



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

(21) BR 112019003637-7 A2



\* B R 1 1 2 0 1 9 0 0 3 6 3 7 A 2 \*

(22) Data do Depósito: 23/08/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 01/03/2018

(54) Título: UM ESTERÓIDE 19-NOR C3,3-DIISUBSTITUÍDO C21-N-PIRAZOLIL CRISTALINO

(51) Int. Cl.: C07D 231/14; A61K 31/415; A61P 25/00; A61P 3/00; A61P 27/02; (...).

(30) Prioridade Unionista: 23/08/2016 US 62/378,582.

(71) Depositante(es): SAGE THERAPEUTICS, INC..

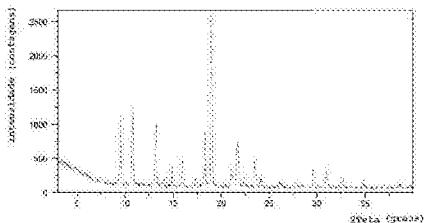
(72) Inventor(es): PAUL STEVEN WATSON; BRET BERNER; JOHN GREGORY REID; JIAN WANG; JAMES DOHERTY; STEPHEN JAY KANES.

(86) Pedido PCT: PCT US2017048267 de 23/08/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/039378 de 01/03/2018

(85) Data da Fase Nacional: 22/02/2019

(57) Resumo: Essa invenção está relacionada a um esteróide 19-nor C3,3-dissubstituído C21-pirazolil de Fórmula (I), e formas sólidas cristalinas e composições deste. Também são revelados nesse relatório descritivo métodos de produção de formas sólidas cristalinas do esteróide 19-nor C3,3-dissubstituído C21-pirazolil de Fórmula (I) e métodos de utilização do esteróide 19-nor C3,3-dissubstituído C21-pirazolil de Fórmula (I) ou formas sólidas cristalinas, sais farmaceuticamente aceitáveis, e composições farmaceuticamente aceitáveis deste.



**UM ESTERÓIDE DE C21-N-PIRAZOLIL 19-NOR C3,3-DIISUBSTITUÍDO****CRISTALINO****REFERÊNCIA CRUZADA COM PEDIDOS RELACIONADOS**

[0001] Esse pedido reivindica prioridade para U.S.S.N. 62/378.582 depositado em 23 de agosto de 2016, que é incorporado nesse relatório descritivo por referência em sua totalidade.

**FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**

[0002] A excitabilidade cerebral é definida como o nível de excitação de um animal, um contínuo que varia de coma a convulsões, e é regulada por vários neurotransmissores. Em geral, neurotransmissores são responsáveis pela regulação da condutância de íons através de membranas neuronais. Em repouso, a membrana neuronal possui um potencial (ou voltagem da membrana) de aproximadamente -70 mV, com o interior da célula sendo negativo com relação ao exterior da célula. O potencial (voltagem) é o resultado do equilíbrio de íons ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , ânions orgânicos) através da membrana neuronal semipermeável. Os neurotransmissores são armazenados em vesículas pré-sinápticas e são liberados sob a influência de potenciais de ação neuronais. Quando liberado na fenda sináptica, um transmissor químico excitatório como, por exemplo, acetilcolina, causará a despolarização da membrana (alteração de potencial de -70 mV para -50 mV). Esse efeito é mediado por receptores nicotínicos pós-sinápticos que são estimulados por acetilcolina para aumentar a permeabilidade da membrana aos íons de  $Na^+$ . O potencial de membrana reduzido estimula a excitabilidade neuronal na forma de um potencial de ação pós-sináptico.

[0003] No caso do complexo receptor de ácido  $\gamma$ -

aminobutírico (GRC), o efeito sobre a excitabilidade cerebral é mediado por ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor. GABA possui uma influência profunda sobre a excitabilidade cerebral global, pois até 40% dos neurônios no cérebro utilizam GABA como um neurotransmissor. GABA regula a excitabilidade de neurônios individuais por regulação da condutância de íons cloreto através da membrana neuronal. GABA interage com seu sítio de reconhecimento no GRC para facilitar o fluxo de íons cloreto sob um gradiente eletroquímico do GRC para dentro da célula. Um aumento intracelular nos níveis desse ânion causa hiperpolarização do potencial transmembrana, tornando o neurônio menos suscetível aos estímulos excitatórios (ou seja, excitabilidade neuronal reduzida). Em outras palavras, quanto maior a concentração de íon cloreto no neurônio, menor a excitabilidade cerebral (o nível de excitação).

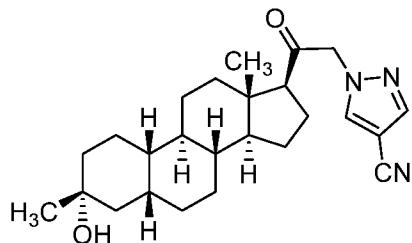
[0004] São necessárias formas cristalinas neuroativas de esteróides novas e aprimoradas que atuem como agentes moduladores para a excitabilidade cerebral, bem como agentes para a prevenção e tratamento de doenças relacionadas ao SNC. As formas cristalinas desse esteróide descritas nesse relatório descritivo têm essa finalidade.

#### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

[0005] A presente invenção está relacionada, em parte, às novas formas (por exemplo, certas formas cristalinas descritas nesse relatório descritivo) de um composto 19-nor (ou seja, C19 desmetil). Geralmente, a eficácia de um composto sólido como um fármaco pode ser afetada pelas propriedades do sólido que ele comprehende.

[0006] Dessa forma, em um aspecto, é descrito nesse

relatório descritivo um composto cristalino de Fórmula (I):



Fórmula (I)

também referido nesse relatório descritivo como "Composto 1".

[0007] Em algumas modalidades, uma forma solubilizada da forma cristalina de Composto 1 é convertida em uma forma cristalina diferente de Composto 1 por evaporação lenta, adição de antissolvente, resfriamento lento, difusão de vapor em solução, difusão de vapor sólido, evaporação rápida, adição reversa de antissolvente e experimentos de atividade em água.

[0008] Em algumas modalidades, uma forma cristalina de Composto 1 é convertida em uma forma cristalina diferente de Composto 1 por conversão de lama.

[0009] Em algumas modalidades, parâmetros físicos ou químicos de uma forma sólida de Composto 1 são avaliados por uma ou mais das seguintes técnicas analíticas: análise de difração de pó de raios-X (XRPD), por exemplo, análise de XRPD em temperatura variável (VT-XRPD), cristalografia de raios-X de cristal único, análise termogravimétrica (TGA), calorimetria de varredura diferencial (DSC), espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN) ou espectroscopia por RMN em estado sólido, espectroscopia de Raman, ou sorção dinâmica de vapor (DVS).

[00010] Em modalidades, cada forma sólida é caracterizada

e identificada com parâmetros obtidos por um ou mais dos métodos analíticos mencionados anteriormente:

padrões de difração de raios-X apresentados com graus 2-teta ( $2\theta$ ) como a abscissa e intensidade de pico como a ordenada, como determinado por análise com XRPD. Esses padrões também são referidos nesse relatório descritivo como padrões de XRPD;

propriedades da estrutura de cristal único de uma forma sólida, por exemplo, célula unitária, sistema cristal e grupo espacial, como determinado por cristalografia de raios-X de cristal único;

padrões de XRPD calculados para uma forma cristalina como determinado por dados de cristalografia de raios-X de cristal único;

um endotermo especificado por uma temperatura de início  $T_{onset}$  que indica uma perda de solvente, uma transformação de uma forma cristalina para outra, ou um ponto de fusão como determinado por DSC realizada em uma taxa de rampa especificada;

um valor para perda de peso como determinado por TGA;

um valor para ganho de peso em uma temperatura de 25°C e uma umidade relativa entre 5% e 95% como determinado por DVS; e

um espectro de  $^1\text{H}$ -RMN exemplar de Composto 1 dissolvido em sulfóxido de dimetila deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

[00011] Em modalidades, uma forma sólida é determinada como sendo cristalina pela presença de picos distintos, agudos, encontrados no padrão de XRPD correspondente.

[00012] Em algumas modalidades, XRPD é usada para determinar se uma forma sólida de Composto 1 se transforma

em outra forma sólida em temperaturas maiores do que a temperatura ambiente.

[00013] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 é um anidrato.

[00014] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 é um solvato.

[00015] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 pode ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 11,6 a 12,0 (por exemplo, 11,8), 13,7 a 14,1 (por exemplo, 13,9), 14,0 a 14,4 (por exemplo, 14,2), 16,6 a 17,0 (por exemplo, 16,8), 18,9 a 19,3 (por exemplo, 19,1), 19,1 a 19,5 (por exemplo, 19,3), 19,9 a 20,3 (por exemplo, 20,1), 21,1 a 21,5 (por exemplo, 21,3), 21,9 a 22,3 (por exemplo, 22,1) e 23,0 a 23,4 (por exemplo, 23,2).

[00016] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 pode ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 11,6 a 12,0 (por exemplo, 11,8), 16,6 a 17,0 (por exemplo, 16,8), 18,9 a 19,3 (por exemplo, 19,1), 19,9 a 20,3 (por exemplo, 20,1) e 23,0 a 23,4 (por exemplo, 23,2).

[00017] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 11,8, 13,9, 14,2, 16,8, 19,1, 19,3, 20,1, 21,3 22,1 e 23,2.

[00018] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 11,8, 16,8, 19,1, 20,1 e 23,2.

[00019] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1

possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **10A.**

[00020] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,3 a 9,7 (por exemplo, 9,5), 10,6 a 11,0 (por exemplo, 10,8), 13,0 a 13,4 (por exemplo, 13,2), 14,7 a 15,1 (por exemplo, 14,9), 15,8 a 16,2 (por exemplo, 16,0), 18,1 a 18,5 (por exemplo, 18,3), 18,7 a 19,1 (por exemplo, 18,9), 20,9 a 21,3 (por exemplo, 21,1), 21,4 a 21,8 (por exemplo, 21,6) e 23,3 a 23,7 (por exemplo, 23,5).

[00021] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,3 a 9,7 (por exemplo, 9,5), 10,6 a 11,0 (por exemplo, 10,8), 13,0 a 13,4 (por exemplo, 13,2), 18,7 a 19,1 (por exemplo, 18,9), e 21,4 a 21,8 (por exemplo, 21,6).

[00022] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,5, 10,8, 13,2, 14,9, 16,0, 18,3 18,9, 21,1, 21,6 e 23,5.

[00023] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,5, 10,8, 13,2, 18,9 e 21,6.

[00024] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **1A.**

[00025] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 compreende uma célula unitária substancialmente como

retratada na FIG. 1B.

[00026] Em algumas modalidades, uma forma cristalina de Composto 1, quando submetida a uma temperatura de cerca de 150°C até cerca de 195°C, por exemplo, de 157°C a 170°C, se transforma em uma forma cristalina diferente, como indicado por DSC em uma taxa de rampa de 10°C/min.

[00027] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 se funde em uma  $T_{onset}$  de cerca de 200°C até cerca de 225°C, por exemplo, de cerca de 205°C até cerca de 225°C, por exemplo, de cerca de 208°C até cerca de 215°C, como medida por DSC em uma taxa de rampa de 10°C/min.

[00028] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 pode ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,7 a 10,1 (por exemplo, 9,9), 11,6 a 12,0 (por exemplo, 11,8), 13,2 a 13,6 (por exemplo, 13,4), 14,2 a 14,6 (por exemplo, 14,4), 14,6 a 15,0 (por exemplo, 14,8), 16,8 a 17,2 (por exemplo, 17,0), 20,5 a 20,9 (por exemplo, 20,7), 21,3 a 21,7 (por exemplo, 21,5), 21,4 a 21,8 (por exemplo, 21,6) e 22,4 a 22,8 (por exemplo, 22,6).

[00029] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 pode ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,7 a 10,1 (por exemplo, 9,9), 14,6 a 15,0 (por exemplo, 14,8), 16,8 a 17,2 (por exemplo, 17,0), 20,5 a 20,9 (por exemplo, 20,7), e 21,3 a 21,7 (por exemplo, 21,5).

[00030] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,9, 11,8, 13,4, 14,4, 14,8, 17,0, 20,7, 21,5, 21,6 e 22,6.

[00031] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,9, 14,8, 17,0, 20,7 e 21,5.

[00032] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **3A.**

[00033] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 comprehende uma célula unitária substancialmente como retratada na FIG. **3B.**

[00034] Em algumas modalidades, uma forma cristalina de Composto 1, quando submetida a uma temperatura de cerca de 180°C até cerca de 200°C, por exemplo, de cerca de 184°C até cerca de 200°C, por exemplo, de cerca de 184°C até cerca de 190°C, se transforma em uma forma cristalina diferente, como indicado por DSC em uma taxa de rampa de 10°C/min.

[00035] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 se funde em uma  $T_{onset}$  de cerca de 200°C até cerca de 225°C, por exemplo, de cerca de 211°C até cerca de 215°C, como medida por DSC em uma taxa de rampa de 10°C/min.

[00036] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui qualquer um dos padrões de XRPD substancialmente como retratados na FIG. **2B.**

[00037] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **4A.**

[00038] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **5.**

[00039] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1

possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **6A.**

[00040] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **7A.**

[00041] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **8A.**

[00042] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **9A.**

[00043] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **11A.**

[00044] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **12.**

[00045] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **13A.**

[00046] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **14A.**

[00047] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 possui um padrão de XRPD substancialmente qualquer um daqueles retratados na FIG. **16.**

[00048] Em um aspecto, a invenção descreve um método para transformação do composto cristalino da reivindicação 5 no composto cristalino da reivindicação 10, o método compreendendo a cristalização de uma forma solubilizada de

Composto 1 ou conversão de lama.

[00049] Em algumas modalidades, a transformação é realizada usando acetato de etila como um solvente em uma temperatura de cerca de 50°C até cerca de 70°C, por exemplo, de 60°C até 65°C.

[00050] Em algumas modalidades, a transformação é realizada na presença de cristais de semente do composto cristalino da reivindicação 10 em um carregamento de cerca de 0,1% até cerca de 5,0%, por exemplo de 0,2% até 1,0%, da quantidade total de Composto 1 presente.

[00051] Em um aspecto, a presente invenção descreve uma composição farmacêutica que compreende uma forma cristalina de Composto 1, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00052] Em um aspecto, a presente invenção descreve um método para o tratamento de um distúrbio relacionado ao SNC em um indivíduo necessitado, que compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de Composto 1, por exemplo, uma forma sólida cristalina de Composto 1 descrita nesse relatório descritivo, um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou uma composição farmacêutica deste.

[00053] Em algumas modalidades, o distúrbio relacionado ao SNC é um transtorno do sono, um transtorno do humor, um transtorno do espectro da esquizofrenia, um distúrbio convulsivo, um distúrbio da memória e/ou cognição, um distúrbio do movimento, um transtorno da personalidade, transtorno do espectro do autismo, dor, lesão cerebral traumática, uma doença vascular, um distúrbio de uso abusivo de substâncias e/ou síndrome de abstinência ou zumbido.

[00054] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 é administrado por via oral, parenteral, intradérmica,

intratecal, intramuscular, subcutânea, vaginal, bucal, sublingual, retal, tópica, por inalação, por via intranasal ou transdérmica.

[00055] Em algumas modalidades, o Composto cristalino 1 é administrado cronicamente.

[00056] Em outro aspecto, é fornecido nesse relatório descritivo um método de tratamento de um distúrbio neurológico, um distúrbio psiquiátrico, um distúrbio convulsivo, um distúrbio neuroinflamatório, glaucoma ou um distúrbio metabólico, um distúrbio de déficit sensorial, em um indivíduo necessitado, que compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de Composto 1 ou de uma composição farmaceuticamente aceitável deste.

[00057] Em outro aspecto, é fornecido nesse relatório descritivo um método de utilização do Composto 1 ou de uma composição farmaceuticamente aceitável deste, como um neuroprotetor, que compreende a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade eficaz de Composto 1 ou de uma composição farmaceuticamente aceitável deste.

[00058] Em outro aspecto, é fornecido nesse relatório descritivo um método de utilização do Composto 1 ou de uma composição farmaceuticamente aceitável deste, como um analgésico ou outro agente para controle da dor, que compreende a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade eficaz de Composto 1 ou de uma composição farmaceuticamente aceitável deste. Em algumas modalidades, o composto ou composição farmaceuticamente aceitável é usado como um analgésico ou outro agente para controle da dor para tratar dor inflamatória, dor neuropática, fibromialgia ou neuropatia periférica.

[00059] Como usado nesse relatório descritivo, o termo "XRPD" se refere à difração de pó de raios-X. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "VT-XRPD" se refere à difração de pó de raios-X em temperatura variável. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "TGA" se refere à análise termogravimétrica. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "DSC" se refere à calorimetria de varredura diferencial. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "RMN" se refere à ressonância magnética nuclear. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "DVS" se refere à sorção dinâmica de vapor. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "DCM" se refere a diclorometano. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "EtOAc" se refere a acetato de etila. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "MeOH" se refere a metanol. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "MBTE" se refere a éter metil terc-butílico. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "RH" se refere à umidade relativa. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "RT" se refere à temperatura ambiente.

[00060] Como usado nesse relatório descritivo, o termo "cristalino" se refere a um sólido que possui uma estrutura química altamente regular, ou seja, que possui ordem estrutural de longo alcance no retículo cristalino. As moléculas estão arranjadas de uma forma periódica, regular, no espaço tridimensional do retículo. Em particular, uma forma cristalina pode ser produzida como uma ou mais formas cristalinas únicas. Para os objetivos desse pedido, os termos "forma cristalina", "forma cristalina única", "forma cristalina sólida", "forma sólida" e "polimorfo" são sinônimos e usados de forma intercambiável; os termos

distinguem entre cristais que possuem propriedades diferentes (por exemplo, padrões de XRPD diferentes e/ou resultados da varredura por DSC diferentes).

[00061] O termo "substancialmente cristalina" se refere às formas que podem ter pelo menos um percentual do peso particular cristalino. Percentagens do peso particulares são 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, ou qualquer percentagem entre 70% e 100%. Em certas modalidades, o percentual do peso particular de cristalinidade é pelo menos 90%. Em algumas outras modalidades, o percentual do peso particular de cristalinidade é pelo menos 95%. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser uma amostra substancialmente cristalina de qualquer uma das formas sólidas cristalinas descritas nesse relatório descritivo (por exemplo, Formas A, B, C, D, E, F, H, I, J, K, L, M, N, O e P).

[00062] O termo "substancialmente pura" está relacionada à composição de uma forma sólida cristalina específica de Composto 1 que pode ter pelo menos um percentual do peso particular livre de impurezas e/ou outras formas sólidas de Composto 1. Percentagens do peso particulares são 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, ou qualquer percentagem entre 70% e 100%. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser uma amostra substancialmente pura de qualquer uma das formas sólidas cristalinas descritas nesse relatório descritivo. (por exemplo, Formas A, B, C, D, E, F, H, I, J, K, L, M, N, O e P). Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura A. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura B. Em algumas

modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura C. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura D. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura E. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura F. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura H. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura I. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura J. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura K. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura L. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura M. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura N. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura O. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser a Forma substancialmente pura P.

[00063] Como usado nesse relatório descritivo, o termo "anidro" ou "anidrato", quando se refere a uma forma cristalina de Composto 1, significa que nenhuma molécula de solvente, incluindo aquelas de água, formam uma porção da célula unitária da forma cristalina. Uma amostra de uma forma cristalina anidra pode, no entanto, conter moléculas de solvente que não formam parte da célula unitária da forma cristalina anidra, por exemplo, como molécula de solvente residual deixada para trás na produção da forma cristalina. Em uma modalidade preferida, um solvente pode constituir até 0,5% por peso da composição total de uma amostra de uma forma anidra. Em uma modalidade mais preferida, um solvente pode

constituir até 0,2% por peso da composição total de uma amostra de uma forma anidra. Em algumas modalidades, uma amostra de uma forma cristalina anidra de Composto 1 não contém nenhuma molécula de solvente, por exemplo, nenhuma quantidade detectável de solvente. O termo "solvato", quando se refere a uma forma cristalina de Composto 1, significa que moléculas de solvente, por exemplo, solventes orgânicos e água, formam uma porção da célula unitária da forma cristalina. Solvatos que contêm água como o solvente também são referidos nesse relatório descritivo "hidratos". O termo "isomórfico", quando se refere a uma forma cristalina de Composto 1, significa que a forma pode compreender diferentes constituintes químicos, por exemplo, conter moléculas de solvente diferentes na célula unitária, mas possuem padrões de XRPD idênticos. Formas cristalinas isomórficas são algumas vezes denominadas nesse relatório descritivo "isomorfos".

[00064] Uma forma cristalina de Composto 1 descrita nesse relatório descritivo, por exemplo, Forma K, pode se fundir em uma temperatura específica ou através de uma faixa de temperaturas. Essa temperatura ou faixa de temperaturas específica pode ser representada pela temperatura de início ( $T_{onset}$ ) do endotermo de fusão no traçado de DSC da forma cristalina. Em algumas modalidades, nessa temperatura de início, uma amostra de uma forma cristalina de Composto 1 se funde e passa por um processo lateral que ocorre concomitantemente, por exemplo, recristalização ou decomposição química. Em algumas modalidades, nessa temperatura de início, uma forma cristalina de Composto 1 se funde na ausência de outros processos que ocorrem

concomitantemente.

[00065] O termo "picos característicos", quando se refere aos picos em um padrão de XRPD de uma forma cristalina de Composto 1 se refere a uma coleção de certos picos cujos valores de  $2\theta$  através de uma faixa de  $0^\circ$ - $40^\circ$  são, como um todo, singularmente atribuídos a uma das formas cristalinas de Composto 1.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[00066] A FIG. **1A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma A.

[00067] A FIG. **1B** retrata uma célula unitária exemplar da Forma A ao longo do eixo b.

[00068] A FIG. **1C** retrata curvas de TGA (superior) e DSC (inferior) exemplares da Forma A.

[00069] A FIG. **1D** retrata uma superposição de padrões de VT-XRPD exemplares da Forma A em temperaturas selecionadas, juntamente com um padrão de XRPD exemplar da Forma K.

[00070] A FIG. **1E** retrata uma isoterma de DVS exemplar da Forma A a  $25^\circ\text{C}$ .

[00071] A FIG. **1F** retrata padrões de XRPD exemplares da Forma A antes e depois de uma medição por DVS exemplar a  $25^\circ\text{C}$ .

[00072] A FIG. **2A** retrata um padrão de XRPD exemplar de um isomorfo da Forma B.

[00073] A FIG. **2B** retrata padrões de XRPD exemplares de três isomorfos da Forma B.

[00074] A FIG. **2C** retrata curvas de TGA (superior) e DSC (inferior) exemplares de um isomorfo da Forma B.

[00075] A FIG. **2D** retrata uma superposição de padrões de VT-XRPD exemplares de um isomorfo da Forma B, juntamente com

um padrão de XRPD exemplar da Forma K.

[00076] A FIG. **2E** retrata curvas de TGA exemplares de isomorfos da Forma B.

[00077] A FIG. **2F** retrata curvas de DSC exemplares de isomorfos da Forma B.

[00078] A FIG. **2G** retrata um espectro de  $^1\text{H}$ -RMN exemplar de um isomorfo da Forma B dissolvido em DMSO-d<sub>6</sub>.

[00079] A FIG. **2H** retrata um espectro de  $^1\text{H}$ -RMN exemplar de um isomorfo da Forma B dissolvido em DMSO-d<sub>6</sub>.

[00080] A FIG. **2I** retrata um espectro de  $^1\text{H}$ -RMN exemplar de um isomorfo da Forma B dissolvido em DMSO-d<sub>6</sub>.

[00081] A FIG. **3A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma C.

[00082] A FIG. **3B** retrata uma célula unitária exemplar da Forma C ao longo do eixo *b*.

[00083] A FIG. **3C** retrata curvas de TGA (superior) e DSC (inferior) exemplares da Forma C.

[00084] A FIG. **3D** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma C em temperaturas selecionadas, bem como um padrão de XRPD exemplar da Forma K.

[00085] A FIG. **3E** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma C em temperaturas selecionadas na presença ou ausência de uma atmosfera de N<sub>2</sub>.

[00086] A FIG. **3F** retrata uma isoterma de DVS exemplar da Forma C a 25°C.

[00087] A FIG. **3G** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma C antes e depois de a medição por DVS a 25°C.

