendo picos em 16,2, 18,2 e 19,2 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

14. A Forma cristalina B da reivindicação 13, em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 15,1, 18,7 e 20,1 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

15. A Forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 14, que possui um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do pó representativo ilustrado na Figura 7.

16. A Forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 15, que possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 95°C.

17. A Forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 16, que possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativa ilustrado na Figura 8.

18. A Forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 17, que possui um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso inferior a cerca de 1,0%, quando aquecida de cerca de 30°C a cerca de 150°C.

19. A Forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 18, que possui um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo ilustrado na Figura 8.

20. A Forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 19, que é substancial e fisicamente pura.

21. A Forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 20, que é substancial e quimicamente pura.

22. Uma composição farmacêutica compreendendo a Forma cristalina B de qualquer uma das reivindicações 12 a 21.

23. Forma cristalina C, de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

24. A Forma cristalina C da reivindicação 23, que possui um padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreendendo picos em 18,0, 20,0 e 21,0 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

25. A Forma cristalina C da reivindicação 24, em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 12,3, 16,8 e 25,5 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

26. A Forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 25, que possui um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração raios-X pelo método do pó representativo ilustrado na Figura 9.

27. A Forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 26, que possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 99°C.

28. A Forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 27, que possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo ilustrado

na Figura 10.

29. A Forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 28, que possui um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso inferior a cerca de 1,0%, quando aquecida de cerca de 30 °C a cerca de 150 °C.

30. A Forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 29, que possui um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo ilustrado na Figura 10.

31. A Forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 30, que é substancial e fisicamente pura.

32. A Forma cristalina C de qualquer uma das reivindicações 23 a 31, que é substancial e quimicamente pura.

33. Uma composição farmacêutica compreendendo a Forma cristalina C, de qualquer uma das reivindicações 23 a 32.

34. Forma cristalina D de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

35. A Forma cristalina D da reivindicação 34, que possui um padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreendendo picos em 13,4, 21,0 e 23,8 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

36. A Forma cristalina D da reivindicação 35, em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 18,3, 26,7 e 29,5 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

37. A Forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34 a 36, que possui um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração raios-X pelo método do pó representativo ilustrado na Figura 11.

38. A Forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34 a 37, que

possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 101°C.

39. A Forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34 a 38, que possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo ilustrado na Figura 12.

40. A Forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34 a 39, que possui um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso inferior a cerca de 1,0%, quando aquecida de cerca de 30° a cerca de 150°C.

41. A Forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34 a 40, que possui um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo ilustrado na Figura 12.

42. A Forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34 a 41, que é substancial e fisicamente pura.

43. A Forma cristalina D de qualquer uma das reivindicações 34 a 42, que é substancial e quimicamente pura.

44. Uma composição farmacêutica compreendendo a Forma cristalina D, de qualquer uma das reivindicações 34 a 43.

45. Forma cristalina E de (R)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.

46. A Forma cristalina E da reivindicação 45, que possui um padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreendendo picos em 17,8, 21,3 e 22,8 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

47. A Forma cristalina E da reivindicação 46, em que o padrão de difração de raios-X pelo método do pó compreende ainda picos em 15,8, 18,4 e 21,9 graus $2\theta \pm 0,2$ graus 2θ .

48. A Forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45 a 47, que possui um padrão de difração de raios-X pelo método do pó correspondente ao padrão de difração de raios-X pelo método do pó representativo ilustrado na Figura 13.

49. A Forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45 a 48, que possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endotermia com um máximo a cerca de 104°C.

50. A Forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45 a 49, que possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial correspondente ao termograma de calorimetria de varredura diferencial representativo ilustrado na Figura 14.

51. A Forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45 a 50, que possui um termograma de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de peso inferior a cerca de 1,0%, quando aquecida de cerca de 30° a cerca de 150°C.

52. A Forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45 a 51, que possui um termograma de análise termogravimétrica correspondente ao termograma de análise termogravimétrica representativo ilustrado na Figura 14.

53. A Forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45 a 52, que é substancial e fisicamente pura.

54. A Forma cristalina E de qualquer uma das reivindicações 45 a 53, que é substancial e quimicamente pura.

55. Uma composição farmacêutica compreendendo a Forma cristalina E, de qualquer uma das reivindicações 45 a 54.

56. Um método para tratar dor que compromete a administração a um sujeito de uma composição compreendendo uma forma cristalina de qualquer uma das reivindicações 1 a 55.

57. Um método para tratar distúrbios neurológicos que compromete a administração a um sujeito de uma composição compreendendo uma forma cristalina de qualquer uma das reivindicações 1 a 55.

58. Um método para tratar ansiedade que compromete a administração a um sujeito de uma composição compreendendo uma forma cristalina de qualquer uma das reivindicações 1 a 55.

59. Um método para tratar doença inflamatória intestinal que compromete a administração a um sujeito de uma composição compreendendo uma forma cristalina, de qualquer uma das reivindicações 1 a 55.

60. Um método para tratar dor neuropática que compromete a administração a um sujeito de uma composição compreendendo uma forma cristalina, de qualquer uma das reivindicações 1 a 55.

61. Método para tratar a proliferação e migração de células cancerosas que compromete a administração a um sujeito de uma composição compreendendo uma forma cristalina, de qualquer uma das reivindicações 1 a 55.