[00088] A FIG. **4A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma D.

[00089] A FIG. **4B** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma D antes e depois de secagem em condições ambientes, juntamente com um padrão de XRPD exemplar da Forma A.

[00090] A FIG. **5** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma E.

[00091] A FIG. **6A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma F.

[00092] A FIG. 6B retrata curvas de TGA (superior) e DSC (inferior) exemplares da Forma F.

[00093] A FIG. **6C** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma F em temperaturas selecionadas, juntamente com um padrão de XRPD exemplar da Forma K.

[00094] A FIG. **6D** retrata um espectro de  $^1\text{H}$ -RMN exemplar da Forma F dissolvida em DMSO-d<sub>6</sub>.

[00095] A FIG. **7A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma H.

[00096] A FIG. **7B** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma H antes e depois de secagem em condições ambientes e um padrão de XRPD exemplar da Forma A.

[00097] A FIG. **8A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma I.

[00098] A FIG. **8B** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma I antes e depois de secagem em condições ambientes por 3 dias, juntamente com um padrão de XRPD da Forma A.

[00099] A FIG. **9A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma J.

[00100] A FIG. **9B** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma J antes e depois de secagem em

condições ambientes por 3 dias, juntamente com um padrão de XRPD da Forma A.

[000101] A FIG. **10A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma K.

[000102] A FIG. **10B** retrata curvas de TGA (superior) e DSC (inferior) exemplares da Forma K.

[000103] A FIG. **10C** retrata uma isoterma de DVS exemplar da Forma K a 25°C.

[000104] A FIG. **10D** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma K antes e depois de uma medição por DVS exemplar a 25°C.

[000105] A FIG. **11A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma L.

[000106] A FIG. **11B** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma L antes e depois de 3 dias, juntamente com padrões de XRPD exemplares da Forma M e Forma B.

[000107] A FIG. **11C** retrata uma curva de DSC exemplar da Forma L.

[000108] A FIG. **12** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma M.

[000109] A FIG. **13A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma N.

[000110] A FIG. **13B** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma N antes e depois de secagem em condições ambientes de um dia para o outro, juntamente com um padrão de XRPD exemplar da Forma A.

[000111] A FIG. **13C** retrata curvas de TGA (superior) e DSC (inferior) exemplares da Forma N.

[000112] A FIG. **13D** retrata um espectro de  $^1\text{H}$ -RMN

exemplar da Forma N dissolvida em DMSO-d<sub>6</sub>.

[000113] A FIG. **14A** retrata um padrão de XRPD exemplar da Forma O.

[000114] A FIG. **14B** retrata curvas de TGA (superior) e DSC (inferior) exemplares da Forma O.

[000115] A FIG. **14C** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares da Forma O em temperaturas selecionadas, juntamente com um padrão de XRPD exemplar da Forma C.

[000116] A FIG. **14D** retrata um espectro de <sup>1</sup>H-RMN exemplar da Forma O dissolvida em DMSO-d<sub>6</sub>.

[000117] A FIG. **15** retrata uma superposição de padrões de XRPD exemplares indicando a conversão tempo-dependente da Forma A na Forma C em acetato de etila em uma temperatura elevada na presença de cristais de semente da Forma C.

[000118] A FIG. **16** retrata padrões de XRPD exemplares da Forma P que correspondem à amostra úmida ("Torta úmida"), amostra seca ao ar em temperatura ambiente ("Seca ao ar"), e seca no forno amostra a 40°C ("Seca no forno"). Uma XRPD exemplar de uma amostra de referência de Forma A também é fornecida.

[000119] A FIG. **17A** retrata um espectro de <sup>1</sup>H-RMN exemplar da Forma P após secagem ao ar em temperatura ambiente.

[000120] A FIG. **17B** retrata um espectro de <sup>1</sup>H-RMN exemplar da Forma P após secagem no forno a 40°C.

[000121] A FIG. **18A** retrata uma curva de TGA exemplar da Forma P após secagem ao ar em temperatura ambiente.

[000122] A FIG. **18B** retrata uma curva de TGA exemplar da Forma P após secagem no forno a 40°C.

[000123] A FIG. **19**. retrata um gráfico exemplar de dados

de solubilidade das Formas A, C e P em acetato de etila.

[000124] A FIG. 20. retrata um relacionamento de fases exemplar entre as Formas A, C e P.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DE CERTAS MODALIDADES DA INVENÇÃO**

[000125] Em um aspecto, a presente invenção descreve um composto de Fórmula (I), também referido nesse relatório descritivo "Composto 1", que foi constatado que existe como formas cristalinas diferentes, como indicado por vários métodos analíticos. Composto 1 e sua síntese química são revelados previamente na Publicação de Pedido de Patente U.S. Nº US 20160083417 e PCT Publicação de Pedido Nº WO 2014169831. Formas sólidas individuais exemplares da presente invenção são fornecidas na Tabela 1 abaixo:

**Tabela 1. Resumo de Formas cristalinas exemplares de Composto 1.**

---

**Polimorfo**

**Forma A**

**Forma B**

**Forma C**

**Forma D**

**Forma E**

**Forma F**

**Forma H**

**Forma I**

**Forma J**

**Forma K**

**Forma L**

**Forma M**

---

**Polimorfo****Forma N****Forma O****Forma P**

*Formas sólidas de Composto 1 Métodos de produção das mesmas*

[000126] As Formas B, C, D, E, F, H, I, J, K, N e O foram preparadas a partir da Forma A com o uso de várias técnicas de cristalização descritas nesse relatório descritivo. As Formas L e M foram adicionalmente preparadas a partir da Forma B com o uso de outros métodos descritos nesse relatório descritivo. Essas formas foram subsequentemente caracterizadas por uma ou mais das seguintes técnicas analíticas: difração de pó de raios-X (XRPD), por exemplo, difração de pó de raios-X em temperatura variável (VT-XRPD), análise termogravimétrica (TGA), calorimetria de varredura diferencial (DSC) ou sorção dinâmica de vapor (DVS). As estruturas de cristal único, incluindo as células unitárias, da Forma A e Forma C foram determinadas a partir de dados obtidos com um difratômetro de raios-X. Além disso, padrões de XRPD calculados para Forma A e Forma C foram obtidos usando seus dados de difração de raios-X de cristal único. Na presente invenção, os dados de DSC e TGA foram obtidos usando uma taxa de rampa de 10°C/min.

**Forma A**

[000127] A Forma A pode ser preparada por agitação de Composto 1 bruto como uma lama em acetato de etila abaixo de 10°C e depois filtração e secagem sob vácuo ou por dissolução de Composto 1 bruto em diclorometano e depois reconcentração da solução duas vezes com acetato de etila sob vácuo até a secura. A Forma A pode ser determinada como sendo uma forma

cristalina de Composto 1 por XRPD. TGA, junto com a estrutura de cristal único da Forma A, pode ser usada para concluir que a Forma A é anidra. DSC pode ser usada para indicar a presença de dois endotermos que ocorrem em temperaturas abaixo de 300°C: um endotermo com uma  $T_{onset}$  de 157,2°C que representa a transformação da Forma A em Forma K, e outro com uma  $T_{onset}$  de 203,8°C, que representa o ponto de fusão da Forma K. DVS pode ser usada para demonstrar que a Forma A exibe menos do que 0,30 por cento do peso de captação de água em uma umidade relativa (RH) menor ou igual a 95%.

[000128] Em algumas modalidades, a Forma A pode ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. 1A. Adicionalmente, picos representativos do padrão de XRPD da Forma A podem ser indicados por seus valores de  $2\theta$ , espaçamento-d e intensidades relativas como, por exemplo, na Tabela 2 abaixo:

**Tabela 2. Dados experimentais selecionados do padrão de XRPD para a Forma A.**

<b><math>2\theta</math> (graus)</b>	<b>Espaçamento-d (Å)</b>	<b>Intensidade relativa (%)</b>
9,494611	9,31518	40,49
10,78823	8,20093	46,5
13,22776	6,69345	37,69
14,89123	5,94927	10,18
15,99324	5,54174	15,09
18,28113	4,85302	31,96
18,93233	4,68754	100
21,05207	4,2201	10,38
21,64548	4,10573	24,16
23,50505	3,78495	15,37

[000129] Em algumas modalidades, a Forma A possui um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,3 a 9,7 (por exemplo, 9,5), 10,6 a 11,0 (por exemplo, 10,8), 13,0 a 13,4 (por exemplo, 13,2), 14,7 a 15,1 (por exemplo, 14,9), 15,8 a 16,2 (por exemplo, 16,0), 18,1 a 18,5 (por exemplo, 18,3), 18,7 a 19,1 (por exemplo, 18,9), 20,9 a 21,3 (por exemplo, 21,1), 21,4 a 21,8 (por exemplo, 21,6) e 23,3 a 23,7 (por exemplo, 23,5). Em algumas modalidades, a Forma A possui um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,3 a 9,7 (por exemplo, 9,5), 10,6 a 11,0 (por exemplo, 10,8), 13,0 a 13,4 (por exemplo, 13,2), 18,7 a 19,1 (por exemplo, 18,9), e 21,4 a 21,8 (por exemplo, 21,6). Em algumas modalidades, a Forma A possui um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,5, 10,8, 13,2, 14,9, 16,0, 18,3 18,9, 21,1, 21,6 e 23,5. Em algumas modalidades, a Forma A possui um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,5, 10,8, 13,2, 18,9 e 21,6.

[000130] Os dados de XRPD calculados para picos selecionados podem ser obtidos a partir de dados de difração de raios-X de um cristal único da Forma A, como fornecido na Tabela 3 abaixo, que complementam os dados experimentais na Tabela 2.

**Tabela 3. Dados calculados selecionados do padrão de XRPD para a Forma A.**

<b><math>2\theta</math> (graus)</b>	<b>Espaçamento-d (Å)</b>	<b>Intensidade relativa (%)</b>
10,9265	8,09076	21,14
13,32097	6,64132	48,56
14,11329	6,27021	20,36

14,94619	5,92262	24,95
16,05232	5,5169	49,72
17,42404	5,08555	48,28
18,40825	4,81581	100
19,2493	4,60725	18,47
24,23572	3,66943	19,02
24,3725	3,64915	19,56

### **Forma B**

[000131] A Forma B pode existir como uma forma cristalina de Composto 1 como determinado por XRPD e pode ser preparada por várias técnicas descritas nesse relatório descriptivo, por exemplo, evaporação lenta, conversão de lama, adição de antissolvente, difusão de vapor sólido ou resfriamento lento. Além disso, isomorfos da Forma B por sistemas solventes diferentes como, por exemplo, diclorometano (DCM) / *n*-heptano, tetrahidrofurano (THF) / *n*-heptano ou clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>) / éter metil terc-butílico (MBTE), podem ser preparados. A Tabela 4 resume as propriedades desses isomorfos como determinadas por vários métodos instrumentais, por exemplo, TGA, DSC e espectroscopia por <sup>1</sup>H-RMN.

**Tabela 4. Resumo de isomorfos exemplares da Forma B**

Isomorfo	Sistema solvente	Método de cristalização	Perda de peso por TGA (%)	T <sub>onset</sub> para endotermo de DSC (°C)	Composto 1:	
					Solvente (proporção molar)	Tipo de solvato
<b>Forma B-1</b>	DCM/ <i>n</i> -heptano	Conversão de lama	5,7 a 8,5	87,2, 211,7	1:0,4	<i>n</i> -Heptano solvato
<b>Forma B-2</b>	THF/ <i>n</i> -heptano	Adição de antissolvente	4,6 a 8,5	85,4, 212,2	1:0,3	<i>n</i> -Heptano solvato
<b>Forma B-3</b>	CHCl <sub>3</sub> /MBTE	Adição de antissolvente	10,2	69,2, 211,6	1:0,5	CHCl <sub>3</sub> solvato

### **Forma C**

[000132] A Forma C é um anidrato cristalino de Composto 1, como determinado por XRPD, e pode ser preparada a partir da Forma A usando uma técnica de cristalização de conversão de lama em álcool isopropílico e acetato de isopropila a 50°C. TGA e cristalografia de raios-X de cristal único podem ser usadas para confirmar a ausência de solvente na Forma C. DSC pode ser usada para indicar dois endotermos abaixo de 300°C: um pico amplo com uma  $T_{onset}$  de 183,8°C que corresponde à transformação da Forma C em Forma K e um pico agudo com uma  $T_{onset}$  de 211,0°C que corresponde à fusão da Forma K. DVS pode ser usada para demonstrar que a Forma C exibe menos do que 0,32 por cento do peso de captação de água em uma RH menor ou igual a 95%.

[000133] Em algumas modalidades, a Forma C pode ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. 3A. Adicionalmente, picos representativos do padrão de XRPD da Forma C podem ser indicados por seus valores de  $2\theta$ , espaçamento-d e intensidades relativas como, por exemplo, na Tabela 5 abaixo:

**Tabela 5. Dados experimentais selecionados do padrão de XRPD para a Forma C.**

<b><math>2\theta</math> (graus)</b>	<b>espaçamento-d (Å)</b>	<b>Intensidade relativa (%)</b>
22,60955	3,93279	26,76
20,65623	4,30006	27,84
13,36358	6,62573	28,42
14,81188	5,98097	33,78
21,50066	4,12963	36,7
21,54634	4,12439	36,94
9,889125	8,94443	41,85

11,79075	7,50579	65,73
14,41313	6,14552	65,89
16,99542	5,21715	100

[000134] Em algumas modalidades, a Forma C pode ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,7 a 10,1 (por exemplo, 9,9), 11,6 a 12,0 (por exemplo, 11,8), 13,2 a 13,6 (por exemplo, 13,4), 14,2 a 14,6 (por exemplo, 14,4), 14,6 a 15,0 (por exemplo, 14,8), 16,8 a 17,2 (por exemplo, 17,0), 20,5 a 20,9 (por exemplo, 20,7), 21,3 a 21,7 (por exemplo, 21,5), 21,4 a 21,8 (por exemplo, 21,6), e 22,4 a 22,8 (por exemplo, 22,6). Em algumas modalidades, a Forma C pode ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,7 a 10,1 (por exemplo, 9,9), 14,6 a 15,0 (por exemplo, 14,8), 16,8 a 17,2 (por exemplo, 17,0), 20,5 a 20,9 (por exemplo, 20,7), e 21,3 a 21,7 (por exemplo, 21,5). Em algumas modalidades, a Forma C pode ter um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,9, 11,8, 13,4, 14,4, 14,8, 17,0, 20,7, 21,5, 21,6 e 22,6. Em algumas modalidades, a Forma C pode ter um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 9,9, 14,8, 17,0, 20,7 e 21,5.

[000135] Os dados de XRPD calculados para picos selecionados podem ser obtidos com o uso de dados de difração de raios-X de um cristal único da Forma C, como fornecido na Tabela 6 abaixo. Esses picos simulados podem complementar os dados experimentais na Tabela 5.

**Tabela 6. Dados calculados selecionados do padrão de XRPD para a Forma C.**

<b>2θ (graus)</b>	<b>espaçamento-d (Å)</b>	<b>Intensidade relativa (%)</b>
9,861923	8,96162	19,41
11,75959	7,51938	37,75
13,33554	6,6341	31,9
14,38478	6,15248	43,36
14,79021	5,98473	26,68
16,96659	5,22162	100
19,61234	4,52277	17,69
20,60123	4,30785	30,39
21,48653	4,13232	25,6
22,57956	3,93469	27,32

**Forma D**

[000136] A Forma D pode ser preparada usando uma técnica de cristalização de adição de antissolvente em tetrahidrofurano (THF)/água ( $H_2O$ ) e, por análise por XRPD, pode ser subsequentemente constatada como sendo uma forma cristalina de Composto 1 que se converteu de volta na Forma A mediante secagem em temperatura ambiente.

**Forma E**

[000137] A Forma E pode ser preparada por uma técnica de cristalização com antissolvente em 1,4-dioxano/n-heptano em temperatura ambiente e pode ser determinada como sendo uma amostra cristalina úmida de Composto 1 por XRPD.

**Forma F**

[000138] A Forma F pode ser preparada com uma técnica de cristalização de adição de antissolvente em 1,4-dioxano/n-heptano em condições de temperatura ambiente e determinada como sendo uma forma cristalina de Composto 1 por XRPD. TGA em uma amostra de Forma F exibe uma perda de peso de 19,7% até 200°C. DSC pode ser usada para mostrar que a Forma F

exibe 2 picos endotérmicos em temperaturas de início de 63,1°C e 210,7°C, que correspondem à perda de solvente (transformação na Forma K) e ao ponto de fusão da Forma K, respectivamente. A transformação da Forma F na Forma K pode ser adicionalmente confirmada por meio de medições de VT-XRPD. Com base em espectroscopia por  $^1\text{H}$ -RMN, a Forma F é um solvato de 1,4-dioxano com uma proporção molar de 1:0,9 com *n*-heptano residual presente.

#### **Forma H**

[000139] A Forma H pode ser preparada por uma técnica de cristalização por difusão de vapor em solução em *n*-heptano em temperatura ambiente. A forma foi determinada como sendo cristalina por XRPD, mas metastável em função de sua transformação na Forma A após secagem em condições ambientes por 3 dias.

#### **Forma I**

[000140] A Forma I pode ser feita usando uma técnica de cristalização por resfriamento lento realizada em metanol em temperatura ambiente. Como a Forma H, a Forma I pode ser determinada como sendo um material cristalino por análise por XRPD, mas foi verificado que é metastável em função de sua transformação na Forma A após secagem em condições ambientes por 3 dias.

#### **Forma J**

[000141] A Forma J pode ser preparada usando uma técnica de cristalização por difusão de vapor sólido em metanol em temperatura ambiente. A análise por XRPD pode ser usada para concluir que a Forma J é uma amostra metastável cristalina que se transforma na Forma A após secagem em condições ambientes por 3 dias.

### **Forma K**

[000142] A Forma K pode ser preparada por aquecimento de várias formas de Composto 1, por exemplo, Forma A, Forma B, Forma C, Forma E, e Forma F até temperaturas elevadas. A amostra analisada dessa forma pode ser determinada como sendo cristalina por análise por XRPD. TGA pode ser usada para indicar ausência de perda de peso antes da temperatura de decomposição e demonstra que a Forma K é anidra. DSC pode ser usada para demonstrar que a Forma K pode exibir um endotermo único com uma  $T_{onset}$  de 211,6°C que corresponde ao ponto de fusão da amostra analisada. Medições de DVS foram realizadas para demonstrar que a Forma K demonstra menos do que 0,35 por cento do peso de captação de água em uma RH menor ou igual a 95%.

[000143] Em algumas modalidades, a Forma K pode ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. 10A. Adicionalmente, picos representativos do padrão de XRPD da Forma K podem ser indicados por seus valores de  $2\theta$  e intensidades relativas como, por exemplo, na Tabela 7 abaixo:

**Tabela 7. Dados experimentais selecionados do padrão de XRPD para a Forma K.**

<b><math>2\theta</math> (graus)</b>	<b>espaçamento-d (Å)</b>	<b>Intensidade relativa (%)</b>
13,9471	6,3498	19,12
20,09767	4,41829	20,68
23,20826	3,83268	23,69
22,05504	4,0304	24,27
19,10905	4,64459	24,93
21,32362	4,16697	26,68
19,33614	4,59055	28,07

14,16125	6,25426	47
16,84678	5,26284	61,56
11,75077	7,53124	100
<hr/>		

[000144] Em algumas modalidades, a Forma K pode ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 11,6 a 12,0 (por exemplo, 11,8), 13,7 a 14,1 (por exemplo, 13,9), 14,0 a 14,4 (por exemplo, 14,2), 16,6 a 17,0 (por exemplo, 16,8), 18,9 a 19,3 (por exemplo, 19,1), 19,1 a 19,5 (por exemplo, 19,3), 19,9 a 20,3 (por exemplo, 20,1), 21,1 a 21,5 (por exemplo, 21,3), 21,9 a 22,3 (por exemplo, 22,1) e 23,0 a 23,4 (por exemplo, 23,2). Em algumas modalidades, a Forma K pode ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 11,6 a 12,0 (por exemplo, 11,8), 16,6 a 17,0 (por exemplo, 16,8), 18,9 a 19,3 (por exemplo, 19,1), 19,9 a 20,3 (por exemplo, 20,1) e 23,0 a 23,4 (por exemplo, 23,2). Em algumas modalidades, a Forma K pode ter um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 11,8, 13,9, 14,2, 16,8, 19,1, 19,3, 20,1, 21,3 22,1 e 23,2. Em algumas modalidades, a Forma K pode ter um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de  $2\theta$  em graus: 11,8, 16,8, 19,1, 20,1 e 23,2.

### **Forma L**

[000145] A Forma L pode ser preparada por armazenamento da Forma B em um frasco selado em condições ambientais por um mês. Essa forma pode ser determinada como sendo uma forma metastável cristalina de Composto 1. Análise com XRPD pode indicar que a Forma L se transforma em uma mistura da Forma B e Forma M em condições ambientais 3 dias após preparação.

A Forma L foi determinada como sendo um solvato de Composto 1.

#### **Forma M**

[000146] A Forma M pode ser feita por armazenamento da Forma B em um frasco selado em condições ambientais por um mês. A amostra analisada dessa forma foi determinada como tendo baixa cristalinidade por análise com XRPD.

#### **Forma N**

[000147] A Forma N pode ser preparada por uma técnica de cristalização por adição reversa de antissolvente em 1,4-dioxano/n-heptano e determinada como sendo uma forma cristalina de Composto 1 por XRPD. TGA pode ser usada para determinar que a Forma N é um solvato que exibe uma perda de peso de 2,5% até 60°C, seguida por uma perda de peso de 7,1% até 200°C. DSC pode ser usada para demonstrar dois endotermos, um que corresponde à perda de solvente em uma  $T_{onset}$  de 75,4°C e o outro em uma  $T_{onset}$  de 210,4°C, que representa o ponto de fusão da Forma K. VT-XRPD pode ser usada para confirmar que a Forma N se transforma na Forma K a 100°C. Com base em espectroscopia por  $^1\text{H}$ -RMN, a Forma N é um solvato de 1,4-dioxano com uma proporção molar de 1:0,3 para Composto 1:1,4-dioxano.

#### **Forma O**

[000148] A Forma O pode ser preparada usando um experimento de atividade em água em uma mistura de água/acetonitrila (0,041 água:0,959 acetonitrila volume/volume;  $a_w = 0,6$ ) em temperatura ambiente e determinada como sendo uma forma cristalina de Composto 1 por XRPD. TGA em uma amostra de Forma O pode indicar perda de peso de 5,3% até 55,1°C, seguida por 5,9% até 200°C. DSC

pode ser usada para mostrar que a Forma O exibe três endotermos, um em  $T_{onset} = 65,0^{\circ}\text{C}$  que corresponde à perda de solvente para criar a Forma C, um em  $T_{onset} = 168,5^{\circ}\text{C}$  que corresponde à transformação na Forma C em Forma K, e um em  $T_{onset} = 210,8^{\circ}\text{C}$  que corresponde à fusão da Forma K. A Forma O pode ainda ser caracterizada por espectroscopia por  $^1\text{H-RMN}$  dissolvida em DMSO-d<sub>6</sub>.

#### **Forma P**

[000149] Além das formas descritas acima, a Forma P é um solvato em acetato de etila (EtOAc) de Composto 1 e pode ser detectada em (a) lamas da Forma A em EtOAc a 5°C (após 1 h) e 20°C (após 2 dias), (b) lamas da Forma C em EtOAc a 5°C (após 1 h) e 20°C (após 7 dias). A torta úmida da Forma P (aproximadamente 5 min ao ar) pode ser seca de duas formas: (a) sob ar em temperatura ambiente de um dia para o outro, e (b) sob vácuo a 40°C por 3 horas. Ambas as tortas secas podem ser analisadas por XRPD,  $^1\text{H-RMN}$  e TGA. Uma torta seca ao ar da Forma P pode gerar um padrão de XRPD em conformidade com a Forma P, cerca de 1% perda de peso por TGA até cerca de 50°C, e picos de EtOAc por  $^1\text{H-RMN}$ . A amostra de Forma P pós-secagem no forno, por outro lado, pode gerar um padrão de XRPD em conformidade com a Forma A, ausência de perda de peso  $\leq 100^{\circ}\text{C}$  por TGA, e nenhum pico de EtOAc por  $^1\text{H-RMN}$ . Portanto, a Forma P pode se converter na Forma A mediante secagem.