FIGURA 1

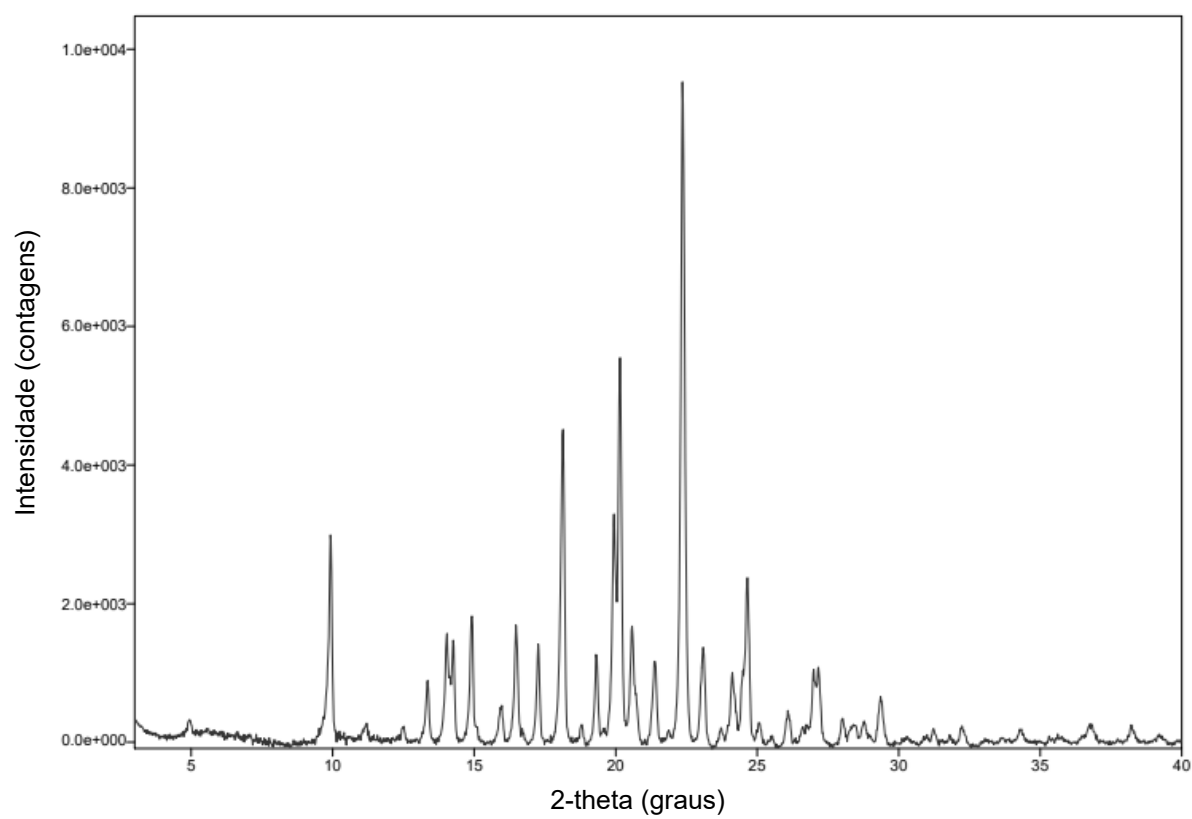


FIGURA 2

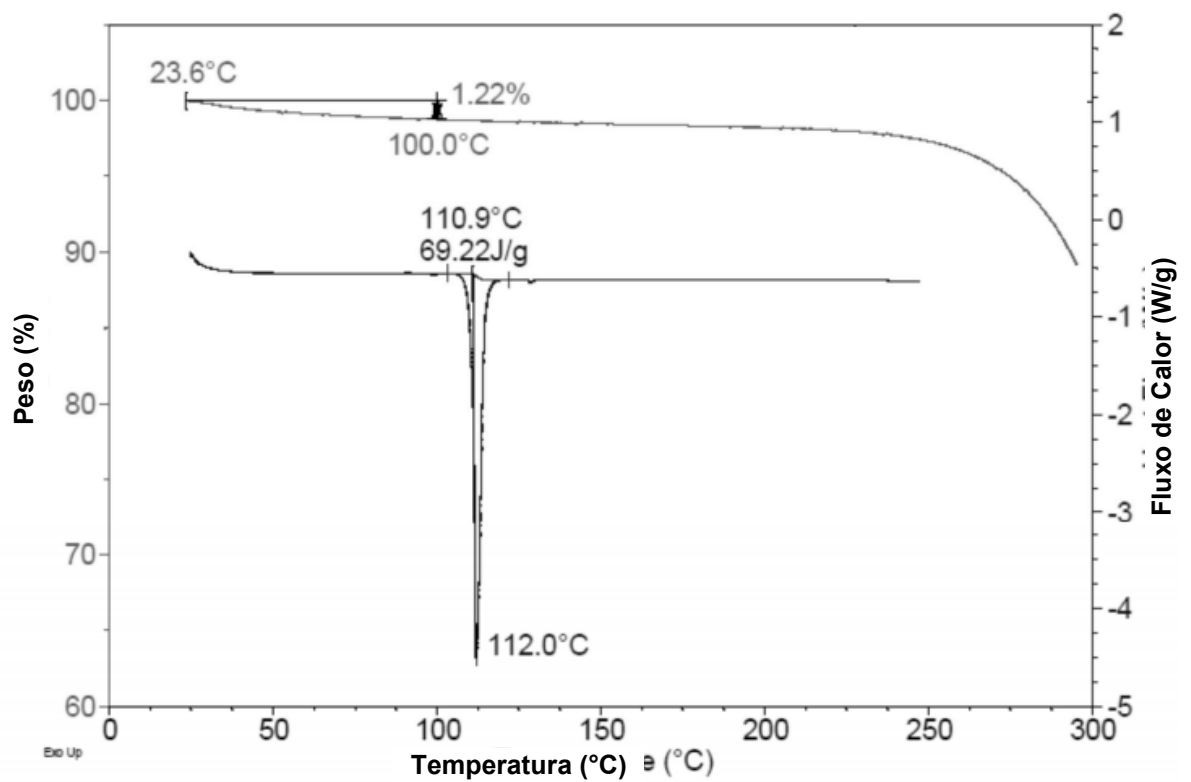


FIGURA 3

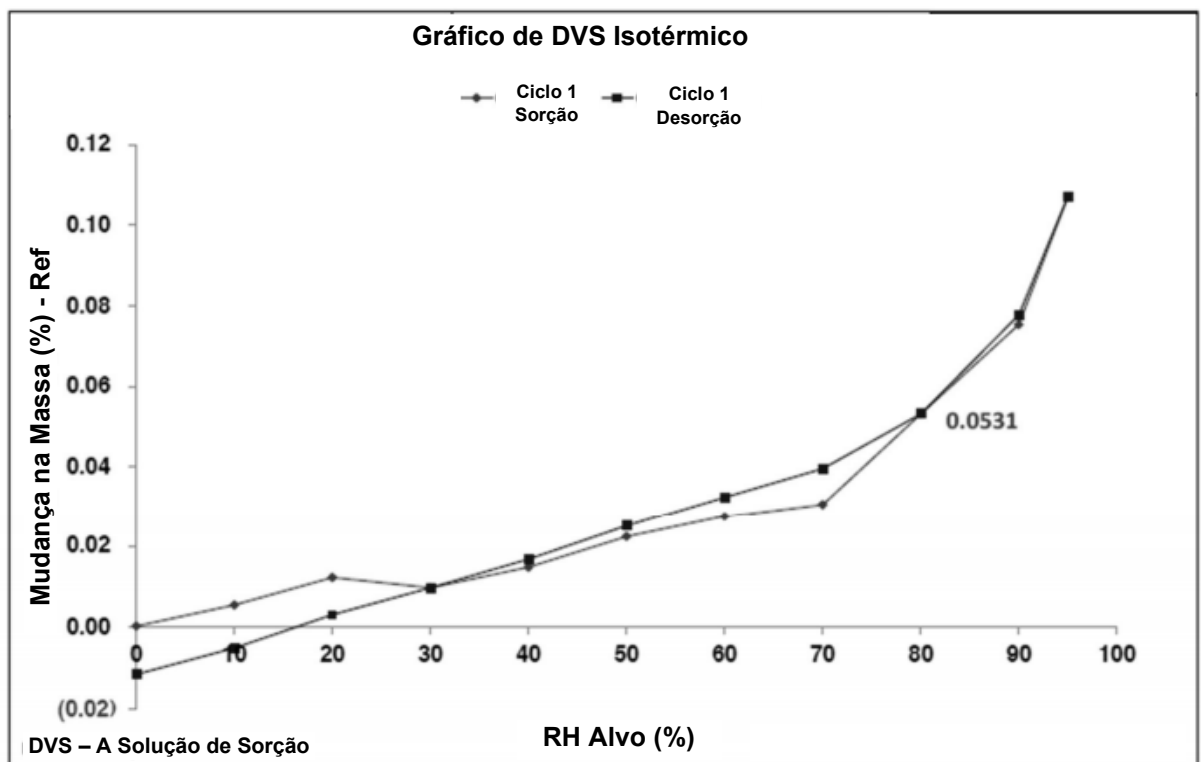


FIGURA 4