[000150] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para transformação de uma forma sólida de Composto 1 ou mistura de formas sólidas de Composto 1 em um anidrato de Composto 1 diferente. Em uma modalidade, Forma A, uma mistura da Forma A ou Forma K, ou uma mistura da Forma A,

Forma C e Forma K pode ser convertida na Forma C por meio de conversão de lama em acetato de etila, *n*-butanol ou éter metil terc-butílico em temperatura ambiente ou temperaturas elevadas, por exemplo, 50°C ou 65°C. Nesses 3 sistemas solventes, a Forma C é a única forma que permanece após conversão de lama, revelando que essa forma sólida era mais termodinamicamente estável da temperatura ambiente até 50°C, quando comparada com a Forma A e a Forma K. Em outra modalidade, a Forma C pode ser obtida por meio de cristalização de Composto 1 solubilizado (originalmente Forma A) em acetato de etila em uma temperatura elevada, por exemplo, 65°C, na presença de uma pequena quantidade, por exemplo 0,2%-1,0%, de cristais de semente da Forma C, seguida por resfriamento da batelada a uma temperatura no menos do que 25°C a 30°C. Cristais de semente da Forma C podem ser feitos usando o procedimento descrito no Exemplo 4 descrito nesse relatório descriptivo.

#### *Composições farmacêuticas*

[000151] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende uma forma sólida de um composto da presente invenção (também referida como o "ingrediente ativo") e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende uma quantidade eficaz do ingrediente ativo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do ingrediente ativo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende uma quantidade profilaticamente eficaz do ingrediente ativo.

[000152] As composições farmacêuticas fornecidas nesse relatório descriptivo podem ser administradas por diversas

vias incluindo, sem limitação, administração oral (enteral), administração parenteral (por injeção), administração retal, administração tópica, administração transdérmica, administração intradérmica, administração intratecal, administração subcutânea (SC), administração intramuscular (IM), administração sublingual / bucal, ocular, ótica, vaginal e intranasal ou administração por inalação.

[000153] Geralmente, as formas sólidas de Composto 1 fornecidas nesse relatório descritivo são administradas em uma quantidade eficaz. A quantidade das formas sólidas de Composto 1 composto realmente administrada tipicamente será determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via de administração escolhida, o real composto administrado, a idade, peso e resposta do paciente individual, a severidade dos sintomas do paciente e semelhantes.

[000154] Quando usadas para evitar o surgimento de um distúrbio do SNC, as formas sólidas de Composto 1 fornecidas nesse relatório descritivo serão administradas a um indivíduo em risco para o desenvolvimento da condição, tipicamente aconselhado e sob a supervisão de um médico, nos níveis de dosagem descritos acima. Os indivíduos em risco para o desenvolvimento de uma condição particular geralmente incluem aqueles que possuem uma história familiar da condição, ou aqueles que foram identificados por testagem ou pesquisa genética como sendo particularmente suscetíveis ao desenvolvimento da condição.

[000155] As composições farmacêuticas fornecidas nesse relatório descritivo também podem ser administradas cronicamente ("administração crônica"). Administração

crônica se refere à administração de uma forma sólida de Composto 1 ou composição farmacêutica desta ao longo de período de tempo estendido, por exemplo, ao longo de 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, 3 anos, 5 anos etc., ou pode ser continuada indefinidamente, por exemplo, pelo resto da vida do indivíduo. Em certas modalidades, a administração crônica visa fornecer um nível consistente de Composto 1 no sangue, por exemplo, dentro da janela terapêutica ao longo do período de tempo estendido.

[000156] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ainda ser liberadas usando diversos métodos de dosagem. Por exemplo, em certas modalidades, a composição farmacêutica pode ser dada como um bolo, por exemplo, a fim de elevar a concentração de Composto 1 no sangue até um nível eficaz. A colocação da dose em bolo depende dos níveis sistêmicos do ingrediente ativo desejados por todo o corpo, por exemplo, uma dose em bolo intramuscular ou subcutânea permite uma liberação lenta do ingrediente ativo. Além disso, ainda em outras modalidades, a composição farmacêutica pode ser administrada inicialmente como uma dose em bolo, seguida por infusão contínua.

[000157] As composições para administração oral podem assumir a forma de soluções ou suspensões líquidas a granel, ou pós a granel. Mais comumente, no entanto, as composições são apresentadas em formas de dosagem unitária para facilitar a dosagem precisa. O termo "formas de dosagem unitária" se refere às unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o

efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado. Formas de dosagem unitária típicas incluem ampolas ou seringas medidas previamente, pré-preenchidas, das composições líquidas ou pílulas, comprimidos, cápsulas ou semelhantes, no caso de composições sólidas. Nessas composições, uma forma sólida de Composto 1 é normalmente um componente menor (de cerca de 0,1 até cerca de 50% por peso ou, preferivelmente, de cerca de 1 até cerca de 40% por peso) com o restante sendo vários veículos ou excipientes e auxiliares de processamento úteis para a formação da forma de dosagem desejada.

[000158] Com a dosagem oral, uma a cinco e especialmente duas a quatro e, tipicamente, três doses orais por dia são regimes representativos. Com o uso desses padrões de dosagem, cada dose fornece de cerca de 0,01 até cerca de 20 mg/kg de uma forma sólida de Composto 1 fornecida nesse relatório descritivo, com cada uma das doses preferidas fornecendo de cerca de 0,1 até cerca de 10 mg/kg e, especialmente, cerca de 0,2 até cerca de 5 mg/kg.

[000159] As doses transdérmicas são geralmente selecionadas para fornecer níveis sanguíneos similares ou menores do que são obtidos usando doses de injeção, geralmente em uma quantidade que varia de cerca de 0,01 até cerca de 20% por peso, por exemplo, do reservatório de fármaco ou reservatório adesivo de fármaco para o emplastro transdérmico, preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 20% por peso, preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 10% por peso e, mais preferivelmente, de cerca de 0,5 até cerca de 15% por peso.

[000160] As composições sólidas podem incluir, por

exemplo, qualquer um dos ingredientes seguintes, ou uma forma sólida de Composto 1 de uma natureza similar: aglutinantes, tensoativos, diluentes ou enchimentos, agentes de tamponamento, antiaderentes, glidantes, polímeros hidrofílicos ou hidrofóbicos, retardantes, agentes estabilizantes ou estabilizadores, desintegrantes ou superdesintegrantes, dispersantes, antioxidantes, agentes antiespuma, enchimentos, sabores, corantes, lubrificantes, absorventes, conservantes, plastificantes, revestimentos ou adoçantes, ou misturas destes. Por exemplo, o excipiente ou excipientes poderiam ser um aglutinante como, por exemplo, celulose microcristalina, polivinil pirrolidona, hidroxilpropil celulose, hidroxipropilmetylcelulose de baixa viscosidade, goma tragacanto ou gelatina; um diluente como, por exemplo, manitol, celulose microcristalina, maltodextrina, amido ou lactose, um agente desintegrante como, por exemplo, ácido algínico, Primogel, amido glicolato de sódio, croscarmelose sódica, crospovidona ou amido de milho; um lubrificante como, por exemplo, estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio ou gliceril behenato; um glidante como, por exemplo, dióxido de silício coloidal; um conservante como, por exemplo, sorbato de potássio ou metil parabeno, um tensoativo, como, por exemplo, lauril sulfato de sódio, docusato de sódio, polissorbato 20, polissorbato 80, brometo de cetil trietil amônio, copolímeros de óxido de polietileno-óxido de polipropileno ou Cremophor EL; um antioxidante como, por exemplo, butil-hidróxi tolueno, butil hidroxianisol, propil galato, ácido ascórbico, tocoferol ou acetato de tocoferol, sulfato de sódio ou metabissulfito de sódio, um revestimento que

compreende um ou mais de hidroxipropilmetylcelulose, álcool polivinílico, copolímeros de metacrilato, acetato de celulose, acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulose, goma-laca e outros, um agente adoçante como, por exemplo, sacarose, sucralose, acesulfame K, aspartame sódico ou sacarina; ou um agente flavorizante como, por exemplo, hortelã, salicilato de metila, ou flavorizante de laranja. Qualquer um dos excipientes farmacêuticos bem conhecidos pode ser incorporado na forma de dosagem e pode ser encontrado no "FDA's Inactive Ingredients Guide", "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21<sup>a</sup> Edição (Pharmaceutical Press, 2005); "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 6<sup>a</sup> Edição (Pharmacrutical Press, 2009), todos incorporados por referência.

[000161] Composições transdérmicas são tipicamente formuladas como uma pomada ou creme tópico contendo o ingrediente ativo (ou ingredientes ativos). Quando formulados como uma pomada, os ingredientes ativos serão tipicamente combinados com uma base de pomada parafínica ou miscível em água. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com, por exemplo, uma base de creme óleo-em-água. Essas formulações transdérmicas são bem conhecidas na técnica e geralmente incluem ingredientes adicionais para aumentar a penetração dérmica e a estabilidade dos ingredientes ativos ou da Formulação. Todas essas formulações e ingredientes transdérmicos conhecidos estão incluídos dentro do escopo fornecido nesse relatório descritivo. As composições de liberação tópica de interesse incluem formulações líquidas, por exemplo, loções (líquidos que contêm material insolúvel na forma de uma suspensão ou

emulsão, destinadas à aplicação externa, incluindo loções em spray) e soluções aquosas, formulações semissólidas, por exemplo, géis (colóides nos quais a fase dispersa foi combinada com o meio de dispersão para produzir um material semissólido como, por exemplo, uma geléia), cremes (sólidos macios ou líquidos espessos) e pomadas (preparações oleosas, suaves), e formulações sólidas, por exemplo, emplastros tópicos. Dessa forma, componentes do veículo de liberação de interesse incluem, sem limitação: emulsões do tipo óleo-em-água (O/W) e água-em-óleo (W/O), preparações leitosas, loções, cremes, pomadas, géis, soro, pós, máscaras, pacotes, sprays, aerossóis, bastões e emplastros.

[000162] As formas sólidas de Composto 1 fornecidas nesse relatório descritivo também podem ser administradas por um dispositivo transdérmico. Consequentemente, a administração transdérmica pode ser obtida usando um emplastro do tipo reservatório ou membrana, ou de uma matriz adesiva ou outra variedade de matriz. As composições de liberação de interesse incluem formulações líquidas, por exemplo, loções (líquidos que contêm material insolúvel na forma de uma suspensão ou emulsão, destinados à aplicação externa, incluindo loções em spray) e soluções aquosas, formulações semissólidas, por exemplo, géis (colóides nos quais a fase dispersa foi combinada com o meio de dispersão para produzir um material semissólido, por exemplo, uma geléia), cremes (sólidos macios ou líquidos espessos) e pomadas (preparações oleosas, suaves), e formulações sólidas, por exemplo, emplastros tópicos. Dessa forma, os componentes do veículo de liberação de interesse incluem, sem limitação: emulsões do tipo óleo-em-água (O/W) e água-em-óleo (W/O), preparações leitosas,

loções, cremes, pomadas, géis, soro, pós, máscaras, pacotes, sprays, aerossóis, bastões e emplastros. Para um emplastro transdérmico, a camada de agente ativo inclui um ou mais agentes ativos, um dos quais é o Composto I. Em certas modalidades, a matriz é uma matriz adesiva. A matriz pode incluir materiais poliméricos. Polímeros adequados para a matriz adesiva incluem, sem limitação: poliuretanos, acrilatos, copolímeros em bloco sintéticos, silicones e semelhantes. Por exemplo, a matriz adesiva pode incluir, sem limitação, um polímero de acrilato, polisiloxanos, poli-isobutileno (PIB), poli-isopreno, polibutadieno, polímeros em bloco estirênicos, combinações destes e semelhantes. Exemplos adicionais de adesivos são descritos em Satas, "Acrylic Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology", 2<sup>a</sup> Edição, páginas 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nova York (1989), cuja revelação é incorporada nesse relatório descriptivo por referência.

[000163] Em certas modalidades, a camada de agente ativo inclui um intensificador de permeação. O intensificador de permeação pode incluir, sem limitação, os seguintes: álcoois alifáticos como, por exemplo, sem limitação, álcoois superiores saturados ou insaturados que possuem 12 a 22 átomos de carbono, por exemplo, álcool oleílico e álcool laurílico; ácidos graxos como, por exemplo, sem limitação, ácido linólico, ácido oléico, ácido linolênico, ácido esteárico, ácido isoesteárico e ácido palmítico; ésteres de ácido graxo como, por exemplo, sem limitação, miristato de isopropila, adipato de diisopropila e palmitato de isopropila; álcool aminas como, por exemplo, sem limitação, trietanolamina, cloridrato de trietanolamina, e

diisopropanolamina; éteres alquílicos de álcool poli-ídrico como, por exemplo, sem limitação, éteres alquílicos de álcoois poli-ídricos, por exemplo, glicerol, etileno glicol, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, diglicerol, poliglicerol, dietileno glicol, polietileno glicol, dipropileno glicol, polipropileno glicol, sorbitano, sorbitol, isosorbida, metil glicosídeo, oligossacarídeos e oligossacarídeos redutores, nos quais o número de átomos de carbono da porção de grupo alquil os éteres alquílicos de álcool poli-ídrico é preferivelmente 6 a 20; éteres alquílicos de polioxietileno como, por exemplo, sem limitação, éteres alquílicos de polioxietileno nos quais o número de átomos de carbono da porção de grupo alquil é 6 a 20, e o número de unidades repetitivas (por exemplo -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) da cadeia de polioxietileno é 1 a 9 como, por exemplo, sem limitação, éter laurílico de polioxietileno, éter cetílico de polioxietileno, éter estearílico de polioxietileno e éter oleílico de polioxietileno; glicerídeos (ou seja, ésteres de ácido graxo de glicerol) como, por exemplo, sem limitação, ésteres de glicerol de ácidos graxos que possuem 6 a 18 átomos de carbono, diglicerídeos, triglycerídeos ou combinações destes. Em algumas modalidades, a matriz de polímero inclui uma polivinilpirrolidona. A composição pode ainda incluir um ou mais enchimentos ou um ou mais antioxidantes. Em algumas modalidades, as formulações transdérmicas descritas podem ter uma estrutura multicamadas. Por exemplo, a formulação transdérmica pode ter uma matriz adesiva e um reforço.

[000164] Os componentes descritos acima para composições administráveis oralmente, injetáveis ou administráveis

topicamente são meramente representativos. Outros materiais, bem como técnicas de processamento e semelhantes, são apresentados na Parte 8 de "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17<sup>a</sup> Edição, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que é incorporado nesse relatório descritivo por referência.

[000165] A forma sólida de Composto 1 da presente invenção também pode ser administrada em formas de liberação sustentada ou por sistemas de liberação de fármacos de liberação sustentada. Uma descrição de materiais de liberação sustentada representativos pode ser encontrada em "Remington's Pharmaceutical Sciences".

#### Métodos de uso

[000166] São fornecidos nesse relatório descritivo métodos de tratamento de um distúrbio, por exemplo, um distúrbio relacionado ao SNC, em um indivíduo necessitado, que compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz do composto de Fórmula (I), por exemplo, Composto 1 como uma forma sólida descrita nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste. Em certas modalidades, o distúrbio é um distúrbio relacionado ao SNC selecionado do grupo que consiste em um transtorno do sono, um transtorno do humor, um transtorno do espectro da esquizofrenia, um distúrbio convulsivo, um distúrbio da memória e/ou cognição, um distúrbio do movimento, um transtorno da personalidade, transtorno do espectro do autismo, dor, lesão cerebral traumática, uma doença vascular, um distúrbio de uso abusivo de substâncias e/ou síndrome de abstinência e zumbido. Em algumas modalidades, o distúrbio é um distúrbio comórbido

(por exemplo, depressão comórbida com um transtorno da personalidade ou um transtorno do sono comórbido com um transtorno da personalidade). Em algumas modalidades, o distúrbio é um distúrbio neurológico como descrito nesse relatório descritivo. Em algumas modalidades, o distúrbio é um distúrbio neurológico como descrito nesse relatório descritivo. Em algumas modalidades, o distúrbio é um distúrbio psiquiátrico como descrito nesse relatório descritivo. Em algumas modalidades, o distúrbio é um distúrbio convulsivo como descrito nesse relatório descritivo. Em algumas modalidades, o distúrbio é um distúrbio neuroinflamatório como descrito nesse relatório descritivo. Em algumas modalidades, o distúrbio é glaucoma ou um distúrbio metabólico como descrito nesse relatório descritivo. Em algumas modalidades, o distúrbio é um distúrbio de déficit sensorial como descrito nesse relatório descritivo. Também são fornecidos nesse relatório descritivo métodos de utilização do Composto 1, por exemplo, Composto 1 como uma forma sólida descrita nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmacêutica deste, como um neuroprotetor. Também são fornecidos nesse relatório descritivo métodos de utilização do Composto 1, por exemplo, Composto 1 como uma forma sólida descrita nesse relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmacêutica deste, como um analgésico ou outro agente para controle da dor.

#### Distúrbios neurológicos

[000167] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente

aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um distúrbio descrito nesse relatório descritivo como, por exemplo, um distúrbio neurológico. Distúrbios neurológicos exemplares incluem, sem limitação, distúrbios neurodegenerativos, distúrbios do neurodesenvolvimento, distúrbios e disfunção neuroendócrina, distúrbios do movimento e transtornos do sono, como descritos nesse relatório descritivo.

#### **Distúrbios neurodegenerativos**

[000168] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um distúrbio neurodegenerativo.

[000169] O termo "doença neurodegenerativa" inclui doenças e distúrbios que estão associados à perda progressiva da estrutura ou função de neurônios, ou à morte de neurônios. Doenças e distúrbios neurodegenerativos incluem, sem limitação, doença de Alzheimer (incluindo os sintomas associados de déficit cognitivo leve, moderado ou severo); esclerose lateral amiotrófica (ALS); lesões anóxicas e isquêmicas; esquecimento benigno; edema cerebral; ataxia cerebelar incluindo síndrome de neuroacantocitose de McLeod (MLS); lesão craniana fechada; coma; lesões contusas (por exemplo, lesão da medula espinhal e lesão craniana); demências, incluindo demência por multinfarto e demência senil; distúrbios da consciência; síndrome de Down; síndrome do X frágil; síndrome de Gilles de la Tourette; trauma

craniano; déficit e perda de audição; doença de Huntington; síndrome de Lennox; retardo mental; dano neuronal, incluindo dano ocular, retinopatia ou degeneração macular do olho; lesão neurotóxica após acidente vascular encefálico, acidente vascular encefálico tromboembólico, acidente vascular encefálico hemorrágico, isquemia cerebral, vasospasmo cerebral, hipoglicemias, amnésia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal e parada cardíaca; doença de Parkinson; acidente vascular encefálico; zumbido; esclerose tubular e neurodegeneração induzida por infecção viral (por exemplo, causada por síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) e encefalopatias). Doenças neurodegenerativas também incluem, sem limitação, lesão neurotóxica após acidente vascular encefálico, acidente vascular encefálico tromboembólico, acidente vascular encefálico hemorrágico, isquemia cerebral, vasospasmo cerebral, hipoglicemias, amnésia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal e parada cardíaca. Métodos de tratamento ou prevenção de uma doença neurodegenerativa também incluem tratamento ou prevenção de perda de função neuronal característica de distúrbio neurodegenerativo.

### **Distúrbios do neurodesenvolvimento**

[000170] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um distúrbio descrito nesse relatório descritivo como, por exemplo, um distúrbio do neurodesenvolvimento. Em algumas modalidades, o distúrbio do neurodesenvolvimento é transtorno do espectro do autismo. Em algumas modalidades, o distúrbio do

neurodesenvolvimento é síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

### **Distúrbios neuroendócrinos**

[000171] São fornecidos nesse relatório descritivo métodos que podem ser usados para o tratamento de distúrbios e disfunção neuroendócrina. Como usado nesse relatório descritivo, os termos "distúrbio neuroendócrino" ou "disfunção neuroendócrina" se referem a várias condições causadas por desequilíbrios na produção de hormônios no corpo diretamente relacionados ao cérebro. Distúrbios neuroendócrinos envolvem interações entre o sistema nervoso e o sistema endócrino. Como o hipotálamo e a glândula pituitária são duas áreas do cérebro que regulam a produção de hormônios, o dano ao hipotálamo ou à glândula pituitária, por exemplo, por lesão cerebral traumática, pode impactar a produção de hormônios e de outras funções neuroendócrinas do cérebro. Em algumas modalidades, o distúrbio ou disfunção neuroendócrino está associado a um distúrbio ou condição da saúde das mulheres (por exemplo, um distúrbio ou condição da saúde das mulheres descrita nesse relatório descritivo). Em algumas modalidades, o distúrbio ou disfunção neuroendócrino está associado a um distúrbio ou condição da saúde das mulheres é síndrome de ovário policístico.

[000172] Os sintomas de distúrbio neuroendócrino incluem, sem limitação, sintomas comportamentais, emocionais e relacionados ao sono, sintomas relacionados à função reprodutiva e sintomas somáticos; incluindo, sem limitação, fadiga, memória ruim, ansiedade, depressão, ganho ou perda de peso, labilidade emocional, ausência de concentração, dificuldades de atenção, perda de libido, infertilidade, amenorréia, perda de massa muscular, gordura corporal

abdominal aumentada, hipotensão arterial, frequência cardíaca reduzida, perda de cabelo, anemia, constipação, intolerância ao frio e pele seca.

### **Distúrbios do movimento**

[000173] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um distúrbio do movimento. Em algumas modalidades, o distúrbio do movimento é tremor essencial, síndrome da pessoa rígida, espasticidade, ataxia de Freidrich, ataxia cerebelar, distonia, síndrome de Tourette, síndromes de tremor ou ataxia associadas ao X Frágil, parkinsonismo induzido por fármacos ou induzido por medicação (por exemplo, acatisia aguda induzida por neuroléptico, distonia aguda, Parkinsonismo ou discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna ou tremor postural induzido por medicação), epilepsia, ataxia, ataxia cerebelar incluindo síndrome de neuroacantocitose de McLeod (MLS), discinesia induzida por levodopa, distúrbios do movimento, incluindo acinesias e síndromes acinéticas (rígidas) (incluindo calcificação de gânglios basais, degeneração corticobasal, atrofia de múltiplos sistemas, complexo de demência Parkinsonismo-ALS, doença de Parkinson, parkinsonismo pós-encefálico e paralisia supranuclear progressiva); espasmos musculares e distúrbios associados com espasticidade ou fraqueza muscular, incluindo coréia (por exemplo, coréia hereditária benigna, coréia induzida por fármacos, hemibalismo, doença de Huntington, neuroacantocitose, coréia de Sydenham e coréia sintomática),

discinesia (incluindo tiques como, por exemplo, tiques complexos, tiques simples e tiques sintomáticos), mioclonia (incluindo mioclonia generalizado e cicloclono focal), tremor (por exemplo, tremor de repouso, tremor postural e tremor intencional) ou distonia (incluindo distonia axial, câimbra distônica do escritor, distonia hemiplégica, distonia paroxísmica e distonia focal, por exemplo, blefarospasmo, distonia oromandibular e disfonia espasmódica e torcicolo).

[000174] Como usado nesse relatório descritivo, o termo "distúrbios do movimento" se refere a diversas doenças e distúrbios que estão associados com distúrbios do movimento hiperkinéticos e anormalidades relacionadas no controle muscular. Distúrbios do movimento exemplares incluem, sem limitação, doença de Parkinson e parkinsonismo (definido particularmente por bradicinesia), distonia, coréia e doença de Huntington, ataxia, tremor (por exemplo, tremor essencial), mioclonia e sobressalto, tiques e síndrome de Tourette, síndrome das pernas inquietas, síndrome da pessoa rígida e distúrbios da marcha. Distúrbios do movimento exemplares incluem, sem limitação, doença de Parkinson e parkinsonismo (definido particularmente por bradicinesia), distonia, coréia e doença de Huntington, ataxia, tremor (por exemplo, tremor essencial), mioclonia e sobressalto, tiques e síndrome de Tourette, síndrome das pernas inquietas, síndrome da pessoa rígida e distúrbios da marcha.

#### *Tremor*

[000175] Os métodos descritos nesse relatório descritivo podem ser usados para tratar tremor, por exemplo, o composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição

farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado para tratar tremor cerebelar ou tremor intencional, tremor distônico, tremor essencial, tremor ortostático, tremor parkinsoniano, tremor fisiológico, tremor psicogênico ou tremor rubral. Tremor inclui distúrbios hereditários, degenerativos e idiopáticos como, por exemplo, doença de Wilson, doença de Parkinson e tremor essencial, respectivamente; doenças metabólicas (por exemplo, doença da tireóide-paratireóide, do fígado e hipoglicemia); neuropatias periféricas (associadas à síndrome de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Roussy-Levy, diabetes mellitus, síndrome de dor regional complexa); toxinas (nicotina, mercúrio, chumbo, CO, manganês, arsênico, tolueno); induzido por fármacos (narcolépticos, tricíclicos, lítio, cocaína, álcool, adrenalina, broncodilatadores, teofilina, cafeína, esteróides, valproato, amiodarona, hormônios da tireóide, vincristina); e distúrbios psicogênicos. O tremor clínico pode ser classificado em tremor fisiológico, tremor fisiológico aumentado, síndromes de tremor essencial (incluindo tremor essencial clássico, tremor ortostático primário, e tremor tarefa- e posição-específico), tremor distônico, tremor parkinsoniano, tremor cerebelar, tremor de Holmes (ou seja, tremor rubral), tremor palatal, tremor neuropático, tremor tóxico ou induzido por fármacos, e tremor psicogênico.

[000176] O **tremor** é uma contração e um relaxamento musculares involuntários, às vezes rítmicos, que podem envolver oscilações ou agitação de uma ou mais partes do corpo (por exemplo, mãos, braços, olhos, face, cabeça, cordas vocais, tronco, pernas).

[000177] O **tremor cerebelar** ou **tremor intencional** é um tremor amplo, lento, das extremidades que ocorre após um movimento intencional. O tremor cerebelar é causado por lesões ou dano ao cerebelo que resultam de, por exemplo, tumor, acidente vascular encefálico, doença (por exemplo, esclerose múltipla, um distúrbio degenerativo hereditário).

[000178] O **tremor distônico** ocorre em indivíduos que sofrem de distonia, um distúrbio do movimento no qual contrações musculares involuntárias sustentadas causam torção e movimentos repetitivos e posturas ou posições anormais e/ou dolorosas. O tremor distônico pode afetar qualquer músculo no corpo. O tremor distônico ocorre irregularmente e frequentemente pode ser aliviado por repouso completo.

[000179] O **tremor essencial** ou tremor benigno essencial é o tipo mais comum de tremor. O tremor essencial pode ser leve e não progressivo em alguns pacientes, e pode ser lentamente progressivo, começando em um lado do corpo, mas afetar ambos os lados em até 3 anos. As mãos são mais frequentemente afetadas, mas a cabeça, voz, língua, pernas e tronco também podem estar envolvidos. A frequência do tremor pode diminuir à medida que a pessoa envelhece, mas a gravidade pode aumentar. Emoções exaltadas, estresse, febre, exaustão física ou glicemias baixa podem desencadear tremores e/aumentar sua gravidade. Os sintomas geralmente evoluem ao longo do tempo e podem ser visíveis e persistentes após o surgimento.

[000180] O **tremor ortostático** é caracterizado por contrações musculares rápidas rítmicas (por exemplo, maiores do que 12 Hz) que ocorrem nas pernas e tronco imediatamente

após o paciente ficar de pé. São sentidas câimbras nas coxas e pernas e o paciente pode se agitar descontroladamente quando solicitado a ficar de pé subitamente. O tremor ortostático pode ocorrer em pacientes com tremor essencial.

[000181] O **tremor parkinsoniano** é causado por danos às estruturas dentro do cérebro que controlam os movimentos. O tremor parkinsoniano é frequentemente um precursor da doença de Parkinson e é tipicamente observado como uma ação "pill-rolling" das mãos que pode afetar o queixo, lábios, pernas e o tronco. O surgimento do tremor parkinsoniano tipicamente começa após 60 anos de idade. Os movimentos começam em um membro ou em um lado do corpo e podem progredir para incluir o outro lado.

[000182] O **tremor fisiológico** pode ocorrer em indivíduos normais e não tem significância clínica. Ele pode ser observado em todos os grupos musculares voluntários. O tremor fisiológico pode ser causado por certos fármacos, abstinência de álcool ou condições médicas que incluem uma tireóide hiperativa e hipoglicemias. O tremor classicamente possui uma frequência de cerca de 10 Hz.

[000183] O **tremor psicogênico** ou tremor histérico pode ocorrer em repouso ou durante movimentos posturais ou cinéticos. O paciente com tremor psicogênico pode ter um distúrbio de conversão ou outra doença psiquiátrica.

[000184] O **tremor rubro** é caracterizado por um tremor grossoiro lento que pode estar presente em repouso, na postura e com intenção. O tremor está associado a condições que afetam o núcleo vermelho no mesencéfalo, em acidentes vasculares encefálicos não usuais.

[000185] A **doença de Parkinson** afeta células nervosas no

cérebro que produzem dopamina. Os sintomas incluem rigidez muscular, tremores e alterações na fala e marcha. O **parkinsonismo** é caracterizado por tremor, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. O parkinsonismo compartilha sintomas encontrados na doença de Parkinson, mas é um complexo de sintomas ao invés de uma doença neurodegenerativa progressiva.

[000186] A **distoria** é um distúrbio do movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes que causam movimentos ou posturas anormais, frequentemente repetitivas. Os movimentos distônicos podem ser padronizados, contorcionais, e podem ser trêmulos. A distonia é frequentemente iniciada ou piorada por ação voluntária e está associado com ativação muscular excessiva.

[000187] A **coréia** é um distúrbio neurológico caracterizado por movimentos involuntários estranhos que tipicamente afetam os ombros, quadris e face.

[000188] A **doença de Huntington** é uma doença hereditária que faz com que as células nervosas no cérebro se dissipem. Os sintomas incluem movimentos não controlados, descoordenação e problemas de equilíbrio. A doença de Huntington pode dificultar a marcha, fala e deglutição.

[000189] **Ataxia** se refere à perda do controle total de movimentos corporais, e pode afetar os dedos das mãos, mãos, braços, pernas, corpo, a fala e os movimentos oculares.

[000190] O **mioclonia e sobressalto** são uma resposta a um estímulo súbito e inesperado, que pode ser acústico, tátil, visual ou vestibular.

[000191] Os **tiques** são um movimento involuntário que normalmente surge subitamente, breve, repetitivo, mas não

rítmico, que tipicamente imita o comportamento normal e que frequentemente começa em um fundo de atividade normal. Os tiques podem ser classificados como motores ou vocais, com os tiques motores associados aos movimentos, e os tiques vocais associados ao som. Os tiques podem ser caracterizados como simples ou complexos. Por exemplo, os tiques motores simples envolvem apenas poucos músculos restritos a uma parte do corpo específica.

[000192] A **síndrome de Tourette** é um distúrbio neuropsiquiátrico hereditário com surgimento na infância, caracterizado por múltiplos tiques motores e pelo menos um toque vocal.

[000193] A **síndrome das pernas inquietas** é um distúrbio neurológico sensório-motor caracterizado por uma urgência incontrolável de mover as pernas quando em repouso.

[000194] A **síndrome da pessoa rígida** é um distúrbio do movimento progressivo caracterizado por espasmos dolorosos e rigidez involuntários dos músculos, que normalmente envolvem a região lombar e as pernas. Tipicamente resulta na marcha das pernas rígidas com hiperlordose lombar exagerada. Tipicamente são observadas anormalidades características nos registros de EMG com atividade contínua da unidade motora dos músculos para-espinhais axiais. Variantes incluem a "síndrome do membro rígido" que produz rigidez focal que tipicamente afeta as pernas distais e pés.

[000195] Os distúrbios da marcha se referem a uma anormalidade na forma ou estilo de caminhar, que resulta de alterações neuromusculares, artríticas ou de outras alterações do corpo. A marcha é classificada de acordo com o sistema responsável pela locomoção anormal, e incluem

marcha hemiplégica, marcha diplégica, marcha neuropática, marcha miopática, marcha parkinsoniana, marcha coreiforme, marcha atáxica e marcha sensorial.

### **Distúrbios do sono**

[000196] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um transtorno do sono. Em algumas modalidades, o transtorno do sono é comórbido com outro distúrbio (por exemplo, um transtorno do sono comórbido com um transtorno da personalidade).

### Distúrbios psiquiátrico

[000197] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um distúrbio descrito nesse relatório descritivo como, por exemplo, um distúrbio psiquiátrico. Distúrbios psiquiátricos exemplares incluem, sem limitação, transtornos do humor, distúrbios de ansiedade, distúrbios psicóticos e distúrbios de controle de impulsos, como descritos nesse relatório descritivo.

### **Distúrbios do humor**

[000198] Também são fornecidos nesse relatório descritivo métodos para o tratamento de um transtorno do humor, por exemplo, depressão clínica, depressão pós-natal ou depressão pós-parto, depressão perinatal, depressão atípica, depressão melancólica, depressão maior psicótica, depressão catatônica, transtorno afetivo sazonal, distimia,

depressão dupla, transtorno depressivo da personalidade, depressão breve recorrente, transtorno depressivo menor, transtorno bipolar ou transtorno depressivo maníaco, depressão causada por condições médicas crônicas, depressão comórbida, depressão resistente ao tratamento, depressão refratária, suicidalidade, ideação suicida ou comportamento suicida. Em algumas modalidades, o método descrito nesse relatório descritivo fornece efeito terapêutico a um indivíduo que sofre de depressão (por exemplo, depressão moderada ou severa). Em algumas modalidades, o transtorno do humor está associado com uma doença ou distúrbio descrito nesse relatório descritivo (por exemplo, doenças e distúrbios neuroendócrinos, doenças e distúrbios neurodegenerativos (por exemplo, epilepsia), distúrbios do movimento, tremor (por exemplo, doença de Parkinson), distúrbios ou condições da saúde das mulheres).

[000199] A depressão clínica também é conhecida como depressão maior, transtorno depressivo maior (MDD), depressão severa, depressão unipolar, transtorno unipolar e depressão recorrente, e se refere a um distúrbio mental caracterizado por humor baixo difuso e persistente que é acompanhado por baixa auto-estima e perda de interesse ou prazer em atividades normalmente agradáveis. Algumas pessoas com depressão clínica possuem problemas de sono, perdem peso e geralmente se sentem agitadas e irritáveis. A depressão clínica afeta como o indivíduo se sente, pensa e se comporta e pode levar a diversos problemas emocionais e físicos. Indivíduos com depressão clínica podem ter problemas em fazer as atividades do dia-a-dia e ela faz com que o indivíduo sinta como se não valesse a pena viver.

[000200] A depressão periparto se refere à depressão na gravidez. Os sintomas incluem irritabilidade, choro, sensação de inquietude, problemas de sono, exaustão extrema (emocional e/ou física), alterações no apetite, dificuldade de concentração, ansiedade e/ou preocupação aumentada, sensação de desconexão com o bebê e/ou feto, e perda de interesse em atividades anteriormente agradáveis.

[000201] A depressão pós-natal (PND) também é denominada depressão pós-parto (PPD), e se refere a um tipo de depressão clínica que afeta mulheres após o parto. Os sintomas podem incluir tristeza, fadiga, alterações no sono e hábitos alimentares, desejo sexual reduzido, crises de choro, ansiedade e irritabilidade. Em algumas modalidades, a PND é uma depressão resistente ao tratamento (por exemplo, uma depressão resistente ao tratamento, como descrito nesse relatório descritivo). Em algumas modalidades, a PND é depressão refratária (por exemplo, uma depressão refratária, como descrito nesse relatório descritivo).

[000202] Em algumas modalidades, uma mulher que possui PND também apresenta depressão, ou um sintoma de depressão, durante a gravidez. Essa depressão é denominada nesse relatório descritivo como depressão perinatal. Em uma modalidade, uma mulher que apresenta depressão perinatal possui um risco aumentado para apresentar PND.

[000203] A depressão atípica (AD) é caracterizada por reatividade do humor (por exemplo, anedonia paradoxal) e positividade, ganho de peso significante ou apetite aumentado. Pacientes que sofrem de AD também podem ter sono excessivo ou sonolência (hipersônia), uma sensação de peso nos membros, e alteração social significante como

consequência de hipersensibilidade à rejeição interpessoal percebida.

[000204] A depressão melancólica é caracterizada por perda do prazer (anedonia) na maioria ou em todas as atividades, incapacidade de reagir a estímulos agradáveis, humor deprimido mais pronunciado do que aquele de dor ou perda, perda de peso excessiva ou culpa excessiva.

[000205] Depressão psicótica maior (PMD) ou depressão psicótica se refere a um episódio depressivo maior, em particular de natureza melancólica, em que o indivíduo apresenta sintomas psicóticos como, por exemplo, delírios e alucinações.

[000206] Depressão catatônica se refere à depressão maior que envolve distúrbios de comportamento motor e outros sintomas. Um indivíduo pode ficar mudo e sob torpor, e fica imóvel ou exibe movimentos sem sentido ou bizarros.

[000207] Transtorno afetivo sazonal (SAD) se refere a um tipo de depressão sazonal em que um indivíduo possui padrões sazonais de episódios depressivos que começam no outono ou inverno.

[000208] Distimia se refere a uma condição relacionada à depressão unipolar, em que os mesmos problemas físicos e cognitivos são evidentes. Eles não são tão severos e tendem a durar mais tempo (por exemplo, pelo menos 2 anos).

[000209] Depressão dupla se refere a um humor bem deprimido (distimia) que dura por pelo menos 2 anos e é pontuado por períodos de depressão maior.

[000210] Transtorno de personalidade depressiva (DPD) se refere a um transtorno da personalidade com características depressivas.

[000211] Depressão breve recorrente (RBD) se refere a uma condição na qual indivíduos possuem episódios depressivos aproximadamente uma vez por mês, cada episódio durando 2 semanas ou menos e tipicamente menos do que 2-3 dias.

[000212] Transtorno depressivo menor ou depressão menor se refere a uma depressão na qual pelo menos 2 sintomas estão presentes por 2 semanas.

[000213] Depressão causada por condições médicas crônicas se refere à depressão causada por condições médicas crônicas como, por exemplo, câncer ou dor crônica, quimioterapia, estresse crônico.

[000214] Depressão resistente ao tratamento se refere a uma condição na qual os indivíduos foram tratados para depressão, mas os sintomas não melhoram. Por exemplo, antidepressivos ou aconselhamento psicológico (psicoterapia) não melhoram os sintomas de depressão para indivíduos com depressão resistente ao tratamento. Em alguns casos, indivíduos com depressão resistente ao tratamento melhoram os sintomas, mas eles retornam. A depressão refratária ocorre em pacientes que sofrem de depressão que são resistentes aos tratamentos farmacológicos padronizados, incluindo antidepressivos tricíclicos, MAOIs, SSRIIs, e inibidores duplos e triplos da captação e/ou fármacos ansiolíticos, bem como tratamentos não farmacológicos (por exemplo, psicoterapia, terapia eletroconvulsiva, estimulação do nervo vago e/ou estimulação magnética transcraniana).

[000215] Depressão pós-cirúrgica se refere aos sentimentos de depressão que surgem após um procedimento cirúrgico (por exemplo, como resultado de ter que se confrontar com sua própria mortalidade). Por exemplo, os

indivíduos podem sentir tristeza ou humor vazio persistentemente, uma perda de prazer ou interesse em hobbies e atividades normalmente prazerosas, ou uma sensação persistente de inutilidade ou desesperança.

[000216] Transtorno do humor associado a condições ou distúrbios da saúde das mulheres se refere aos transtornos do humor (por exemplo, depressão) associados a (por exemplo, que resultam de) uma condição ou distúrbio da saúde das mulheres (por exemplo, como descrito nesse relatório descritivo).

[000217] Suicidalidade, ideação suicida ou comportamento suicida se refere à tendência de um indivíduo a cometer suicídio. A ideação suicida se refere aos pensamentos sobre ou à preocupação incomum com suicídio. A gama de ideação suicida varia amplamente de, por exemplo, pensamentos transitórios até pensamentos abrangentes, planejamento detalhado, encenação, tentativas incompletas. Os sintomas incluem falar sobre suicídio, obter meios para cometer suicídio, retirada do contato social, se preocupar com a morte, se sentir preso ou sem esperanças sobre uma situação, uso crescente de álcool ou fármacos, fazer coisas arriscadas ou autodestrutivas, se despedir das pessoas como se não fossevê-las novamente.

[000218] Depressão ou transtornos da personalidade também podem ser comórbidos com outro distúrbio. Por exemplo, depressão pode ser comórbida com um transtorno da personalidade. Em outro exemplo, um transtorno da personalidade pode ser comórbido com um transtorno do sono.

[000219] Os sintomas de depressão incluem sentimentos ansiosos ou de tristeza persistentes, sensações de

impotência, desesperança, pessimismo, inutilidade, baixa energia, inquietação, dificuldade no sono, insônia, irritabilidade, fadiga, ataques motores, perda de interesse em atividades ou hobbies agradáveis, perda de concentração, perda de energia, baixa auto-estima, ausência de pensamentos ou planos positivos, sono excessivo, comer em excesso, perda de apetite, insônia, automutilação, pensamentos de suicídio e tentativas de suicídio. A presença, gravidade, frequência e duração dos sintomas podem variar caso a caso. Os sintomas de depressão, e o alívio dos mesmos, podem ser verificados por um médico ou psicólogo (por exemplo, por um exame do estado mental).

#### Transtornos de ansiedade

[000220] São fornecidos nesse relatório descritivo métodos para o tratamento de transtornos de ansiedade (por exemplo, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia, transtorno de estresse pós-traumático). Transtorno de ansiedade é um termo amplo que cobre diversas formas diferentes de medo e ansiedade anormais e patológicos. Os critérios diagnósticos psiquiátricos atuais reconhecem uma ampla variedade de distúrbios de ansiedade.

[000221] O distúrbio de ansiedade generalizada é um distúrbio crônico comum caracterizado por ansiedade de longa duração que não é concentrada em qualquer objeto ou situação. Aqueles que sofrem de ansiedade generalizada apresentam medo e preocupação persistentes inespecíficos e ficam altamente preocupados com as questões do dia-a-dia. O transtorno de ansiedade generalizada é o transtorno de ansiedade mais comum que afeta adultos mais velhos.

[000222] No transtorno do pânico, uma pessoa sofre de ataques breves de terror e apreensão intensos, frequentemente marcados por tremores, agitação, confusão, vertigem, náusea, dificuldade de respirar. Esses ataques de pânico, definidos pela APA como medo ou desconforto que surgem abruptamente e alcançam um pico em menos de dez minutos, podem durar por várias horas e podem ser desencadeados por estresse, medo ou até mesmo exercícios, embora a causa específica nem sempre seja aparente. Além de ataques de pânico recorrentes inesperados, um diagnóstico de transtorno do pânico também exige que os referidos ataques possuam consequências crônicas: preocupação em relação às implicações potenciais dos ataques, o medo persistente de ataques futuros, ou alterações significantes no comportamento relacionadas aos ataques. Consequentemente, aqueles que sofrem de transtorno do pânico apresentam sintomas até mesmo fora de episódios de pânico específicos. Frequentemente, alterações normais na frequência cardíaca são percebidas por um paciente com pânico, fazendo com que pensem que há algo errado no coração ou que estão prestes a ter outro ataque de pânico. Em alguns casos, uma consciência exaltada (hipervigilância) do funcionamento do corpo ocorre durante os ataques de pânico, em que qualquer alteração fisiológica percebida é interpretada como uma possível enfermidade potencialmente fatal (ou seja, hipocondria extrema).

[000223] O transtorno obsessivo-compulsivo é um tipo de transtorno de ansiedade caracterizado primariamente por obsessões repetitivas (pensamentos ou imagens agonizantes, persistentes e intrusivos) e compulsões (urgência em

realizar atos ou rituais específicos). O padrão de pensamento do OCD pode estar ligado a superstições enquanto desenvolve uma crença em um relacionamento causativo que, na realidade, não existe. Frequentemente o processo é inteiramente ilógico; por exemplo, a compulsão de caminhar em certo padrão pode ser empregada para aliviar a obsessão de perigo iminente. E, em muitos casos, a compulsão é inteiramente inexplicável, simplesmente uma urgência em completar um ritual desencadeado por nervosismo. Em uma minoria de casos, os que sofrem de OCD podem apresentar apenas obsessões, sem compulsões perceptíveis; um número bem menor de pacientes apresenta apenas compulsões.

[000224] A única categoria maior de transtornos de ansiedade é aquela da fobia, que inclui todos os casos nos quais o medo e a ansiedade são desencadeados por um estímulo ou uma situação específica. Os pacientes tipicamente antecipam consequências terríveis decorrentes do encontro com o objeto de seu medo, que pode ser qualquer coisa desde um animal até a localização de um fluido corporal.

[000225] O transtorno do estresse pós-traumático ou PTSD é um transtorno de ansiedade que resulta de uma experiência traumática. O estresse pós-traumático pode resultar de uma situação extrema, por exemplo, combate, estupro, situações de refém ou até mesmo um acidente sério. Ele também pode resultar de exposição de longo prazo (crônica) a um estressor severo, por exemplo, soldados que toleram batalhas individuais, mas não conseguem lidar com combate contínuo. Os sintomas comuns incluem flashbacks, comportamentos evasivos e depressão.

### **Distúrbios psicóticos**

[000226] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um distúrbio psicótico. Em algumas modalidades, o distúrbio de controle de impulsos é esquizofrenia ou transtorno bipolar. Em algumas modalidades, o distúrbio psicótico é esquizofrenia. Em algumas modalidades, o distúrbio psicótico é transtorno bipolar.

[000227] O transtorno bipolar ou transtorno maníaco-depressivo causa mudanças extremas do humor que incluem altos (mania ou hipomania) e baixos (depressão) emocionais.

#### **Distúrbios de controle de impulsos**

[000228] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um distúrbio de controle de impulsos. Em algumas modalidades, o distúrbio de controle de impulsos é anorexia nervosa ou abstinência de álcool. Em algumas modalidades, o distúrbio de controle de impulsos é anorexia nervosa. Em algumas modalidades, o distúrbio de controle de impulsos é anorexia nervosa.

#### Distúrbios convulsivos

[000229] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um distúrbio

convulsivo. Em algumas modalidades, o distúrbio convulsivo é epilepsia. Em algumas modalidades, o distúrbio convulsivo é estado epilético, por exemplo, estado epilético convulsivo, por exemplo, estado epilético inicial, estado de mal epiléptico estabelecido, estado de mal epiléptico refratário, estado de mal epiléptico super-refratário. Em algumas modalidades, o distúrbio convulsivo é uma convulsão focal com início motor (automatismos, atônica, clônica, espasmos epiléticos, hiperkinética, mioclônica e tônica) ou não motor (autonômica, suspensão comportamental, cognitiva, emocional e sensorial), uma convulsão generalizada com início motor (tônica-clônica, clônica, mioclônica, mioclônica-tônica-clônica, mioclônica-atônica, atônica, espasmos epiléticos) ou não motor (ausência), uma convulsão com início desconhecido motor (tônica-clônica, espasmos epiléticos) ou não motor (suspeção comportamental), uma convulsão associada com síndromes clínicas, por exemplo, síndrome de Dravet, síndrome de Rett, síndrome de Lennox-Gastaut, esclerose tuberosa, síndrome de Angelman, epilepsia catamenial. Em algumas modalidades, o distúrbio convulsivo é uma convulsão que é causada por transtorno esquizoafetivo ou por fármacos usados para tratar esquizofrenia.

### **Epilepsia**

[000230] A epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado por convulsões repetidas ao longo do tempo. Os tipos de epilepsia podem incluir, sem limitação, epilepsia generalizada, por exemplo, epilepsia de ausência da infância, epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia com convulsões do tipo grande mal ao acordar, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial, por exemplo,

epilepsia do lobo temporal, epilepsia do lobo frontal, epilepsia focal benigna da infância.