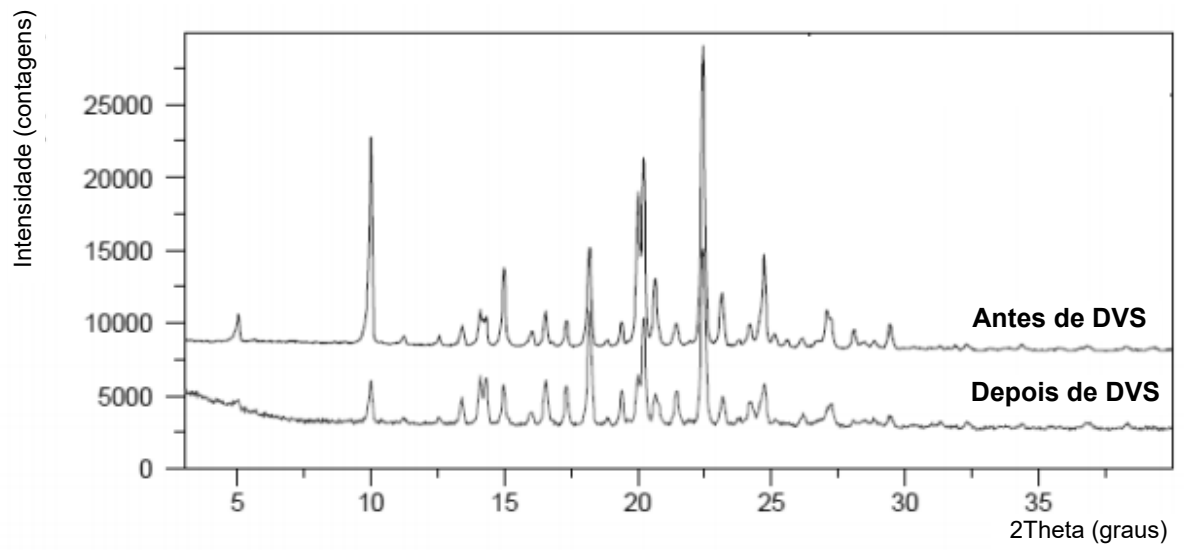


FIGURA 5

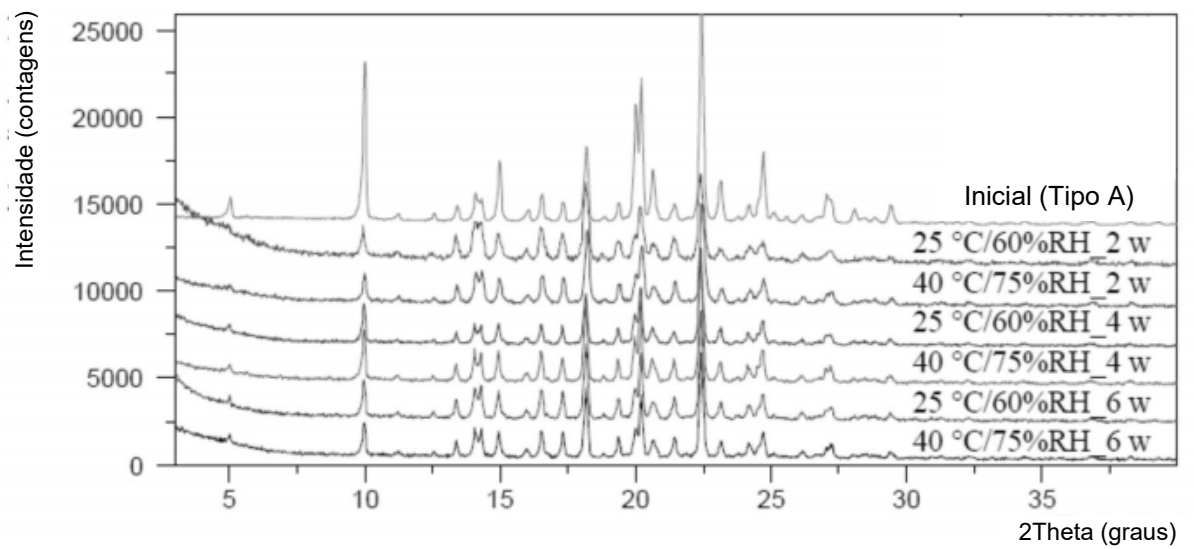


FIGURA 6

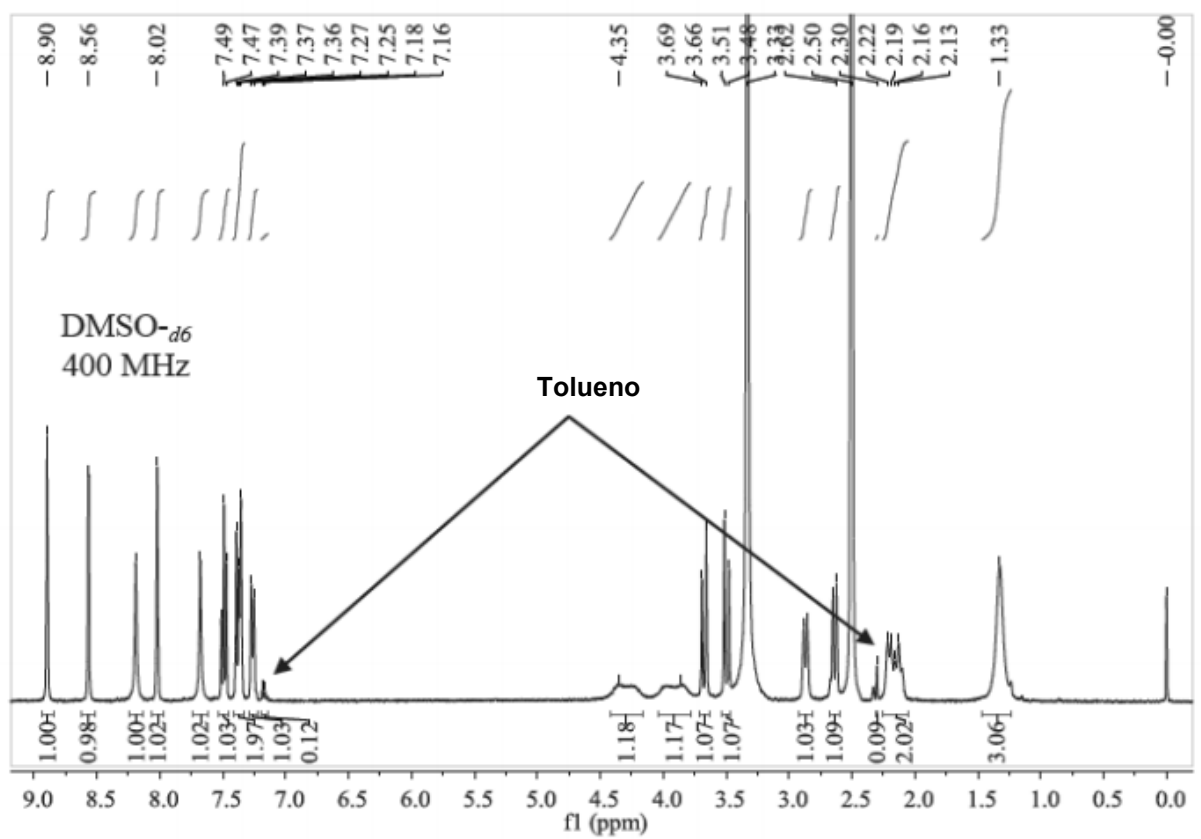


FIGURA 7