#### **Estado de mal epiléptico (SE)**

[000231] O estado de mal epiléptico (SE) pode incluir, por exemplo, estado de mal epiléptico convulsivo, por exemplo, estado de mal epiléptico inicial, estado de mal epiléptico estabelecido, estado de mal epiléptico refratário, estado de mal epiléptico super-refratário; estado de mal epiléptico não convulsivo, por exemplo, estado de mal epiléptico generalizado, estado de mal epiléptico complexo parcial; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; e descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. O estado de mal epiléptico convulsivo é caracterizado pela presença de convulsões de estado de mal epiléptico convulsivo, e pode incluir estado de mal epiléptico inicial, estado de mal epiléptico estabelecido, estado de mal epiléptico refratário, estado de mal epiléptico inicial super-refratário. O estado de mal epiléptico inicial é tratado com uma terapia de primeira linha. O estado de mal epiléptico estabelecido é caracterizado por convulsões de estado de mal epiléptico que persistem apesar do tratamento com uma terapia de primeira linha, e uma terapia de segunda linha é administrada. O estado de mal epiléptico refratário é caracterizado por convulsões de estado de mal epiléptico que persistem apesar do tratamento com uma terapia de primeira linha e uma de segunda linha, e um anestésico geral é geralmente administrado. O estado de mal epiléptico super-refratário é caracterizado por convulsões de estado de mal epiléptico que persistem apesar do tratamento com uma terapia de primeira linha, uma terapia de segunda linha e um

anestésico geral por 24 horas ou mais.

[000232] O estado de mal epiléptico não convulsivo pode incluir, por exemplo, estado de mal epiléptico não convulsivo focal, por exemplo, estado de mal epiléptico não convulsivo parcial complexo, estado de mal epiléptico não convulsivo parcial simples, estado de mal epiléptico não convulsivo sutil; estado de mal epiléptico não convulsivo generalizado, por exemplo, estado de mal epiléptico não convulsivo de ausência de surgimento tardio, estado de mal epiléptico não convulsivo de ausência atípico ou estado de mal epiléptico não convulsivo de ausência típico.

#### *Convulsão*

[000233] Uma convulsão consiste nos achados físicos ou alterações no comportamento que ocorrem após um episódio de atividade elétrica anormal no cérebro. O termo "convulsão" é frequentemente usado de forma intercambiável com "crises". Convulsões são quando o corpo de uma pessoa se agita rapidamente e descontroladamente. Durante as convulsões, os músculos da pessoa se contraem e relaxam repetidamente.

[000234] Com base no tipo de comportamento e atividade cerebral, as convulsões são divididas em duas categorias amplas: generalizadas e parciais (também denominadas locais ou focais). A classificação do tipo de convulsão ajuda os médicos a diagnosticar se um paciente possui ou não epilepsia.

[000235] Convulsões generalizadas são produzidas por impulsos elétricos por todo o cérebro, enquanto as convulsões parciais são produzidas (pelo menos inicialmente) por impulsos elétricos em uma parte relativamente pequena do cérebro. A parte do cérebro que gera as convulsões é algumas

vezes denominada o foco.

[000236] Há seis tipos de convulsões generalizadas. A mais comum e dramática e, portanto, a mais bem conhecida, é a convulsão generalizada, também denominada convulsão do tipo grande mal. Nesse tipo de convulsão, o paciente perde consciência e normalmente desfalece. A perda de consciência é seguida por enrijecimento do corpo generalizado (denominada a fase "tônica" da convulsão) por 30 a 60 segundos, e depois por espasmos violentos (a fase "clônica") por 30 a 60 segundos, após a qual o paciente passa para um sono profundo (a fase "pós-crise" ou pós-convulsão). Durantes as convulsões do tipo grande mal, podem ocorrer lesões e acidentes, por exemplo, mordedura da língua e incontinência urinária.

[000237] Convulsões de ausência causam uma perda de consciência curta (apenas poucos segundos) com poucos ou nenhum sintoma. O paciente, mais frequentemente uma criança, tipicamente interrompe uma atividade e adquire um olhar perdido. Essas convulsões começam e terminam abruptamente e podem ocorrer várias vezes ao dia. Os pacientes normalmente não têm consciência que estão tendo uma convulsão, exceto que podem ter consciência de "perda do tempo".

[000238] Convulsões mioclônicas consistem em espasmos esporádicos, normalmente em ambos os lados do corpo. Os pacientes algumas vezes descrevem os espasmos como choques elétricos breves. Quando violentas, essas convulsões podem resultar na queda ou arremesso involuntário de objetos.

[000239] As convulsões clônicas são espasmos rítmicos repetitivos, que envolvem ambos os lados do corpo ao mesmo tempo.

[000240] As convulsões tônicas são caracterizadas por enrijecimento dos músculos.

[000241] As convulsões atônicas consistem em uma perda súbita e geral de tônus muscular, particularmente nos braços e pernas, o que frequentemente resulta em uma queda.

[000242] As convulsões descritas nesse relatório descritivo podem incluir convulsões epilépticas; convulsões repetitivas agudas; convulsões em salvas; convulsões contínuas; convulsões não remitentes; convulsões prolongadas; convulsões recorrentes; convulsões de estado de mal epiléptico, por exemplo, convulsões de estado epiléptico convulsivo refratário, convulsões de estado epiléptico não convulsivo; convulsões refratárias; convulsões mioclônicas; convulsões tônicas; convulsões tônico-clônicas; convulsões parciais simples; convulsões parciais complexas; convulsões secundariamente generalizadas; convulsões de ausência atípica; convulsões de ausência; convulsões atônicas; convulsões rolândicas benignas; convulsões febris; convulsões emocionais; convulsões focais; convulsões gelásticas; convulsões de surgimento generalizado; espasmos infantis; convulsões Jacksonianas; convulsões de mioclonia bilateral maciça; convulsões multifocais; convulsões de surgimento neonatal; convulsões noturnas; convulsões do lobo occipital; convulsões pós-traumáticas; convulsões sutis; convulsões de Sylvan; convulsões de reflexo visual; ou convulsões de retirada. Em algumas modalidades, a convulsão é uma convulsão generalizada associada à síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, complexo da esclerose tuberosa, síndrome de Rett ou Epilepsia Pediátrica Feminina PCDH19.

Distúrbios neuroinflamatórios

[000243] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um distúrbio descrito nesse relatório descritivo como, por exemplo, um distúrbio neuroinflamatório. Em algumas modalidades, o distúrbio neuroinflamatório é esclerose múltipla ou um distúrbio neuropsiquiátrico pediátrico autoimune associado com a infecção estreptocócica (PANDAS).

#### Analgesia/controle da dor

[000244] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo como um analgésico ou outro agente para controle da dor. Em algumas modalidades, uma forma sólida de Composto 1, ou uma composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usada como um analgésico ou outro agente para controle da dor para tratar dor inflamatória, dor neuropática, fibromialgia ou neuropatia periférica.

#### Distúrbios de déficit sensorial

[000245] O composto de Fórmula (I), por exemplo, uma forma sólida de Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente aceitável deste, pode ser usado em um método descrito nesse relatório descritivo, por exemplo no tratamento de um distúrbio descrito nesse relatório descritivo como, por exemplo, um distúrbio de déficit sensorial. Em algumas modalidades, o distúrbio de déficit sensorial é zumbido ou sinestesia. Em

algumas modalidades, o distúrbio de déficit sensorial é déficit e/ou perda auditiva.

### **EXEMPLOS**

[000246] A fim de que a invenção descrita nesse relatório descritivo possa ser mais totalmente compreendida, são apresentados os exemplos seguintes. Os exemplos descritos nesse pedido são oferecidos para ilustrar as formas sólidas cristalinas fornecidas nesse relatório descritivo, e não devem ser considerados de forma alguma como limitantes de seu escopo.

#### **Exemplo 1. Preparação da Forma sólida A.**

[000247] A Forma A foi preparada por agitação de Composto 1 bruto como uma lama em acetato de etila abaixo de 10°C e depois filtração e secagem sob vácuo. Ela também foi formada por dissolução de Composto 1 bruto em diclorometano e depois reconcentração da solução duas vezes com acetato de etila sob vácuo até a secura.

#### **Exemplo 2. Vários métodos úmidos de cristalização para obter outras formas sólidas da presente invenção.**

[000248] Para encontrar novas formas cristalinas, métodos de cristalização diferentes foram avaliados usando a Forma A como o material de partida. Além da Forma A, treze formas cristalinas (B, C, D, E, F, H, I, J, K, L, M, N e O) foram identificadas com esses métodos.

#### *Evaporação lenta*

[000249] Experimentos de cristalização por evaporação lenta foram realizados através de 8 sistemas solventes diferentes. Em cada experimento, aproximadamente 10 mg da Forma A foram dissolvidos em 0,4 a 1,0 mL de solvente em um frasco de vidro de 1,5 mL. Os frascos de vidro foram selados

usando Parafilm® perfurado com 3 a 5 orifícios para permitir a evaporação de solvente.

*Conversão de lama*

[000250] Em cada experimento, aproximadamente 10 a 20 mg da Forma A foram suspensos em 0,5 mL de um solvente ou mistura de solventes. Após agitação em temperatura ambiente ou 50°C por 48 horas, os sólidos foram isolados por centrifugação para análise (amostra úmida). Se as suspensões se tornassem uma solução transparente, as soluções transparentes eram mantidas em condições ambientais para evaporação lenta.

*Adição de antissolvente*

[000251] Em cada experimento, aproximadamente 10 mg da Forma A foram dissolvidos em 0,1 a 1 mL de cada solvente para obter uma solução transparente. O antissolvente foi adicionado em incrementos de 50 µL até que precipitação fosse observada, ou o volume total de antissolvente alcançasse 20 vezes aquele do volume de solvente. O precipitado foi então isolado por centrifugação para análise (amostra úmida). Quando eram observadas soluções transparentes, experimentos de evaporação lenta foram realizados.

*Resfriamento lento*

[000252] Em cada experimento, aproximadamente 10 mg da Forma A foram suspensos em 0,8 a 1,0 mL de cada mistura de solventes a 50°C. As suspensões resultantes foram imediatamente filtradas com um filtro de 0,2 µm, e os filtrados foram coletados e resfriados de 50°C até 5°C em uma taxa de 0,1°C/min. Os precipitados foram então isolados por centrifugação a 10.000 rpm (166,67 Hz) por 3 a 5 minutos para análise (amostra úmida).

*Difusão de vapor de solução*

[000253] Em cada experimento, aproximadamente 10 mg da Forma A foram dissolvidos em um solvente apropriado para obter uma solução transparente em um frasco de vidro de 3 mL. O frasco foi então colocado em um frasco de vidro de 20 mL contendo 3 mL do antissolvente e selado. O sistema foi mantido em temperatura ambiente por 7 dias, permitindo tempo suficiente para precipitação de sólido. Os sólidos foram isolados por centrifugação a 10.000 rpm (166,67 Hz) por 3 a 5 minutos e analisados (amostra úmida). Quando nenhuma precipitação era observada, as amostras foram mantidas em condições ambientes para evaporação lenta.

*Difusão de vapor sólido*

[000254] Em cada experimento, aproximadamente 10 mg da Forma A foram colocados em um frasco de vidro de 3 mL, que foi então selado em um frasco de vidro de 20 mL contendo 3 mL do solvente específico. O sistema foi mantido em temperatura ambiente por 7 dias, permitindo tempo suficiente para que o vapor orgânico interagisse com os sólidos. Os sólidos foram então analisados (amostra úmida).

*Evaporação rápida*

[000255] Em cada experimento, aproximadamente 10 mg da Forma A foram dissolvidos em 0,5 a 1,0 mL de cada solvente em um frasco de vidro de 1,5 mL. As soluções visualmente transparentes foram mantidas em condições ambientes para evaporação rápida destampadas. Os sólidos obtidos por meio de evaporação foram então analisados (amostra seca).

*Adição reversa de antissolvente*

[000256] Em cada experimento, aproximadamente 20 mg da Forma A foram dissolvidos em 0,2 a 0,6 mL de cada solvente

para obter uma solução transparente. A solução foi adicionada a um frasco de vidro contendo 2,0 mL de cada antissolvente em condições de temperatura ambiente. O precipitado formado foi centrifugado a 10.000 rpm (166,67 Hz) por 3 a 5 minutos para análise (amostra úmida). Quando nenhuma precipitação era observada, foram feitos experimentos de evaporação lenta para as soluções restantes.

*Experimentos de atividade em água*

[000257] Experimentos de atividade em água, que variam de 0 a 1 atividade em água ( $a_w$ ) em intervalos de 0,2, foram realizados com H<sub>2</sub>O e acetonitrila. Cerca de 10 mg da Forma A foram pesados em frascos de 1,5 mL e 0,5 mL da mistura de solventes foi adicionado. A suspensão foi agitada em uma taxa de 1.000 rpm (16,67 Hz) em temperatura ambiente. O solvente residual foi removido da amostra por centrifugação (10.000 rpm (166,67 Hz) por 3 min).

**Exemplo 3. Preparação da Forma sólida B.**

[000258] A Forma B foi preparada por meio de técnicas de cristalização de evaporação lenta, conversão de lama em um sistema solvente de diclorometano (DCM) / *n*-heptano, adição de antissolvente, difusão de vapor sólido e resfriamento lento em diversos sistemas solventes. Isomorfos da Forma B caracterizados na presente invenção foram obtidos pela técnica de conversão de lama em diclorometano (DCM) / *n*-heptano e uma técnica de adição de antissolvente em tetrahidrofurano (THF) / *n*-heptano ou clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>) / éter metil terc-butílico (MBTE).

**Exemplo 4. Preparação da Forma sólida C.**

[000259] A Forma C foi preparada a partir da Forma A por meio de uma técnica de cristalização de conversão de lama em

álcool isopropílico (IPA) e acetato de isopropila (IPAc) a 50°C.

**Exemplo 5. Preparação da Forma sólida D.**

[000260] A Forma D foi preparada a partir da Forma A por meio de uma técnica de cristalização de adição de antissolvente em tetrahidrofuran (THF)/água ( $H_2O$ ) em condições de temperatura ambiente (RT).

**Exemplo 6. Preparação da Forma sólida E.**

[000261] A Forma E foi preparada a partir da Forma A por meio de uma técnica de cristalização de adição de antissolvente em 1,4-dioxano/*n*-heptano em condições de temperatura ambiente (RT).

**Exemplo 7. Preparação da Forma sólida F.**

[000262] A Forma F foi preparada a partir da Forma A por meio de uma técnica de cristalização por adição reversa de antissolvente em 1,4-dioxano/*n*-heptano em condições de temperatura ambiente (RT).

**Exemplo 8. Preparação da Forma sólida H.**

[000263] A Forma H foi preparada por meio de uma técnica de cristalização por difusão de vapor em solução em *n*-heptano em condições de temperatura ambiente (RT).

**Exemplo 9. Preparação da Forma sólida I.**

[000264] A Forma I foi preparada por meio de uma técnica de cristalização por resfriamento lento em metanol (MeOH) em condições de temperatura ambiente (RT).

**Exemplo 10. Preparação da Forma sólida J.**

[000265] A Forma J foi preparada por meio de uma técnica de cristalização por difusão de vapor sólido em MeOH em condições de temperatura ambiente (RT).

**Exemplo 11. Preparação da Forma sólida K.**

[000266] A Forma K foi preparada por aquecimento de Formas A, B, C, E ou F até temperaturas elevadas. A amostra de Forma K analisada foi preparada por aquecimento de Forma F até 100 °C.

**Exemplo 12. Preparação da Forma sólida L.**

[000267] A Forma L foi preparada por armazenamento da Forma B em um frasco selado em condições ambientais por um mês.

**Exemplo 13. Preparação da Forma sólida M.**

[000268] A Forma M foi preparada por armazenamento da Forma B em um frasco selado em condições ambientais por um mês.

**Exemplo 14. Preparação da Forma sólida N.**

[000269] A Forma N foi preparada por uma técnica de cristalização por adição reversa de antissolvente em 1,4-dioxano/n-heptano quando tentando replicar a formação da Forma F.

**Exemplo 15. Preparação da Forma sólida O.**

[000270] A Forma O foi preparada por uma técnica de cristalização de atividade em água em H<sub>2</sub>O/acetonitrila (ACN) (0,041:0,959 v/v; a<sub>w</sub>=0,6). Acetonitrila tem um papel essencial na formação da Forma O, e esse solvente pode ser necessário para produzir essa forma.

**Exemplo 16. Caracterização das Formas sólidas A-O por XRPD.**

[000271] Um difratômetro de pó de raios-X PANalytical Empyrean com uma estação de auto-amostrador de 12 poços foi usado para análise ao longo desse estudo. Os parâmetros de XRPD usados estão listados na Tabela 8. A calibração da resolução do instrumento foi realizada a cada 6 meses, e as

medidas de sensibilizada foram realizadas após a estação de amostra ser trocada. Uma amostra de pó compactado de silício (Si) foi usada como o padrão de referência.

**Tabela 8. Parâmetros para XRPD**

<b>Parâmetros para Modo de reflexão</b>	
Comprimento de onda de Raios-X	Cu, $\kappa\alpha$ , $\kappa\alpha_1$ ( $\text{\AA}$ ): 1,540598,
	$\kappa\alpha_2$ ( $\text{\AA}$ ): 1,544426
	proporção de intensidade $\kappa\alpha_2/\kappa\alpha_1$ : 0,50
Configuração do tubo de Raios-X	45 kV, 40 mA
Fenda de divergência	Automática
Modo de varredura	Contínua
Amplitude de varredura (graus 2 $\theta$ )	3º até 40º
Tamanho de etapa (graus 2 $\theta$ )	0,017º
Velocidade de varredura (graus/min)	aproximadamente 10

[000272] Forma A: Forma A foi observada como sendo cristalina por XRPD, como mostrado na FIG. **1A**.

[000273] Forma B: O padrão de XRPD na FIG. **2A** mostra que a Forma B-1 é cristalina. Os padrões de XRPD na FIG. **2B** mostram que as Formas B-1, B-2 e B-3 são cristalinas.

[000274] Forma C: O padrão de XRPD na FIG. **3A** mostra que a Forma C é cristalina.

[000275] Forma D: Como mostrado no padrão de XRPD obtido fornecido na FIG. **4A**, a Forma D é cristalina. A análise por XRPD também indicou que a Forma D foi transformada na Forma A após secagem em condições ambientais, como ilustrado na

**FIG. 4B.**

[000276] Forma E: Com base no padrão de XRPD obtido da amostra úmida na FIG. **5A**, a Forma E foi observada como sendo cristalina. Após secagem em condições de temperatura ambiente, Forma E se transformou em uma mistura das Formas A e C que exibiam baixa cristalinidade.

[000277] Forma F: O padrão de XRPD obtido da amostra seca sob vácuo na FIG. **6A** mostra que a Forma F é cristalina.

[000278] Forma H: O padrão de XRPD obtido da amostra úmida na FIG. **7A** mostra que a Forma H é cristalina. A análise por XRPD indica que a Forma H se transforma na Forma A após secagem em condições ambientais por 3 dias, como ilustrado na FIG. **7B**.

[000279] Forma I: O padrão de XRPD obtido da amostra úmida na FIG. **8A** mostra que a Forma I é cristalina. A análise por XRPD indica que a Forma I se transforma na Forma A após secagem em condições ambientais por 3 dias, como ilustrado na FIG. **8B**.

[000280] Forma J: O padrão de XRPD obtido da amostra úmida na FIG. **9A** mostra que a Forma J é cristalina. A análise por XRPD indica que a Forma J se transforma na Forma A após secagem em condições ambientais por 3 dias, como ilustrado na FIG. **9B**.

[000281] Forma K: O padrão de XRPD obtido na FIG. **10A** mostra que a Forma K é cristalina.

[000282] Forma L: O padrão de XRPD obtido na FIG. **11A** mostra que a Forma L é cristalina. Após 3 dias em condições ambientais, Forma L se transforma em uma mistura das Formas B e M, como mostrado no padrão de XRPD apresentado na FIG. **11B**.

[000283] Forma M: O padrão de XRPD obtido na FIG. **12** mostra que a Forma M possui baixa cristalinidade.

[000284] Forma N: O padrão de XRPD da amostra seca em condições ambientes na FIG. **13A** mostra que a Forma N é cristalina. O padrão de XRPD na FIG. **13B** mostra que, de um dia para o outro, sob condições ambientes, a Forma N se transforma na Forma A.

[000285] Forma O: O padrão de XRPD obtido na FIG. **14A** mostra que a Forma O é cristalina.

**Exemplo 17. Métodos de produção de cristais únicos da Forma A e da Forma C.**

[000286] Forma A: Cristais únicos adequados para determinação da estrutura foram obtidos por meio de resfriamento lento em álcool isopropílico de 50°C até 5°C.

[000287] Forma C: Cristais únicos adequados para determinação da estrutura foram obtidos por meio de resfriamento lento em uma taxa de 0,01°C/min em co-solventes de acetato de isopropila/acetona (6:1, v/v) com sementes da Forma C, de 25°C até 5°C.

**Exemplo 18. Dados de difração de raios-X de cristal único da Forma A e da Forma C.**

[000288] Os dados de intensidade de raios-X de cristais tipo prismas da Forma A (Tabela 9) e Forma C (Tabela 10) foram coletados a 290(2) K usando um difratômetro Bruker D8 Venture (radiação Mo K $\alpha$ ,  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). As estruturas cristais das Formas A e C foram solucionadas a partir dos dados obtidos.

**Tabela 9. Dados cristais e refinamento estrutural para um cristal único da Forma A:**

Fórmula empírica	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
------------------	---

<b>Peso da fórmula</b>	409,56
<b>Temperatura</b>	100(2) K
<b>Comprimento de onda</b>	0,71073 Å
<b>Sistema cristal, grupo espacial</b>	Monoclínico $P2_1$
<b>Dimensões da célula unitária</b>	$a = 9,379(3)$ Å $b = 9,922(3)$ Å $c = 12,092(4)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101,606(9)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
<b>Volume</b>	1102,2(6) Å <sup>3</sup>
<b>Z, Densidade calculada</b>	2, 1,234 mg/m <sup>3</sup>
<b>Coeficiente de absorção</b>	0,079 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	444
<b>Tamanho do cristal</b>	0,30 x 0,20 x 0,10 mm <sup>3</sup>
<b>Faixa teta para coleta de dados</b>	2,22 - 27,56°
<b>Índices limitantes</b>	$-12 \leq h \leq 12$ $-12 \leq k \leq 12$ $-15 \leq l \leq 15$
<b>Reflexões coletadas / únicas</b>	23466 / 5060 [R(int) = 0,0670]
<b>Integralidade</b>	99,9%
<b>Método de refinamento</b>	Quadrados mínimos de matriz total em $F^2$
<b>Dados/restricções/parâmetros</b>	5060/1/274
<b>Bondade de ajuste em <math>F^2</math></b>	1,071
<b>Índices R finais [<math>I &gt; 2 \sigma</math>]</b>	$R_1 = 0,0425$

(I)]	wR <sub>2</sub> = 0,0989
Maior diferença de pico e orifício	0,309 e -0,368 e Å <sup>-3</sup>
Parâmetro da estrutura absoluta	1,5(11)

Tabela 10. Dados cristais e refinamento estrutural para um cristal único da Forma C:

Fórmula empírica	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Peso da fórmula	409,56
Temperatura	290 (2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristal, grupo espacial	Ortorrômico P <sub>2</sub> 12 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Dimensões da célula unitária	$a = 9,6642(8)$ Å $b = 9,8676(8)$ Å $c = 23,9408(19)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	2283,1(3) Å <sup>3</sup>
Z, Densidade calculada	4, 1,192 mg/m <sup>3</sup>
Coeficiente de absorção	0,076 mm <sup>-1</sup>
F(000)	888
Tamanho do cristal	0,28 x 0,05 x 0,03 mm <sup>3</sup>
Faixa teta para coleta de dados	2,71 - 27,61°
Índices limitantes	$-12 \leq h \leq 12$ $-12 \leq k \leq 12$ $-31 \leq l \leq 31$

<b>Reflexões coletadas / únicas</b>	33905 / 5265 [R(int) = 0,0823]
<b>Integralidade</b>	99,3 %
<b>Método de refinamento</b>	Quadrados mínimos de matriz total em $F^2$
<b>Dados / restrições / parâmetros</b>	5265/7/272
<b>Bondade de ajuste em <math>F^2</math></b>	1,042
<b>Índices R finais [<math>I &gt; 2 \sigma</math> (I)]</b>	$R_1 = 0,0647$ $wR_2 = 0,1128$
<b>Maior diferença de pico e orifício</b>	0,248 e -0,335 e $\text{\AA}^{-3}$
<b>Parâmetro da estrutura absoluta</b>	0,0(19)

**Exemplo 19.** Células unitárias das estruturas de cristal único da Forma A e da Forma C.

[000289] A célula unitária da Forma A ao longo do eixo b é retratada na FIG. 1B. A célula unitária da Forma C ao longo do eixo b é retratada na FIG. 3B.