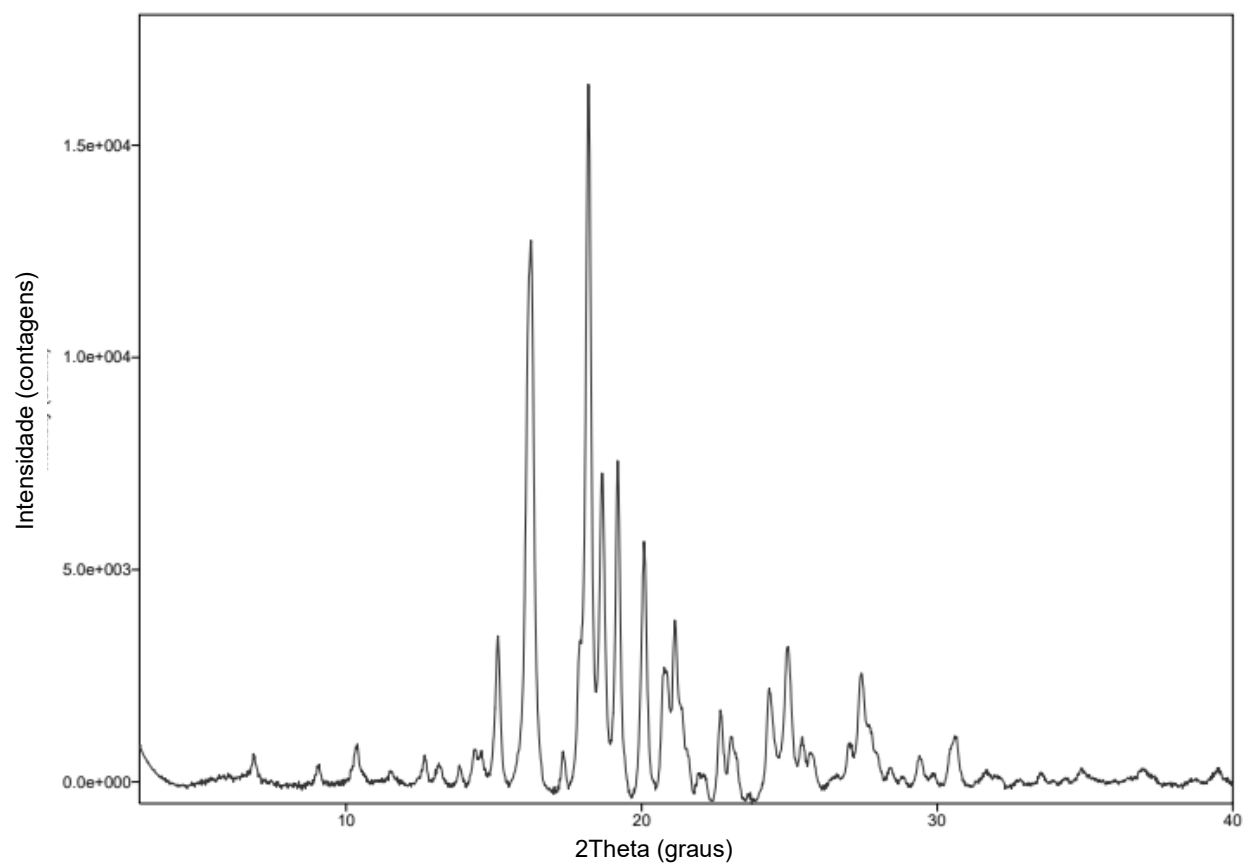


FIGURA 8

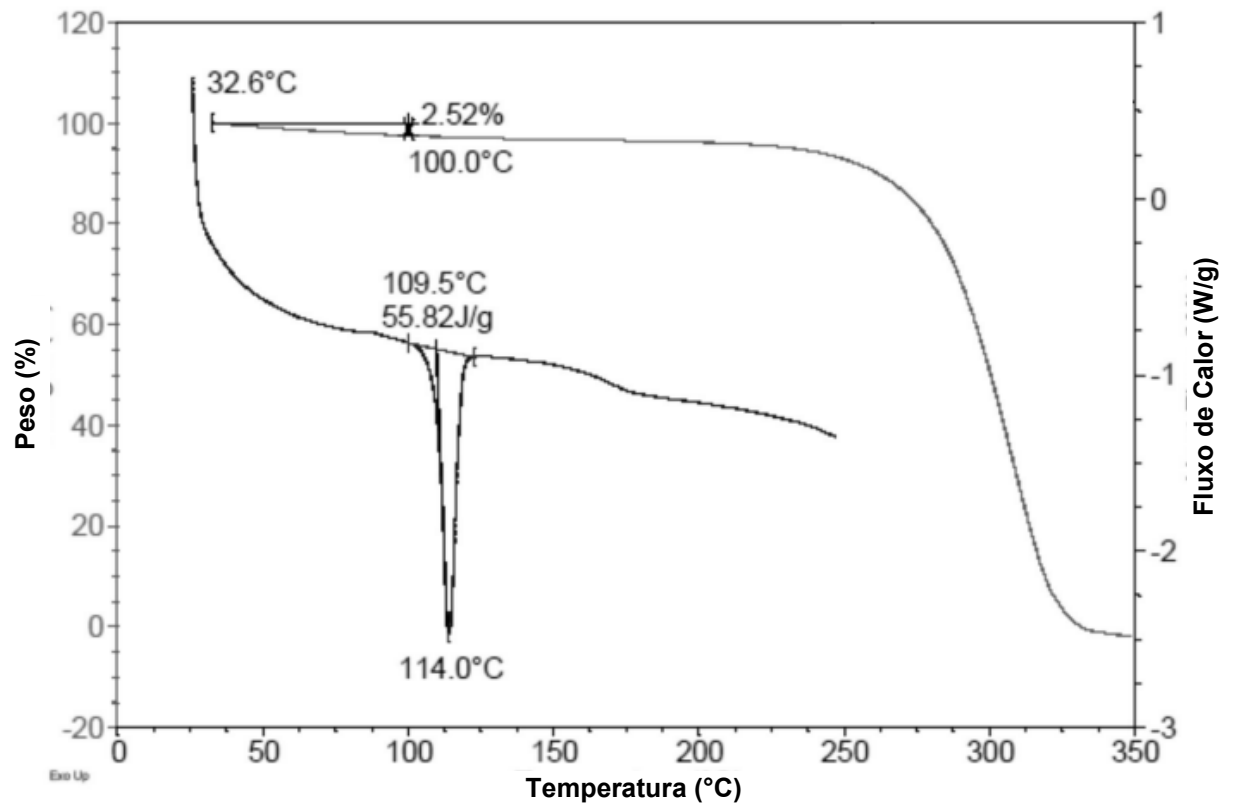


FIGURA 9

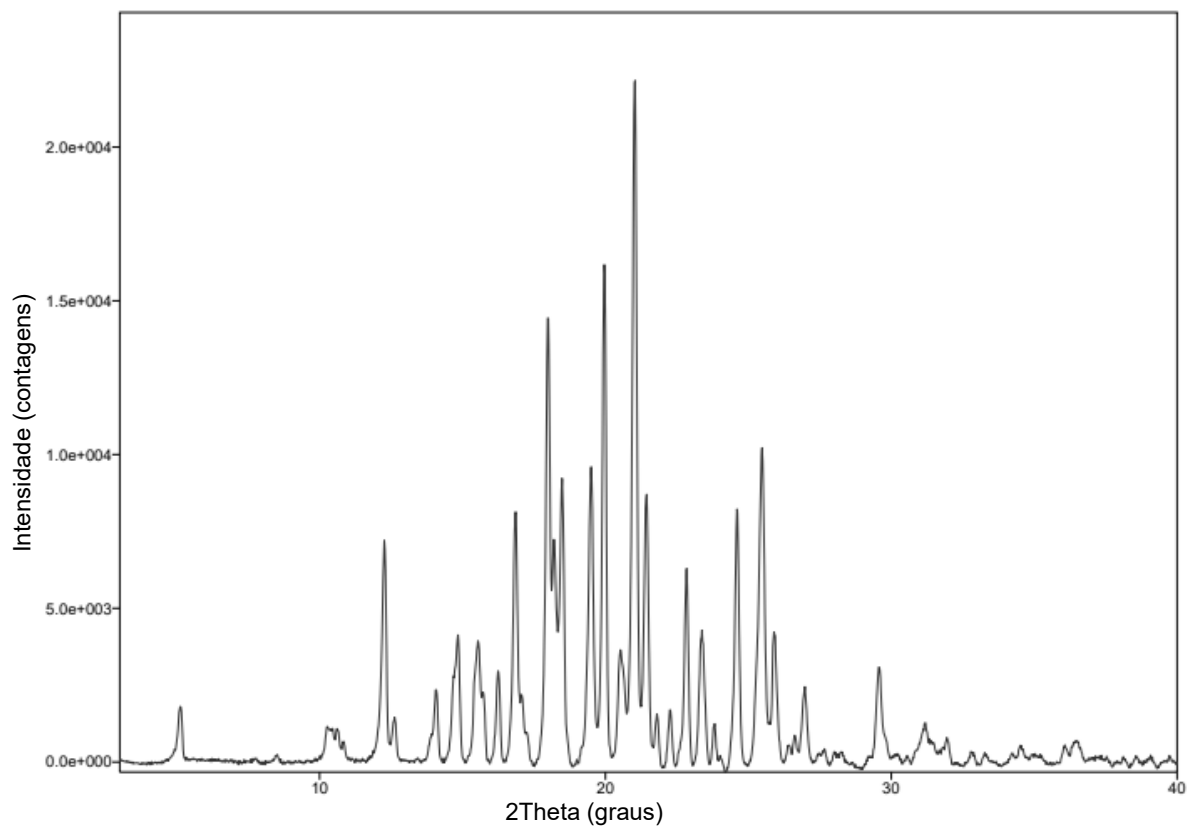


FIGURA 10

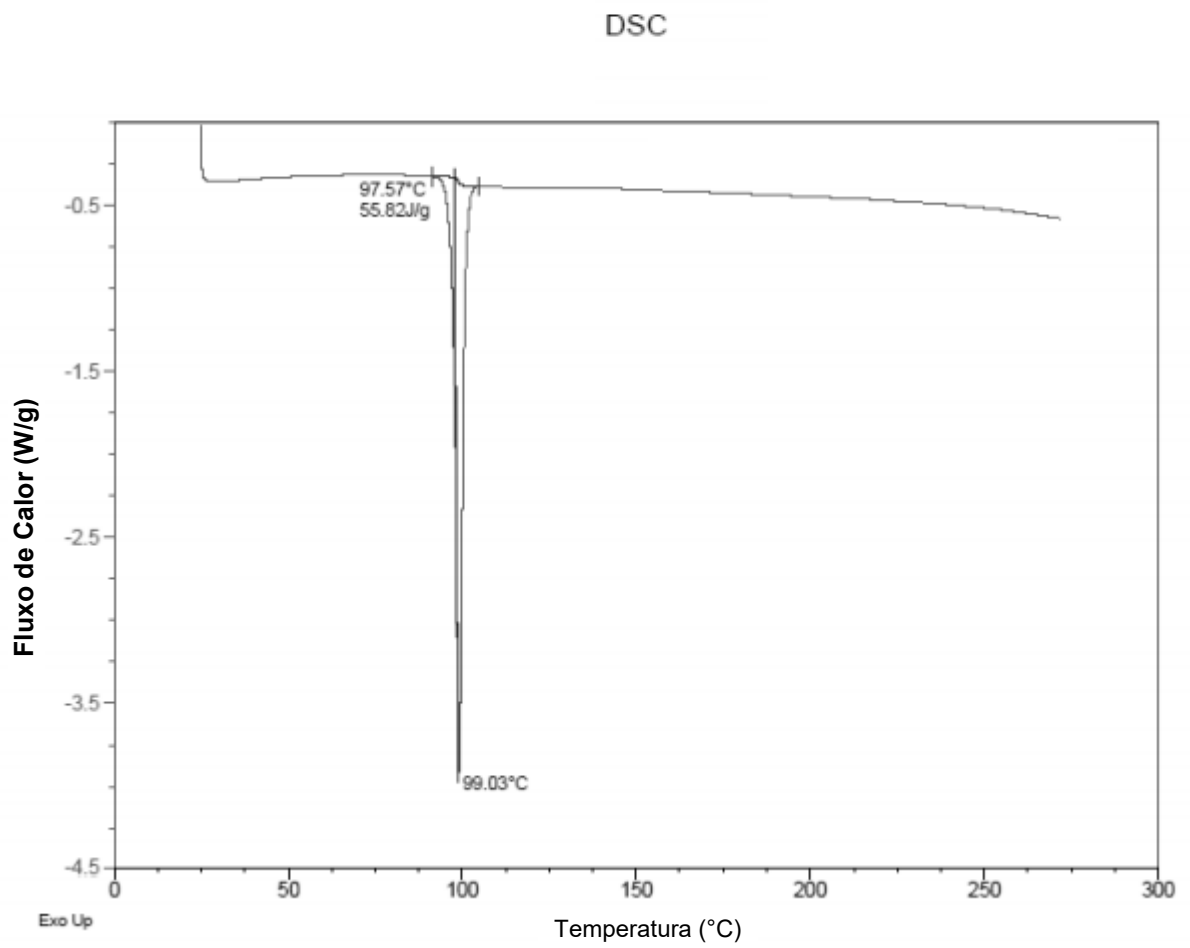


FIGURA 11

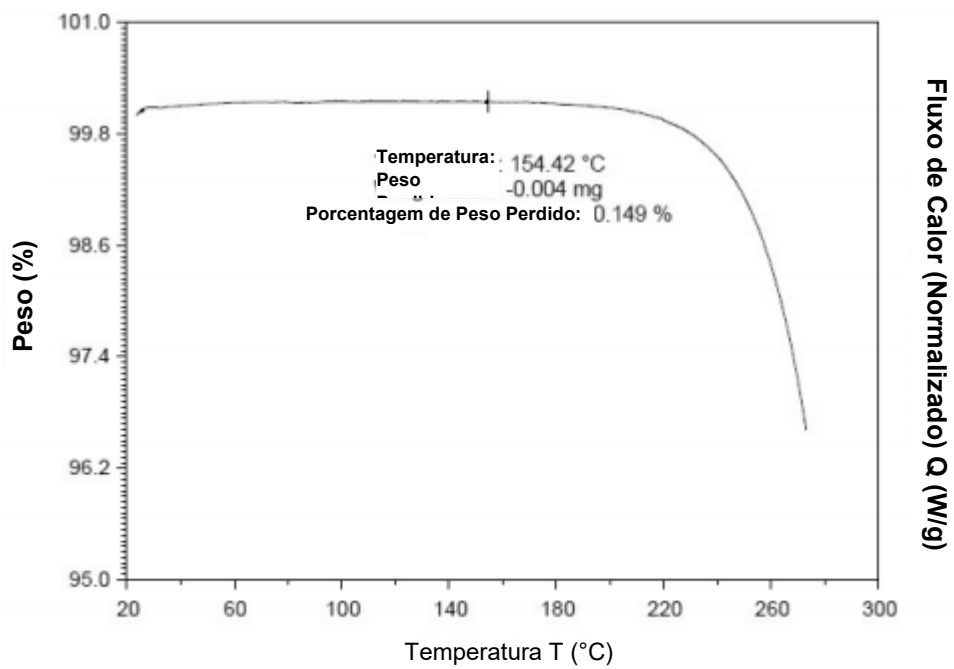


FIGURA 12

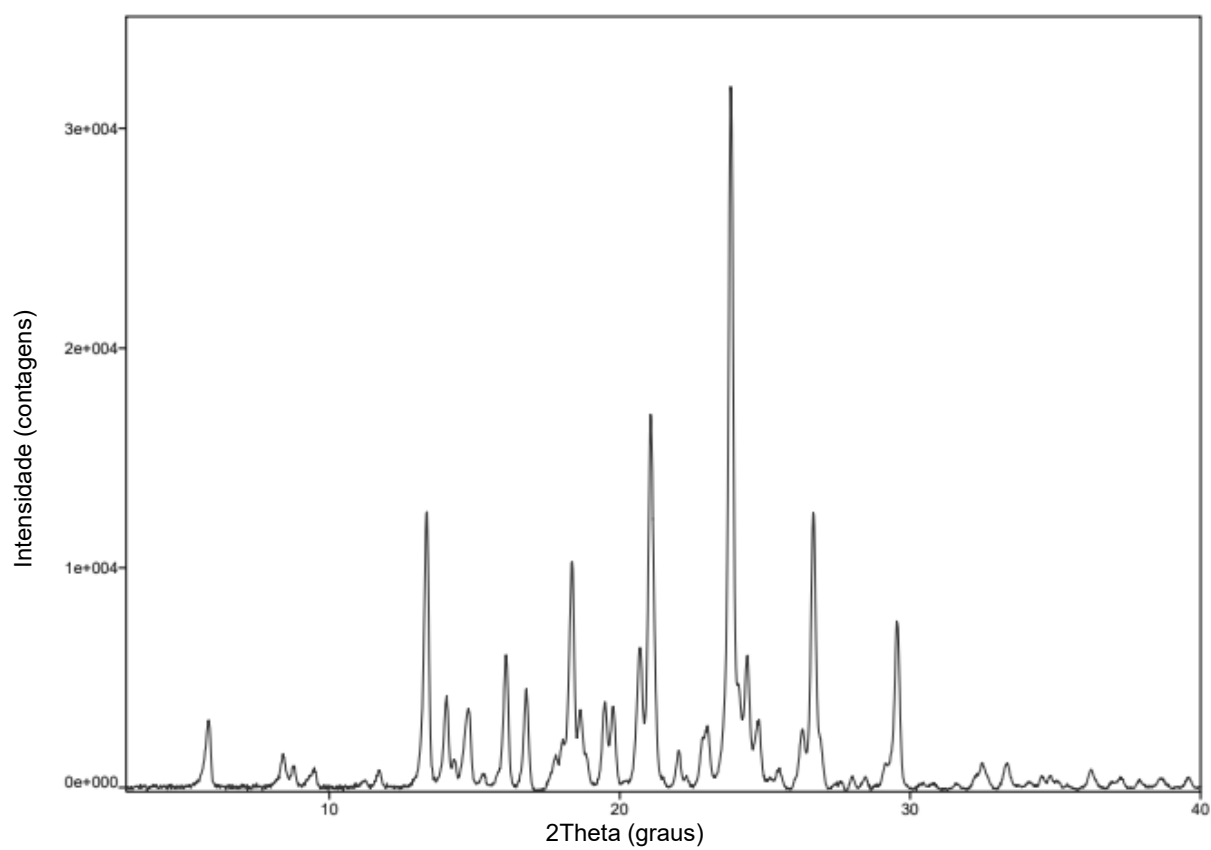


FIGURA 13

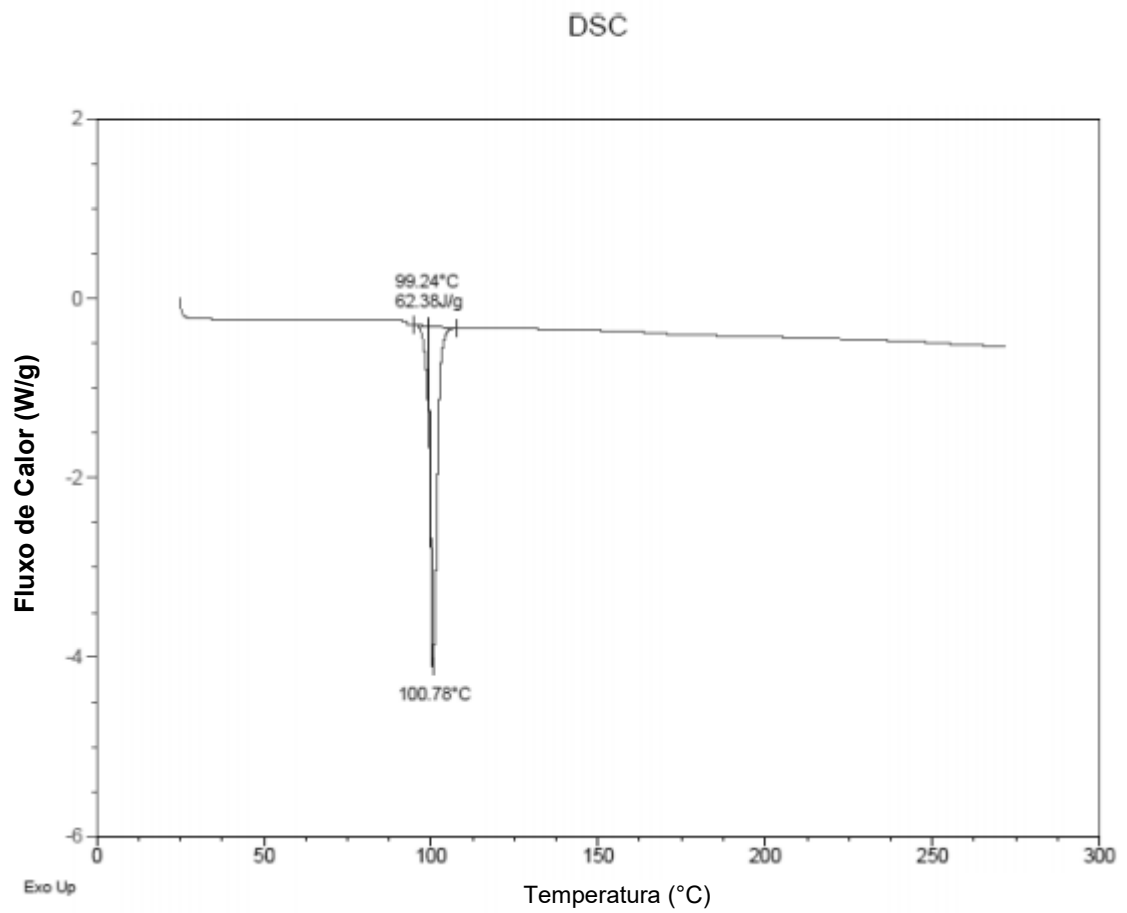