**Exemplo 20.** Caracterização de Formas sólidas A-O por métodos instrumentais temperatura-dependentes (TGA, DSC e VT-XRPD).

[000290] Os dados da análise termogravimétrica (TGA) foram coletados usando um TGA TA Q500/Q5000 de TA Instruments, e calorimetria de varredura diferencial (DSC) foi realizada usando um DSC TA Q200/Q2000 de TA Instruments. Os parâmetros do instrumento usados são fornecidos na Tabela 11.

**Tabela 11.** Parâmetros para o teste de TGA e DSC.

Parâmetros	TGA	DSC
Método	Rampa	Rampa
Bandeja da amostra	Platina, aberta	Alumínio, crimpada
Temperatura	RT até 350°C	RT até 300°C
Taxa de aquecimento	10°C/min	10°C/min
Gás de purga	N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>

[000291] Para complementar os estudos temperatura-dependentes e confirmar um estado de solvatação das formas sólidas, RMN da solução foi coletada em um espectrômetro RMN Bruker 400 MHz usando sulfóxido de dimetila deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) como o solvente.

[000292] Forma A: TGA e DSC foram realizadas e os detalhes fornecidos na FIG. 1C. A análise termogravimétrica da Forma A resultou em uma perda de 1,0% de peso até 200°C. Um endotermo observado na curva de DSC a 157,2°C (temperatura de início), que representa a transformação da Forma A na Forma K, foi seguido por um pico de fusão agudo para a Forma K a 203,8°C (temperatura de início). A verificação da transformação na Forma K foi realizada por VT-XRPD, como mostrado na FIG. 1D.

[000293] Forma B-1: TGA e DSC foram realizadas, e suas respectivas curvas são fornecidas na FIG. 2C. A curva de TGA mostra uma perda de peso em 2 estágios, com uma perda de 5,7% de solvente residual até 76°C, seguida por uma perda de 8,5% (dessolvatação) até 200°C. A curva de DSC exibe 2 picos endotérmicos em 87,2°C e 211,7°C (temperaturas de início), que correspondem à perda de solvente (transformação na Forma K) e ao ponto de fusão da Forma K, respectivamente. A análise por XPRD indica que a Forma B-1 se transforma na Forma K mediante aquecimento até 100°C, como mostrado na FIG. 2D.

Com base nos dados de  $^1\text{H}$ -RMN mostrados na FIG. **2G**, a Forma B é um solvato de *n*-heptano com uma proporção molar de 1:0,4 de Composto 1: *n*-heptano (aproximadamente 8,9% de *n*-heptano por peso), que está bem em concordância com o resultado de TGA. DCM residual com uma proporção molar de 1:0,06 de Composto 1:DCM (1,2% por peso) também foi observado nos dados de  $^1\text{H}$ -RMN.

[000294] Forma B-2: A TGA desse isomorfo é mostrada na FIG. **2E**, juntamente com as curvas de TGA dos outros dois isomorfos. A curva de DSC desse isomorfo, que está retratada na FIG. **2F**, juntamente com uma superposição dos outros dois isomorfos, exibe dois endotermos, um em uma  $T_{\text{onset}}$  de 85,4°C e um em uma  $T_{\text{onset}}$  de 212,2°C. O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN na FIG. **2H** mostrou que a Forma B é um solvato de *n*-heptano em uma proporção molar de 1:0,3 de Composto 1: *n*-heptano, sem THF observado.

[000295] Forma B-3: A TGA desse isomorfo é mostrada na FIG. **2E** juntamente com as curvas de TGA dos outros dois isomorfos. A curva de DSC desse isomorfo, que está retratada na FIG. **2F**, juntamente com uma superposição dos outros dois isomorfos, exibe dois endotermos, um em uma  $T_{\text{onset}}$  de 69,2°C e um em uma  $T_{\text{onset}}$  de 211,6°C. O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN na FIG. **2I** mostrou que a Forma B é um solvato de clorofórmio em uma proporção molar de 1:0,5 de Composto 1:clorofórmio, com éter metil terc-butílico residual detectado.

[000296] Forma C: TGA e DSC foram realizadas, e suas respectivas curvas são fornecidas na FIG. **3C**. A curva de TGA mostra que uma perda de peso de 4,3% ocorre abaixo de 50°C, indicando solvente mantido livremente ou solvente adventício, possivelmente presente em consequência de

secagem insuficiente. A curva de DSC exibe 2 picos endotérmicos em 183,8°C e 211,0°C (temperaturas de início). Investigação adicional do endotermo em 183,8°C foi realizada por aquecimento de Forma C até 185°C, o que resultou em uma transformação de forma na Forma K, como mostrado na FIG. **3D**. A análise por VT-XRPD foi realizada na Forma C, com e sem fluxo de nitrogênio ( $N_2$ ), para investigar possível reidratação pelo ar. Como mostrado na FIG. **3E**, nenhuma diferença foi observada com e sem  $N_2$ , indicando que a Forma C é um anidrato.

[000297] Forma F: TGA e DSC foram realizadas, e suas respectivas curvas são fornecidas na FIG. **6B**. Acurva de TGA mostra uma perda de peso total de 19,7% até 200°C. A curva de DSC exibe 2 picos endotérmicos em 63,1°C e 210,7°C (temperaturas de inicio), que correspondem à perda de solvente (transformação na Forma K) e ao ponto de fusão da Forma K, respectivamente. Isso é ainda mais evidenciado pela transformação da Forma F na Forma K após aquecimento até 100°C, como mostrado na FIG. **6C**. Com base no espetro de  $^1H$ -RMN mostrado na FIG. **6D**, a Forma F é um solvato de 1,4-dioxano com uma proporção molar de 1:0,9 (16,2% de 1,4-dioxano por peso), que está bem em concordância com o resultado de TGA. *n*-Heptano residual em uma proporção molar de 1:0,03 (0,7% de *n*-heptano por peso) também é observado nos dados de  $^1H$ -RMN.

[000298] Forma K: TGA e DSC foram realizadas, e suas respectivas curvas são fornecidas na FIG. **11B**. A curva de TGA mostra uma perda de peso de 1,6% até 200°C, e a curva de DSC exibe um pico endotérmico em 211,6°C (temperatura de inicio), que corresponde ao endotermo de fusão da Forma K.

Com base no baixo teor de voláteis, a Forma K é um não material solvatado.

[000299] Forma L: A curva de DSC da Forma L, mostrada na FIG. 12C, exibe 2 picos endotérmicos em 81,7°C e 210,6°C (temperaturas de início). O primeiro pico endotérmico é atribuído à possível perda de solvente ou transformação de forma. O segundo pico endotérmico na curva de DSC combina com o endotermo de fusão da Forma K.

[000300] Forma N: A curva de TGA na FIG. **14C** mostra uma perda de peso em 2 etapas de 2,5% até 60°C, seguida por 7,1% até 200°C. A curva de DSC exibe 2 picos endotérmicos em 75,4°C e 210,4°C (temperaturas de início), atribuídos à perda de solvente (com base em  $^1\text{H}$ -RMN) e ao ponto de fusão da Forma K, respectivamente. Com base no resultado de  $^1\text{H}$ -RMN na FIG. **14D**, Forma N é um solvato de 1,4-dioxano com uma proporção molar de 1:0,3 de Composto 1:1,4-dioxano (6,1% de 1,4-dioxano por peso), o que está em concordância com a perda de peso da segunda etapa na análise por TGA.

[000301] Forma O: Uma perda de peso em 2 etapas de 5,3% até 55,1°C, seguida por 5,9% até 200°C, é observada na curva de TGA apresentada na FIG. **15B**. A curva de DSC exibe 3 picos endotérmicos em 65,0°C, 168,5°C e 210,8°C (temperaturas de início), que correspondem à perda de solvente para criar a Forma C, transformação da Forma C na Forma K e o ponto de fusão da Forma K, respectivamente. A fim de investigar os endotermos observados na análise por DSC, a Forma O foi aquecida até 120°C, resultando em uma alteração para Forma C, como mostrado na FIG. **15C**. O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN revelou uma proporção molar de 1:0,2 para a Forma O: ACN (1,9% por peso) após aquecimento até 50°C a fim de remover solvente

residual, como ilustrado na FIG. 15D.

**Exemplo 21. Higroscopicidade das Formas A, C e K, como medida por DVS.**

[000302] A sorção dinâmica de vapor (DVS) foi medida por meio de um sistema SMS ("Surface Measurement Systems") DVS Intrinsic. A umidade relativa a 25°C foi calibrada contra o ponto de deliquescência de LiCl, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e KCl. Os parâmetros do instrumento para o sistema de DVS usados ao longo desse estudo estão listados na Tabela 12.

**Tabela 13. Parâmetros para o teste de DVS.**

<b>Parâmetros</b>	<b>DVS</b>
<b>Temperatura</b>	25°C
<b>Tamanho da amostra</b>	10 ~ 20 mg
<b>Gás e taxa de fluxo</b>	N <sub>2</sub> , 200 mL/min
<b>dm/dt</b>	0,002%/min
<b>Duração de estabilidade</b>	10 min
<b>mín. dm/dt</b>	
<b>Tempo de equilíbrio</b>	180 min
<b>máx.</b>	
<b>Faixa de RH</b>	0% de RH até 95% de RH
	10% de RH de 0% de RH até 90% de
<b>Tamanho da etapa</b>	RH
<b>(sorção)</b>	5% de RH de 90% de RH até 95% de RH
	10% de RH de 90% de RH até 0% de
<b>Tamanho da etapa</b>	RH
<b>(dessorção)</b>	5% de RH de 95% de RH até 90% de RH

[000303] A higroscopicidade da Forma A, Forma C e Forma K foram investigadas a 25°C usando DVS. Os padrões de XRPD

de cada amostra antes e depois de DVS foram comparados a fim de investigar qualquer alteração de forma potencial.

[000304] O gráfico do isoterma de DVS da Forma A mostrado na FIG. **1E** exibe 0,06% por peso de captação de água em 80% de RH e menos do que 0,12% por peso captação de água em 95% de RH, revelando que a Forma A é não higroscópica. O padrão de XRPD na FIG. **1F** indica que não há alteração de forma antes e depois de DVS para a Forma A.

[000305] Similarmente, o gráfico do isoterma de DVS da Forma C mostrado na FIG. **3F** exibe 0,12% por peso captação de água em 80% de RH e menos do que 0,30% por peso captação de água em 95% de RH, indicando que a Forma C é não higroscópica. O padrão de XRPD na FIG. **3G** mostra que não há alteração de forma antes e depois de DVS para a Forma C.

[000306] O gráfico do isoterma de DVS da Forma K mostrado na FIG. **11C** exibe 0,18% por peso captação de água em 80% de RH e menos do que 0,35% por peso captação de água em 95% de RH, revelando que a Forma K é não higroscópica. O padrão de XRPD na FIG. **11D** mostra que não há alteração de forma antes e depois de DVS para a Forma K.

**Exemplo 22. Interconversão das Formas A, C e K por meio de conversão de lama.**

[000307] Em uma modalidade, a interconversão entre as Formas A, C e K pode ser estudada em uma série de experimentos de conversão de lama realizados em acetato de etila, n-butanol e éter metil terc-butílico (MBTE) tanto em temperatura ambiente (RT) quanto a 50°C. O Composto 1 pode exibir solubilidade moderada, e pode gerar formas solvatadas durante esses experimentos de avaliação. Os resultados dos experimentos de conversão de lama estão resumidos na Tabela

14. A temperatura de transição entre as Formas A e C foi estimada como sendo aproximadamente 17°C, e a temperatura de transição entre as Formas K e C foi acima de 100°C.

**Tabela 14. Resumo dos experimentos de conversão de lama.**

Solvente	Condição	Forma inicial	Forma final
Acetato de etila	RT	Formas A e K (com sementes da Forma C)	Forma C
	50°C	Formas A e K	Forma C
<i>n</i> -Butanol	RT	Formas A, C e K	Forma C
	50°C	Formas A, C e K	Forma C
MBTE	RT	Formas A, C e K	Forma C
	50°C	Formas A, C e K	Forma C

**Exemplo 23. Conversão da Forma A em Forma C com cristais de semente de Forma C.**

[000308] Aproximadamente 200 g/L-225 g/L de Composto 1 solubilizado (originalmente Forma A) em acetato de etila foram aquecidos até uma temperatura de 65°C na presença de 0,2 %-1,0% de cristais de semente da Forma C por 1-3 horas. A batelada pode então ser lentamente resfriada até uma temperatura entre 25°C-30°C por no mínimo 3 horas para obter a Forma C. Os cristais de semente da Forma C podem ser obtidos com o uso do procedimento descrito no Exemplo 4.

[000309] XRPD foi realizada usando um Rigaku MiniFlex 600 (radiação Cu K $\alpha$  em tubo de voltagem de 40 kV e corrente do tubo de 15 mA) com uma faixa de varredura de 2° até 40° para 20, um tamanho de etapa de 0,01° e uma velocidade de varredura de 1° ou 2° por minuto. XRPD foi usada para monitorar a conversão de 225 g/L de Forma A em Forma C em acetato de etila a 65°C usando 1,0% de cristais de semente da Forma C com tempo, como indicado na FIG. 15.

**Exemplo 24. Preparação e caracterização da Forma P.**

[000310] Durantes as medições de solubilidade, um padrão de XRPD foi detectado em (a) lamas da Forma A em EtOAc a 5°C (após 1 h) e 20°C (após 2 dias), (b) lamas da Forma C em EtOAc a 5°C (após 1 h) e 20°C (após 7 dias). Não houve combinação direta do padrão de XRPD dessa forma sólida com outras formas cristais de Composto 1. Os resultados indicam que essa forma sólida de Composto 1 em EtOAc, denominada Forma P, é mais estável do que ambas as Formas, A e C, em EtOAc, pelo menos a ≤ 20°C.

[000311] A torta úmida da Forma P (aproximadamente 5 min ao ar) foi seca de duas formas: (a) sob ar em temperatura ambiente de um dia para o outro, e (b) sob vácuo a 40°C por 3 horas. Ambas as tortas secas foram analisadas por XRPD, <sup>1</sup>H-RMN e TGA. Os dados de XRPD são apresentados na FIG. 16. Os dados de RMN são apresentados na FIG. 17A FIG. 17B. os dados de TGA são apresentados na FIG. 18A e na FIG. 18B. A torta seca ao ar gerou um padrão de XRPD em conformidade com a Forma P, cerca de 1% perda de peso por TGA até cerca de 50°C, e picos de EtOAc por <sup>1</sup>H-RMN. Isso indica que a Forma P é um solvato de EtOAc de Composto 1. A amostra de Forma P pós-secagem no forno, por outro lado, gerou um padrão de XRPD em conformidade com a Forma A, ausência de perda de peso ≤ 100°C por TGA, e nenhum pico de EtOAc por <sup>1</sup>H-RMN. Portanto, os dados sugerem que a Forma P é um solvato da Forma A e se converte na Forma A mediante secagem.

**Exemplo 25. Solubilidade e estabilidade relativa das Formas A, C e P.**

[000312] Os perfis de solubilidade das Formas A, C e P através de uma faixa de temperaturas pode dar uma indicação

da estabilidade relativa de formas diferentes dentro de faixas de temperaturas diferentes. Dados em equilíbrio suficientes da solubilidade foram coletados experimentalmente, cobrindo 5–70 °C. Os resultados são apresentados na Tabela 15 e na FIG. 19.

[000313] Os dados indicam que (1) a Forma C é mais estável do que a Forma A através de toda a faixa de temperaturas de processamento, (2) a Forma P se torna mais estável do que a Forma C  $\leq 20^\circ\text{C}$ , (3) há pouca interconversão entre as três formas em torno de 25–30 °C em função da cinética de conversão lenta, (4) a Forma P fica instável em EtOAc em  $\geq 35^\circ\text{C}$  e se converte na Forma A; e (5) a Forma P se converte na Forma A mediante secagem no ar ou N<sub>2</sub>.

[000314] Um relacionamento de fases das Formas A, C e P em EtOAc é ilustrado na FIG. 20. Em EtOAc em baixas temperaturas, as Formas A e C podem se converter na Forma P. A Forma A também pode ser gerada a partir da Forma C em uma temperatura muito baixa (por exemplo, visando um melhor rendimento de isolamento).

**Tabela 15. Dados de solubilidade das Formas A, C e P.**

Temperatura (°C)	Solubilidade (mg/mL)			Tempo de equilíbrio	Forma cristal verificada por XRPD
	Forma A	Forma C	Forma P (solvato)		
5	NA		5,4	20 horas	Forma P
10			6,6	3 dias	Forma P
15			8,0	2 dias	Forma P
20	12,4	11,8	11,4	2 dias	Nenhuma alteração de forma
25	-	-	12,6	20 horas	Forma P
30	15,5	14,9	-	4 horas	Nenhuma alteração de forma
	-	-	13,5	20 horas	Forma P
40	18,8	17,9	-	7 horas	Nenhuma alteração de forma
	-	-	-	24 horas	Forma P em Forma A
50	25	23,7	-	20 horas	Nenhuma alteração de forma
60	31,7	29,8	-	4 horas	Nenhuma alteração de forma

## **OUTRAS MODALIDADES**

[000315] Nas reivindicações, artigos como, por exemplo, "um", "uma", "o" e "a" podem significar um ou mais do que um, a menos que indicado o contrário ou de outro modo evidente pelo contexto. Reivindicações ou descrições que incluem "ou" entre um ou mais membros de um grupo são consideradas satisfeitas se um, mais que um, ou todos os membros do grupo estão presentes, são empregados, ou de algum outro modo são relevantes para certo produto ou processo, a menos que indicado o contrário ou de outro modo evidente pelo contexto. A invenção inclui modalidades nas quais exatamente um membro do grupo está presente, é empregado, ou de algum outro modo é relevante para certo produto ou processo. A invenção inclui modalidades nas quais mais que um, ou todos os membros do grupo estão presentes, são empregados, ou de algum outro modo são relevantes para certo produto ou processo.

[000316] Além disso, a invenção engloba todas as variações, combinações e permutações nas quais uma ou mais limitações, elementos, cláusulas e termos descritivos de uma ou mais das reivindicações listadas estão introduzidos em outra reivindicação. Por exemplo, qualquer reivindicação que seja dependente de outra reivindicação pode ser modificada para incluir uma ou mais limitações encontradas em qualquer outra reivindicação que seja dependente da mesma reivindicação de base. Quanto elementos são apresentados como listas, por exemplo, em formato de grupo de Markush, cada subgrupo dos elementos também é revelado, e qualquer elemento (ou elementos) pode ser removido do grupo. Deve ser subentendido que, em geral, quando a invenção, ou aspectos

da invenção, é citada como compreendendo elementos e/ou características particulares, certas modalidades da invenção ou aspectos da invenção consistem, ou consistem basicamente, nesses elementos e/ou características. Para fins de simplicidade, aquelas modalidades não foram especificamente apresentadas *in haec verba* nesse relatório descritivo. Deve ser também observado que os termos "que compreende" e "que contém" são termos em aberto e permitem a inclusão de elementos ou etapas adicionais. Quando são apresentadas faixas, os pontos finais estão incluídos. Além disso, a menos que indicado de forma diferente ou de outro modo evidente pelo contexto e entendimento daqueles técnicos no assunto, valores que são expressos como faixas podem assumir qualquer valor ou subfaixa específica dentro das faixas estabelecidas em modalidades diferentes da invenção, até o décimo da unidade do limite inferior da faixa, a menos que o contexto dite claramente de forma diferente.

[000317] Esse pedido se refere a várias patentes emitidas, pedidos de patente publicados, artigo de revistas e outras publicações, todos incorporados nesse relatório descritivo por referência. Caso haja um conflito entre qualquer uma das referências incorporadas e o presente relatório descritivo, o relatório descritivo deve prevalecer. Além disso, qualquer modalidade particular da presente invenção que caia dentro da técnica estabelecida pode ser explicitamente excluída de qualquer uma ou mais das reivindicações. Como essas modalidades são consideradas conhecidas por aqueles técnicos no assunto, elas podem ser excluídas até mesmo se a exclusão não for apresentada explicitamente nesse relatório descritivo. Qualquer

modalidade particular da invenção pode ser excluída de qualquer reivindicação, por qualquer razão, esteja ou não relacionada à existência de técnica estabelecida.

[000318] Aqueles técnicos no assunto reconhecerão ou serão capazes de verificar usando no máximo experimentação de rotina muitos equivalentes às modalidades específicas descritas nesse relatório descritivo. O escopo das presentes modalidades descritas nesse relatório descritivo não visa ser limitado à Descrição acima, mas sim como apresentado nas reivindicações em anexo. Aqueles técnicos no assunto observarão que várias alterações e modificações a essa descrição podem ser feitas sem se afastar do espírito ou escopo da presente invenção, como definida nas reivindicações seguintes.

7. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de 2θ em graus: 9,3 a 9,7, 10,6 a 11,0, 13,0 a 13,4, 14,7 a 15,1, 15,8 a 16,2, 18,1 a 18,5, 18,7 a 19,1, 20,9 a 21,3, 21,4 a 21,8 e 23,3 a 23,7.

8. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de 2θ em graus: 9,5, 10,8, 13,2, 14,9, 16,0, 18,3 18,9, 21,1, 21,6 e 23,5.

9. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de 2θ em graus: 9,3 a 9,7, 10,6 a 11,0, 13,0 a 13,4, 18,7 a 19,1, e 21,4 a 21,8.

10. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de 2θ em graus: 9,5, 10,8, 13,2, 18,9 e 21,6.

11. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, caracterizado por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **1A**.

12. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11, caracterizado por compreender uma célula unitária substancialmente como retratada na FIG. **1B**.

13. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11, caracterizado pelo fato de que o composto cristalino, quando submetido a uma temperatura de cerca de 157°C até cerca de 190°C, se transforma no composto cristalino, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, como

indicado por DSC em uma taxa de rampa de 10°C/min.

14. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11, **caracterizado** pelo fato de que o composto cristalino, de acordo com a reivindicação 2, se funde em uma  $T_{onset}$  de cerca de 200°C até cerca de 225°C.

15. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de 2 $\theta$  em graus: 9,7 a 10,1, 11,6 a 12,0, 13,2 a 13,6, 14,2 a 14,6, 14,6 a 15,0, 16,8 a 17,2, 20,5 a 20,9, 21,3 a 21,7, 21,4 a 21,8 e 22,4 a 22,8.

16. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de 2 $\theta$  em graus: 9,9, 11,8, 13,4, 14,4, 14,8, 17,0, 20,7, 21,5, 21,6 e 22,6.

17. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD com picos característicos entre e incluindo os seguintes valores de 2 $\theta$  em graus: 9,7 a 10,1, 14,6 a 15,0, 16,8 a 17,2, 20,5 a 20,9, e 21,3 a 21,7.

18. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD com picos característicos nos seguintes valores de 2 $\theta$  em graus: 9,9, 14,8, 17,0, 20,7 e 21,5.

19. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 18, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **3A.**

20. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, **caracterizado** por compreender uma célula unitária substancialmente como retratada na FIG. **3B.**

21. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 18, **caracterizado** pelo fato de que o composto cristalino, quando submetido a uma temperatura de cerca de 184°C até cerca de 200°C, se transforma no composto cristalino, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, como indicado por DSC em uma taxa de rampa de 10°C/min.

22. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 18, **caracterizado** pelo fato de que o composto cristalino, de acordo com a reivindicação 2, se funde em uma  $T_{onset}$  de cerca de 205°C até cerca de 225°C.

23. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter qualquer um dos padrões de XRPD substancialmente como retratados na FIG. **2B**.

24. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **4A**.

25. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **5**.

26. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **6A**.

27. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **7A**.

28. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. **8A**.

29. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente

como retratado na FIG. 9A.

30. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. 11A.

31. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. 12.

32. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. 13A.

33. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter um padrão de XRPD substancialmente como retratado na FIG. 14A.

34. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter qualquer um dos padrões de XRPD substancialmente como retratados na FIG. 16.

35. Método para transformação do composto cristalino, conforme definido na reivindicação 11, no composto cristalino, conforme definido na reivindicação 19, o método **caracterizado** por compreender a cristalização de uma forma solubilizada de Composto 1 ou conversão de lama.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que a transformação é realizada usando acetato de etila como um solvente em uma temperatura de cerca de 50°C até cerca de 70°C.

37. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que a transformação é realizada na presença de cristais de semente do composto cristalino, conforme definido na reivindicação 13, em um carregamento de cerca de 0,1% até cerca de 5,0%, da quantidade total de

Composto 1 presente.

38. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender um composto cristalino, conforme definido em qualquer uma das reivindicações precedentes, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou composição farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado por ser para uso no tratamento de um distúrbio relacionado ao SNC em um indivíduo necessitado compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou uma composição farmaceuticamente aceitável, conforme definida na reivindicação 38.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o distúrbio relacionado ao SNC é um transtorno do sono, um transtorno do humor, um transtorno do espectro da esquizofrenia, um distúrbio convulsivo, um distúrbio da memória e/ou cognição, um distúrbio do movimento, um transtorno da personalidade, transtorno do espectro do autismo, dor, lesão cerebral traumática, uma doença vascular, um distúrbio de uso abusivo de substâncias e/ou síndrome de abstinência ou zumbido.

41. Composto, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o composto cristalino é administrado por via oral, parenteral, intradérmica, intratecal, intramuscular, subcutânea, vaginal, bucal, sublingual, retal, tópica, por inalação, por via intranasal ou transdérmica.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 39,

**caracterizado** pelo fato de que o composto cristalino é administrado cronicamente.

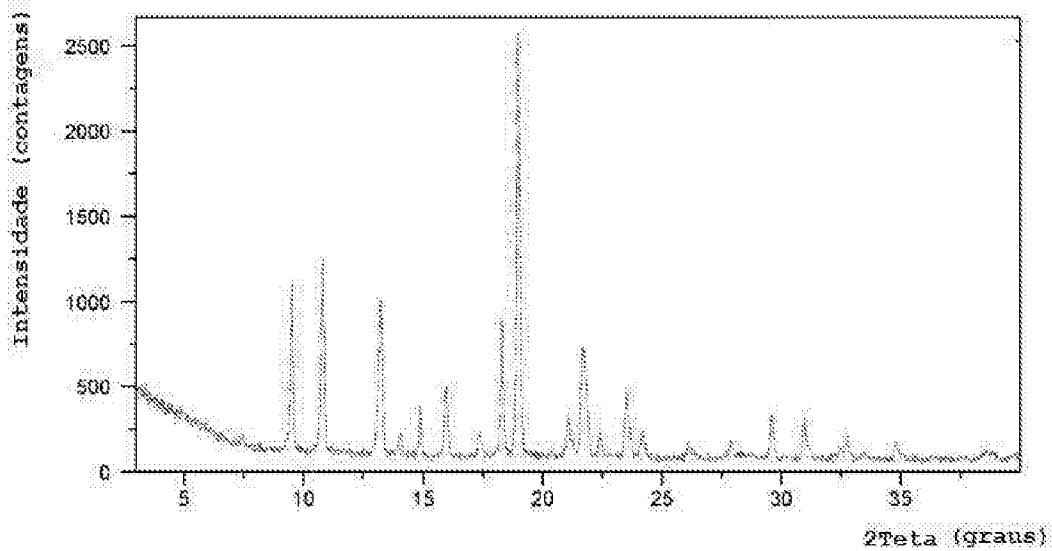
43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou composição farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** por ser usado no tratamento de um distúrbio neurológico, um distúrbio psiquiátrico, um distúrbio convulsivo, um distúrbio neuroinflamatório, glaucoma ou um distúrbio metabólico, um distúrbio de déficit sensorial, em um indivíduo necessitado, que compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou uma composição farmaceuticamente aceitável, conforme definida na reivindicação 38.

44. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou composição farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** por ser usado como um neuroprotetor, que compreende a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou uma composição farmaceuticamente aceitável, conforme definida na reivindicação 38.

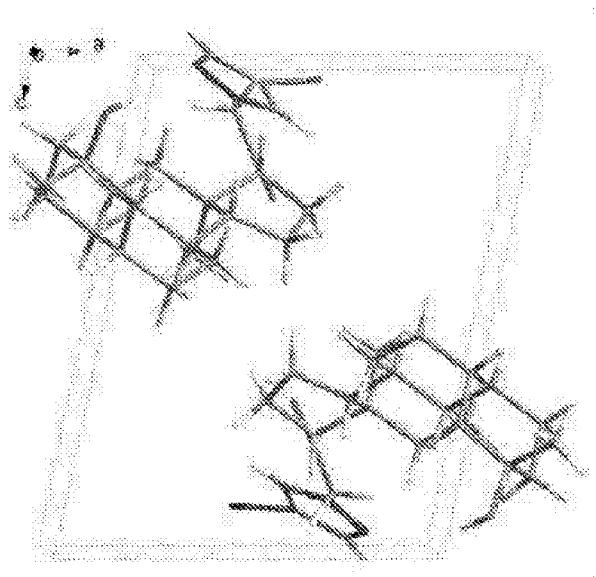
45. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou composição farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** por ser usado como um analgésico ou outro agente para controle da dor, que compreende a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou uma composição farmaceuticamente

aceitável, conforme definida na reivindicação 38.

46. Composto, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que o composto é usado como um analgésico ou outro agente para controle da dor para tratar dor inflamatória, dor neuropática, fibromialgia ou neuropatia periférica.



**FIG. 1A.**



**FIG. 1B.**

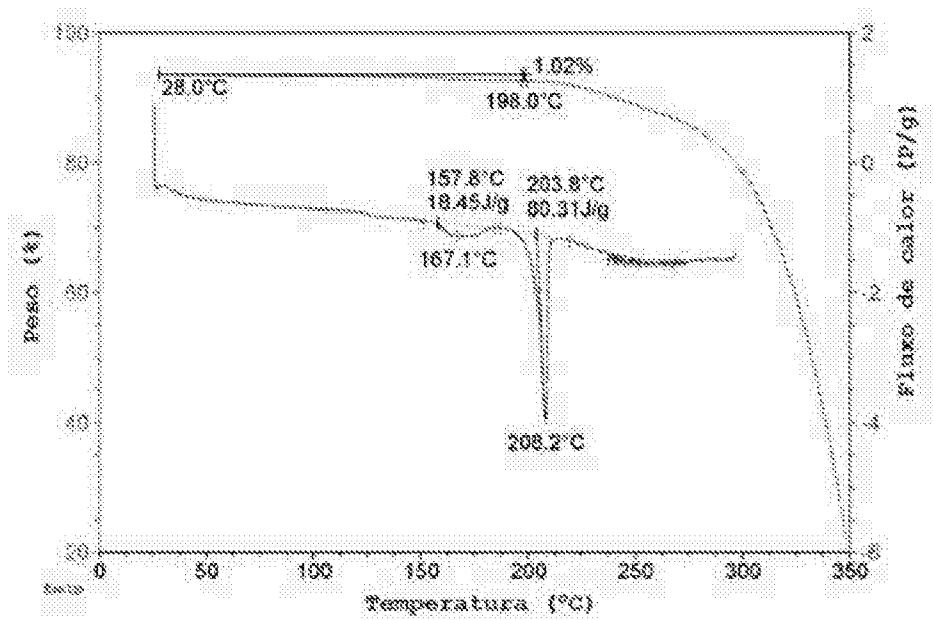


FIG 1C.

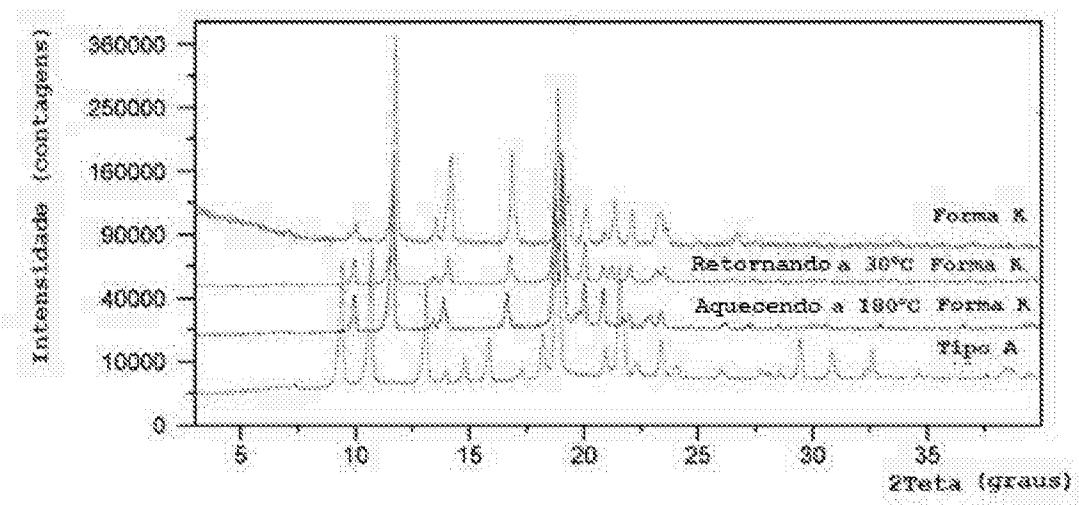


FIG 1D.

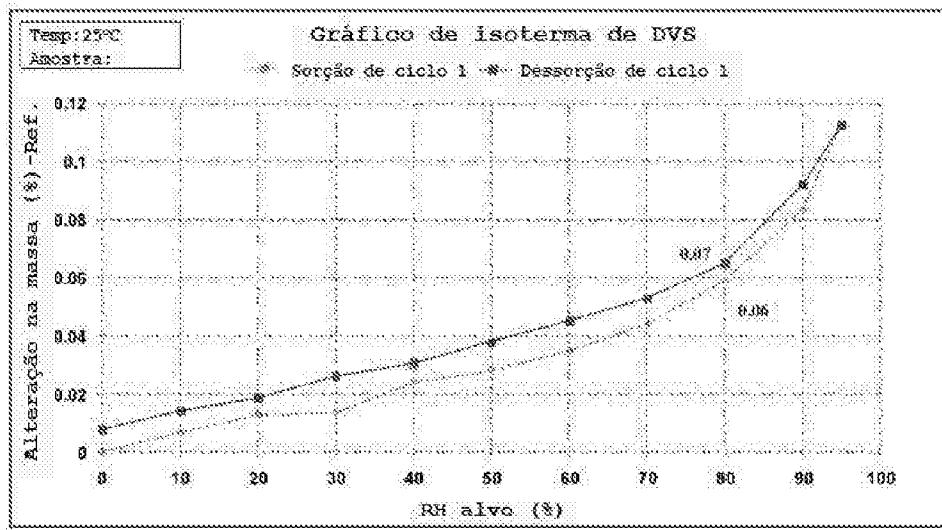


FIG. 1E.

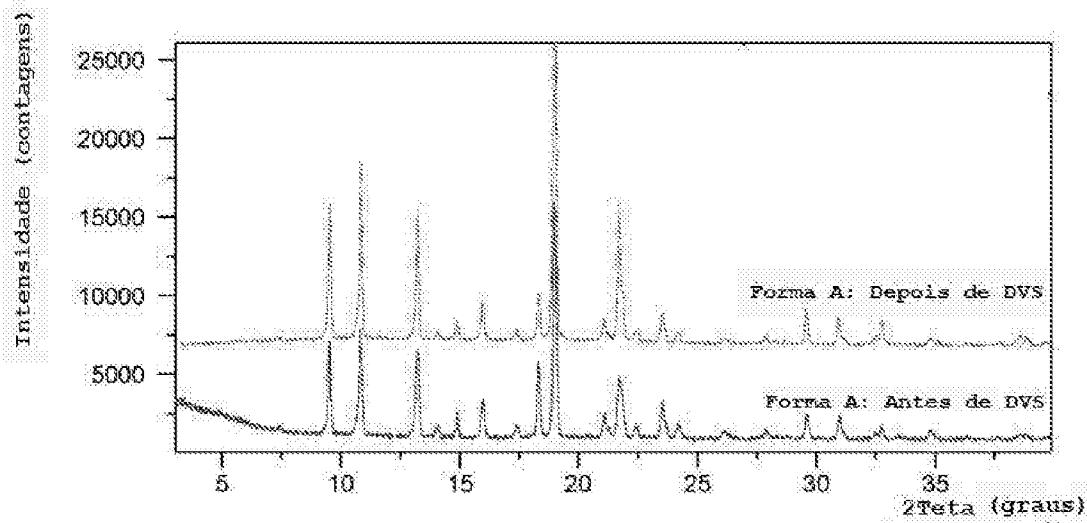


FIG. 1F.

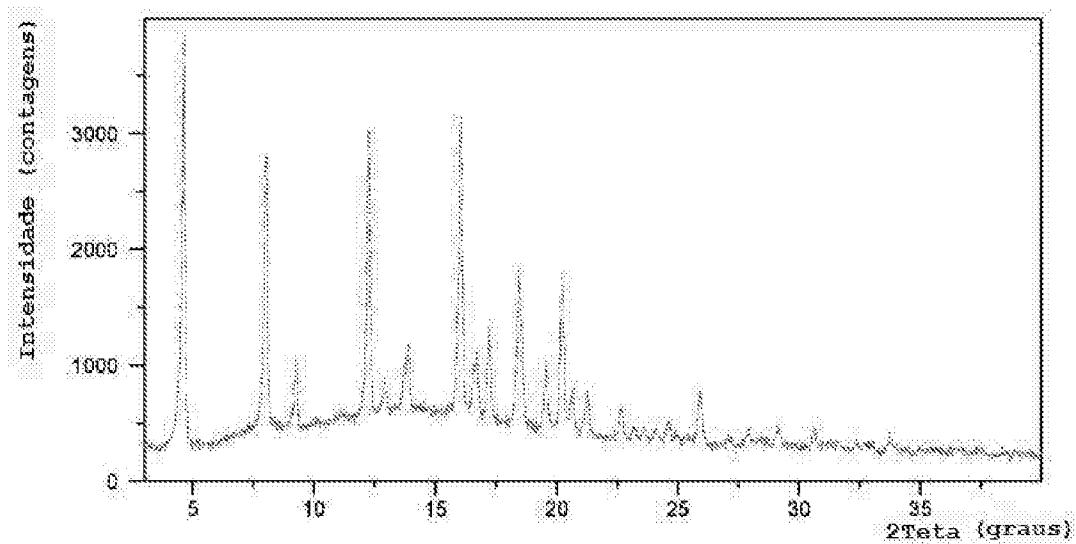


FIG. 2A.

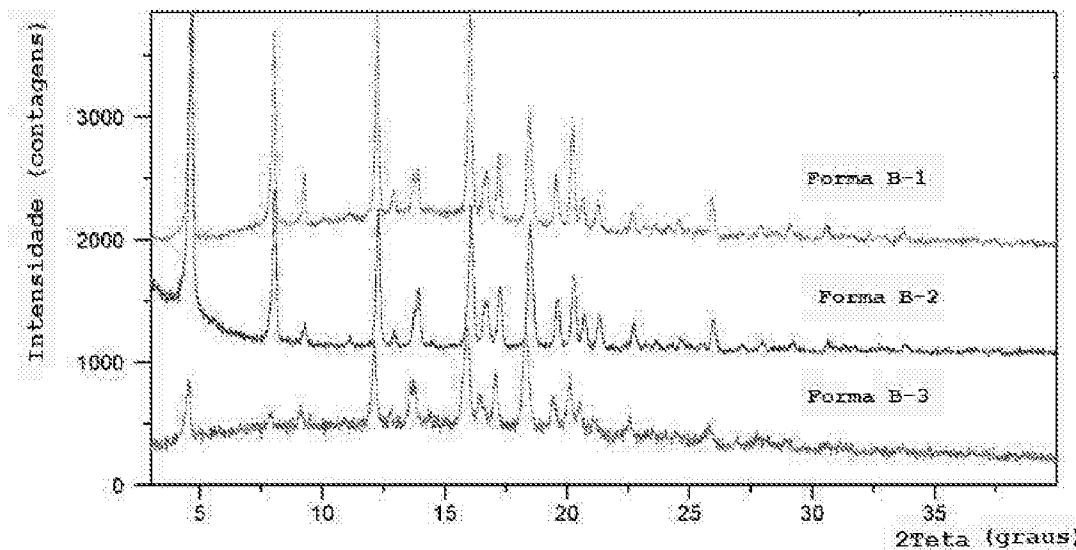


FIG. 2B.

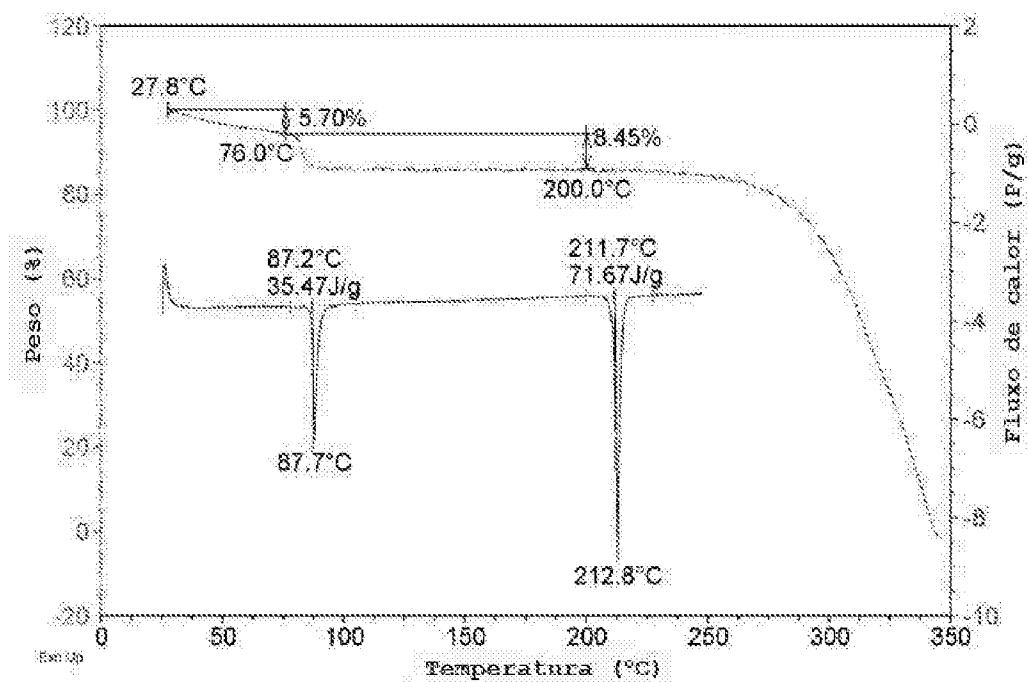


FIG. 2C.

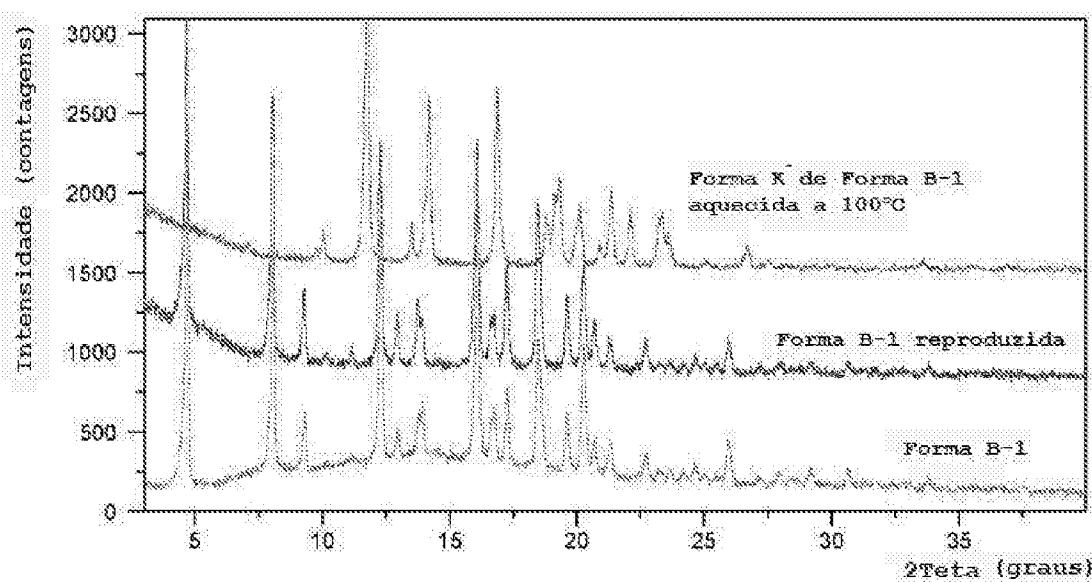


FIG. 2D.

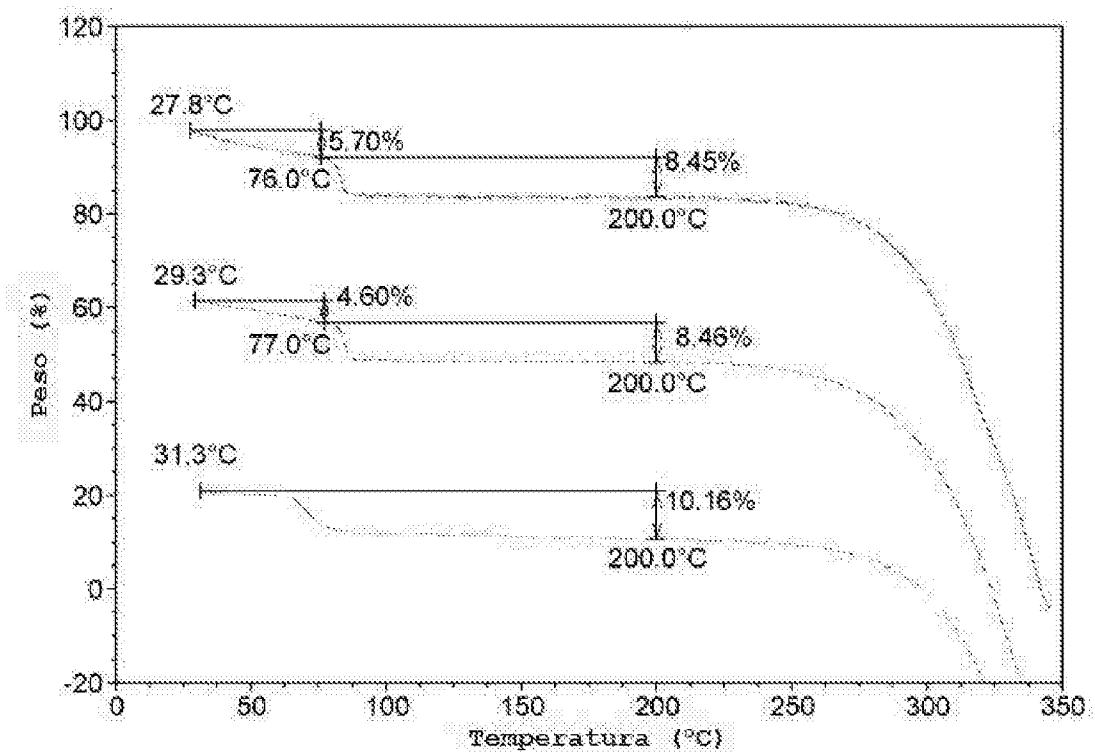


FIG. 2E.

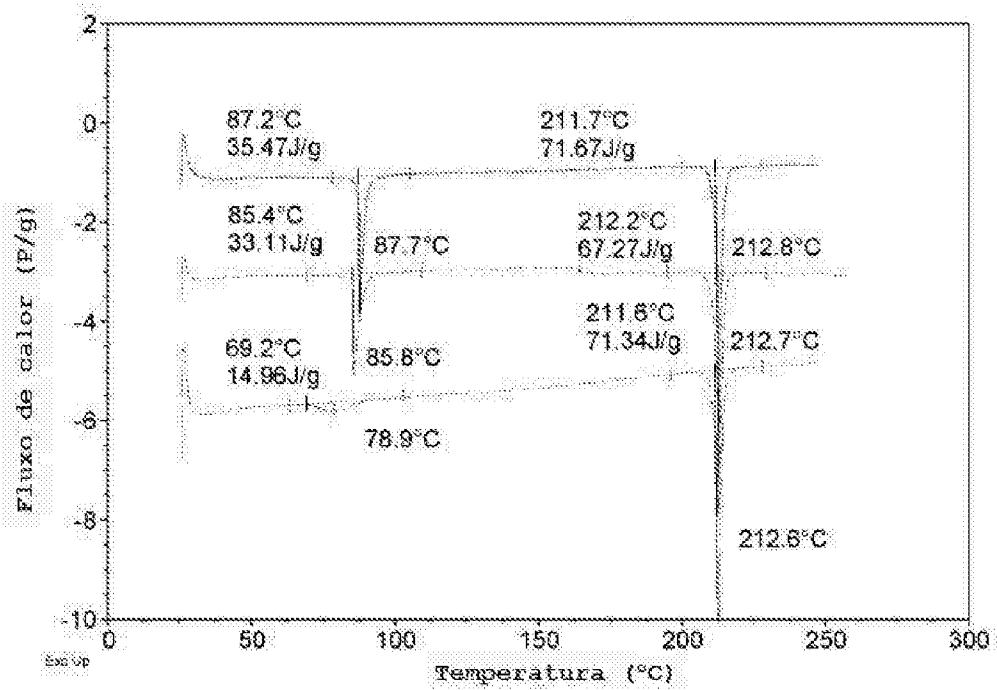


FIG. 2F.