FIGURA 14

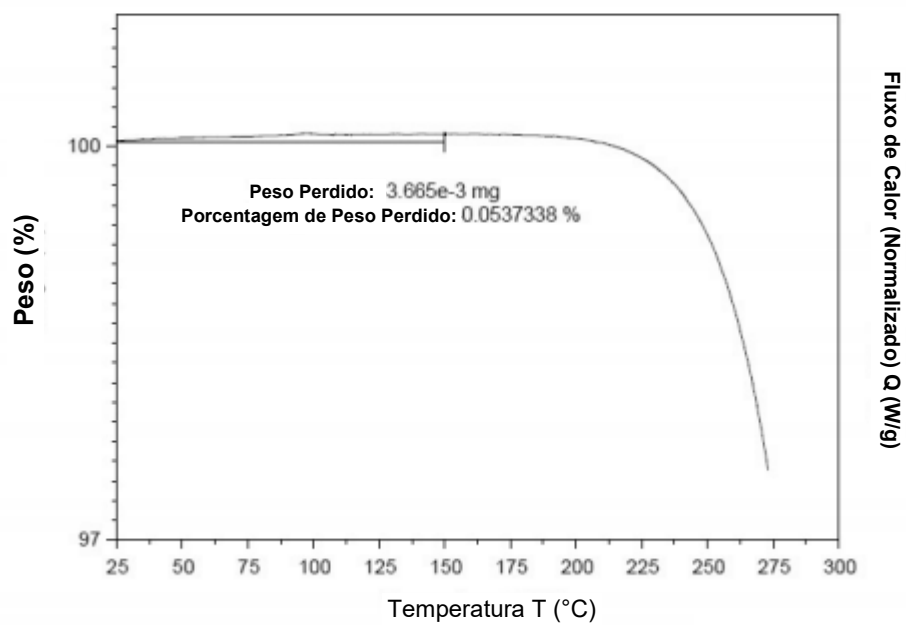


FIGURA 15

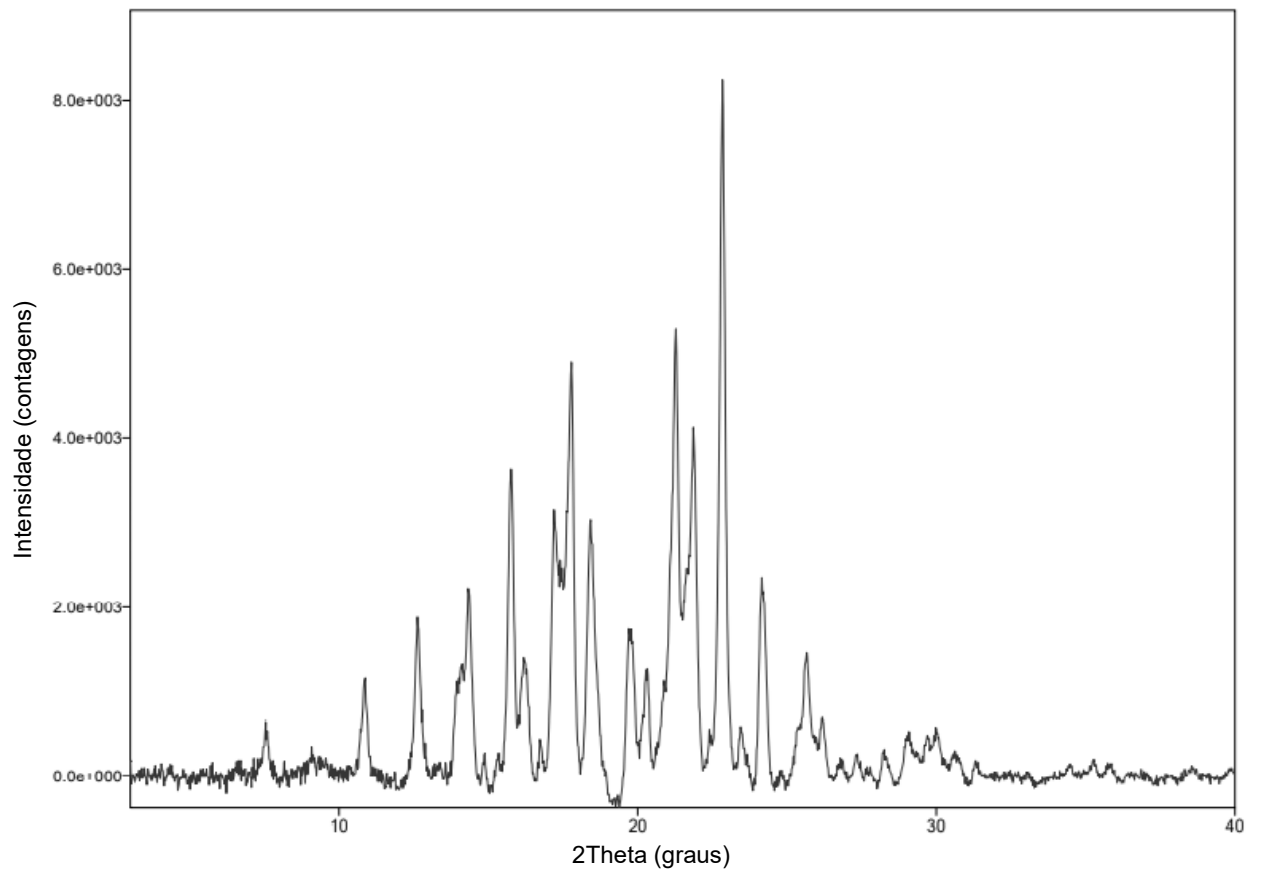


FIGURA 16

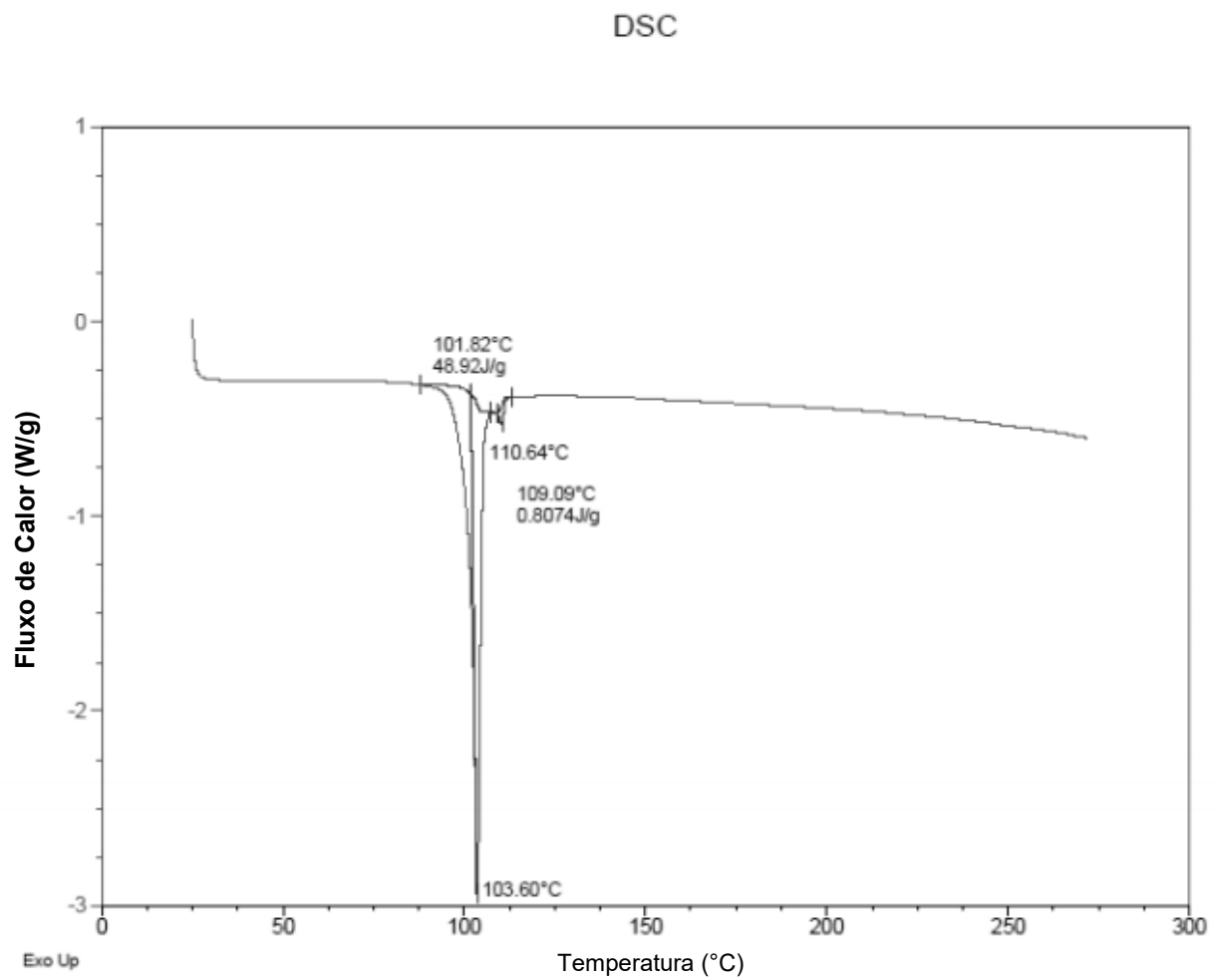
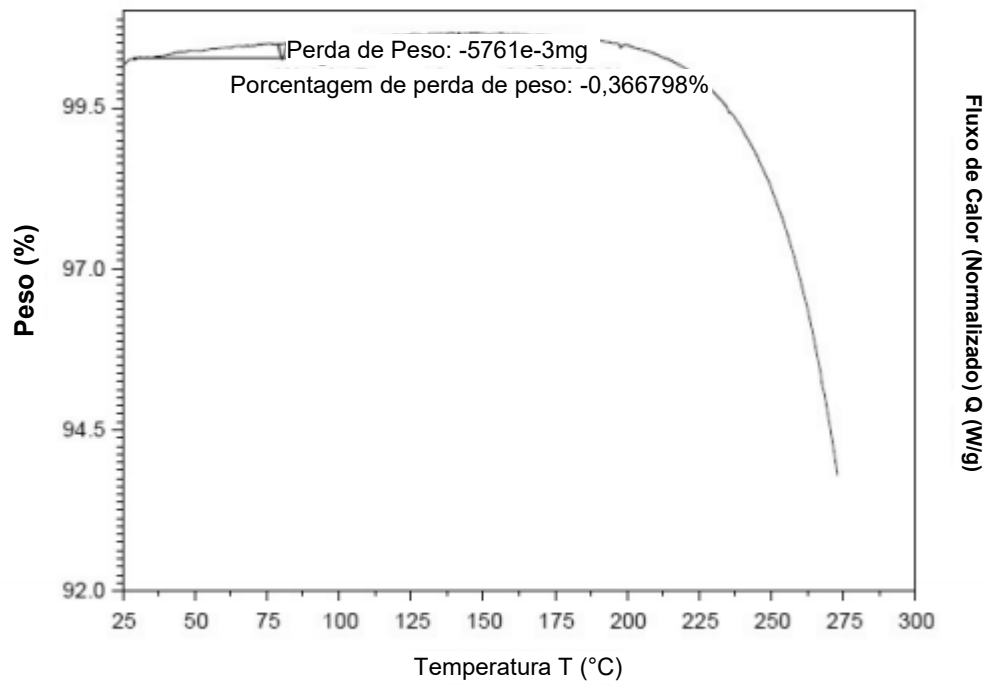


FIGURA 17



RESUMO

São fornecidas neste documento formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato. Também são divulgadas composições farmacêuticas que compreende formas cristalinas de (*R*)-5-carbamoilpiridin-3-il-2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazina-1-carboxilato.