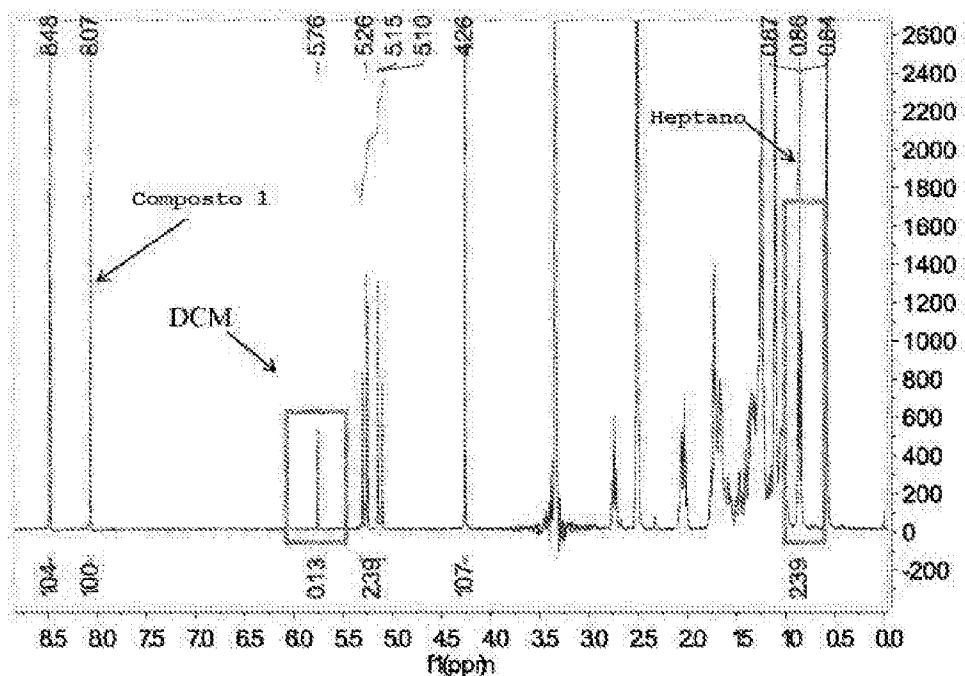


FIG. 2G.

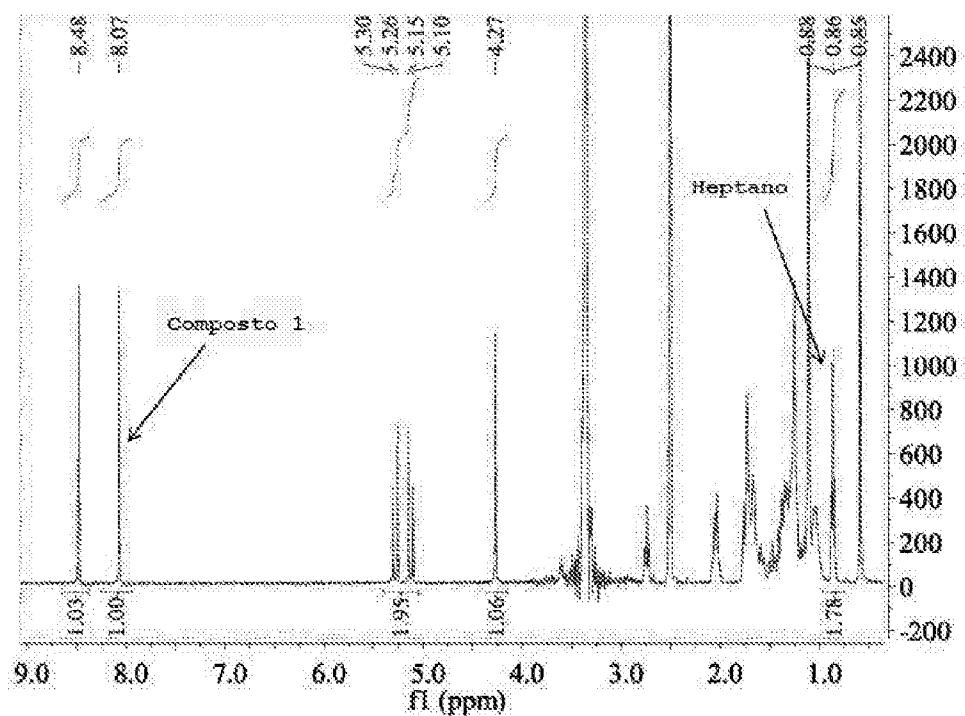


FIG. 2H.

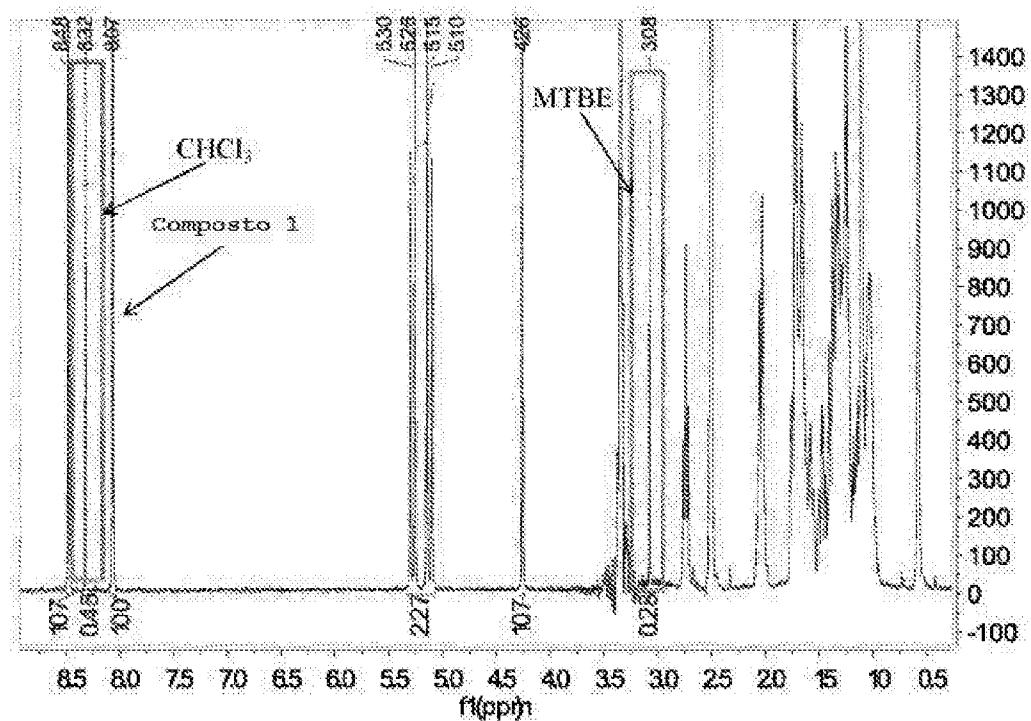


FIG. 21.

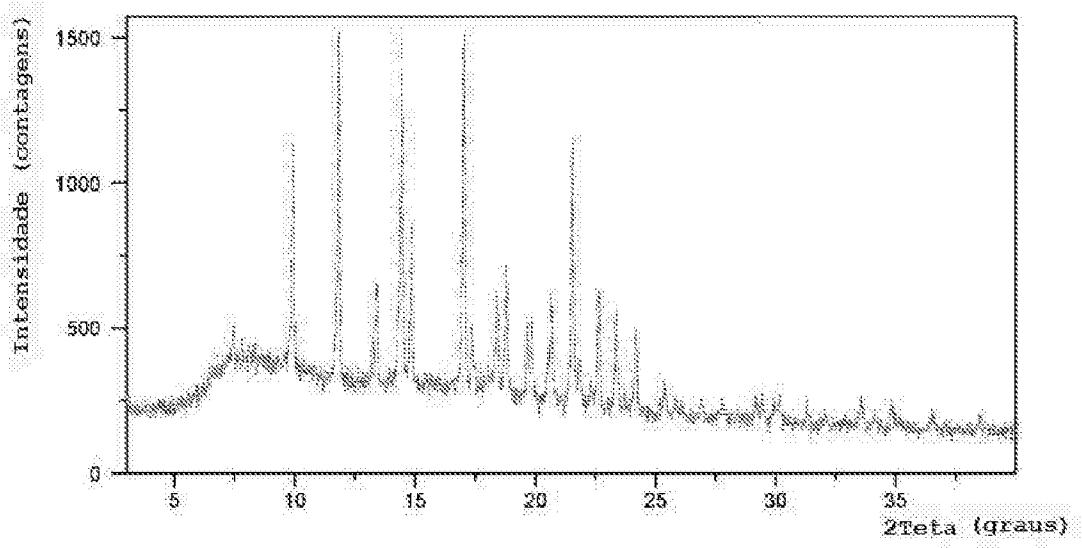


FIG. 3A.

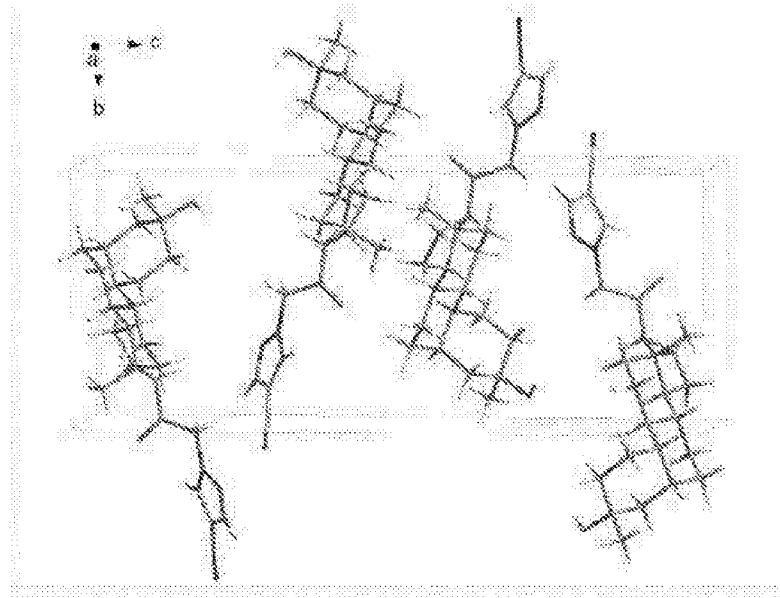


FIG. 3B.

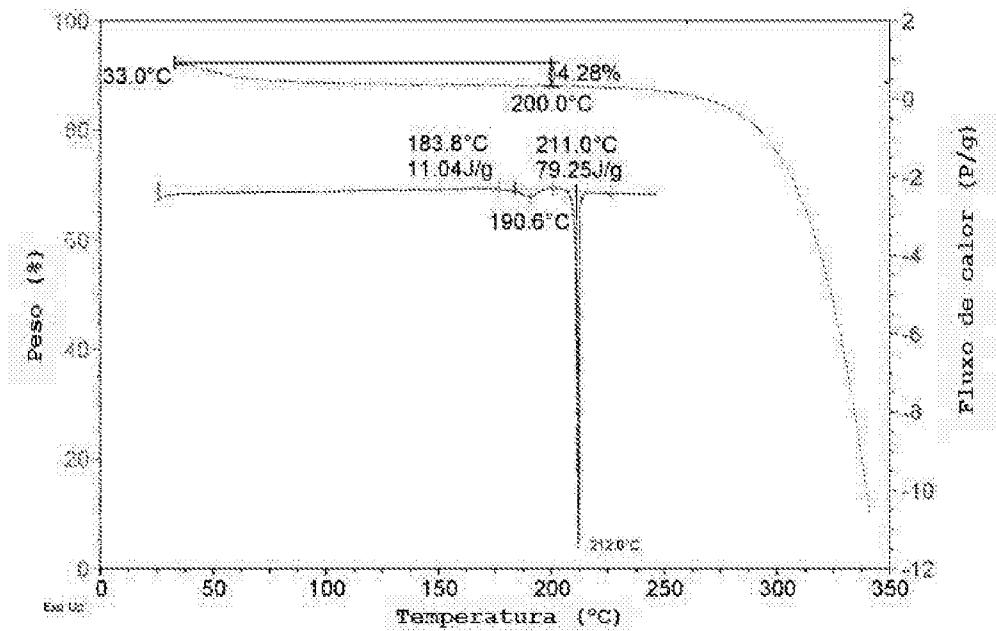


FIG. 3C.

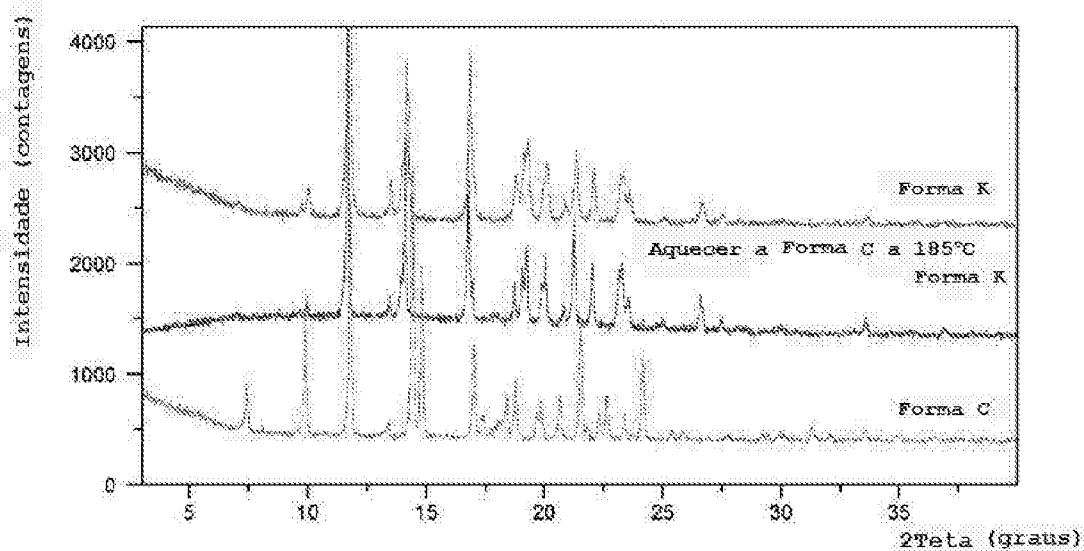


FIG. 3D.

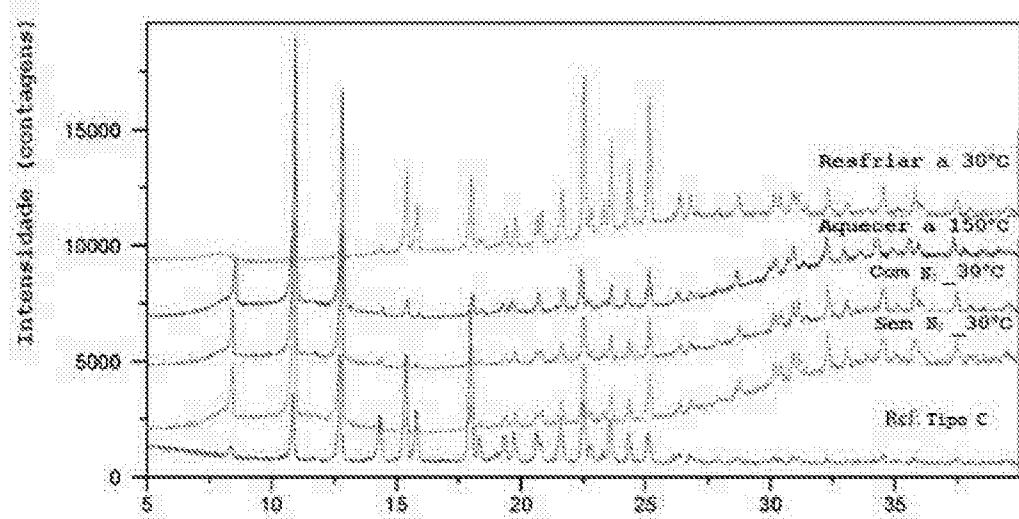


FIG 3E.

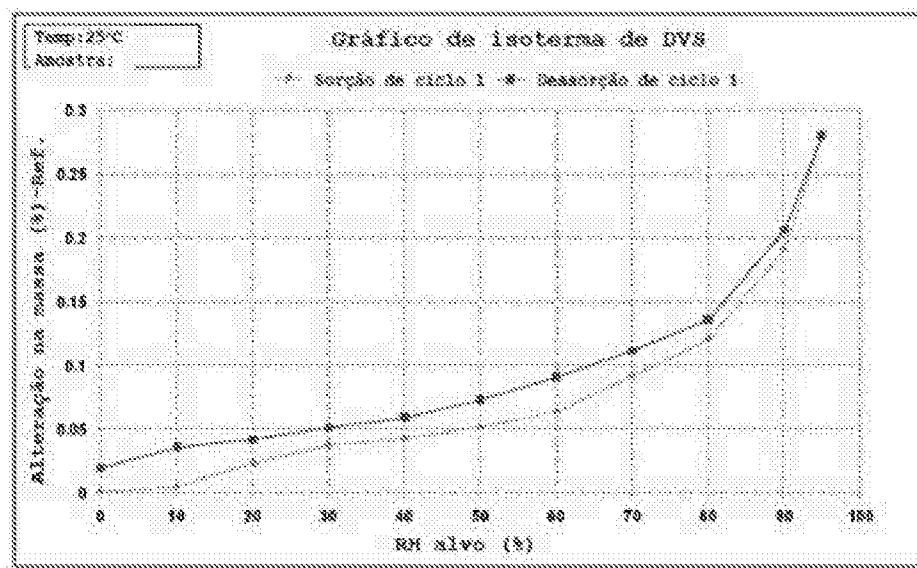


FIG 3F.

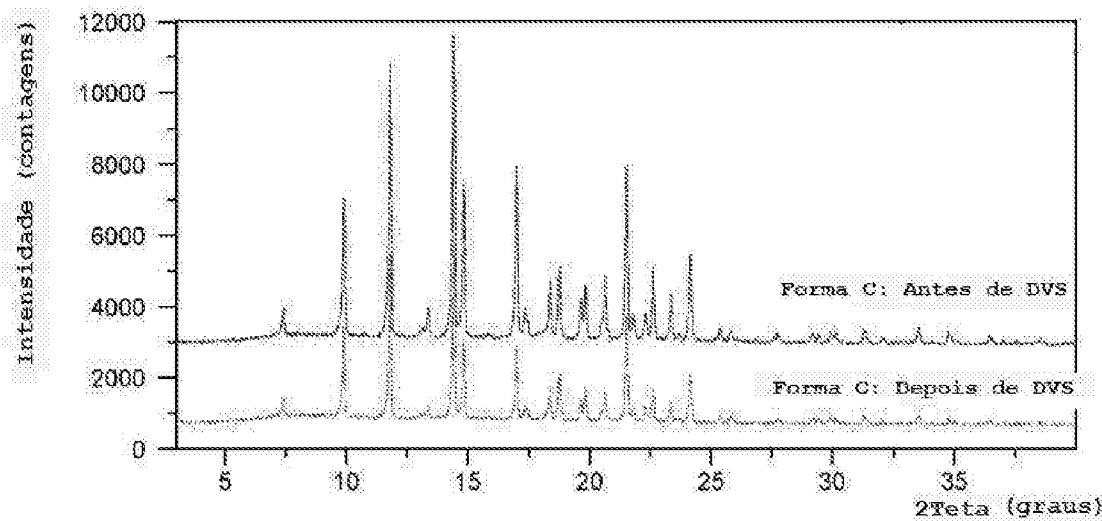


FIG. 3G.

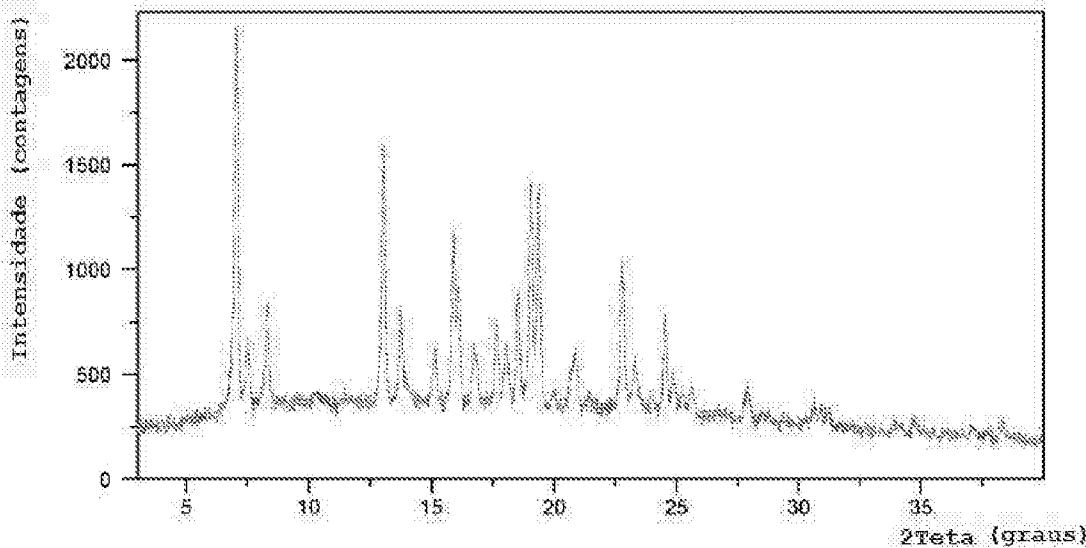


FIG. 4A.

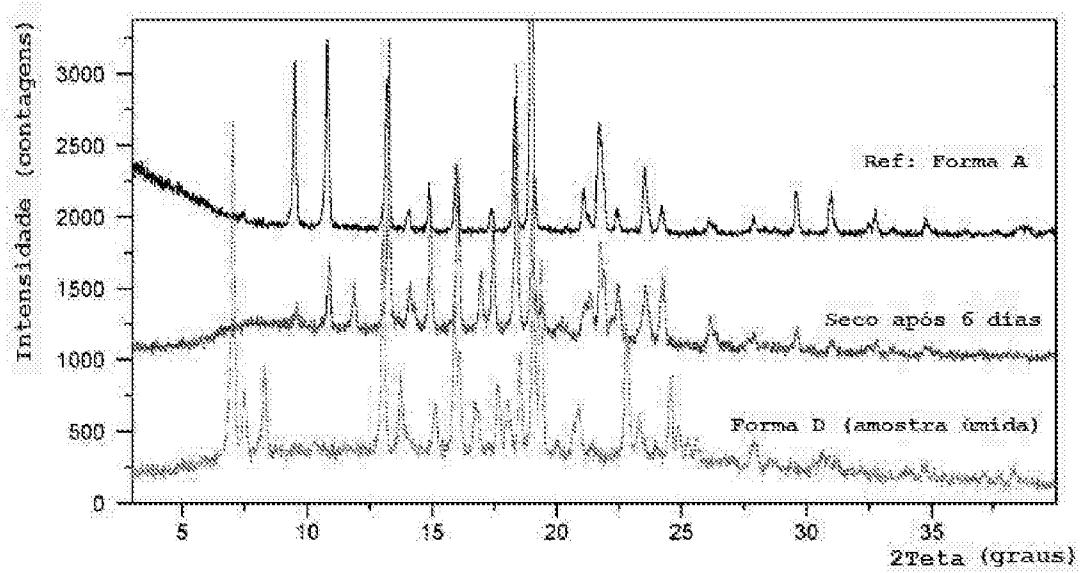


FIG. 4B.

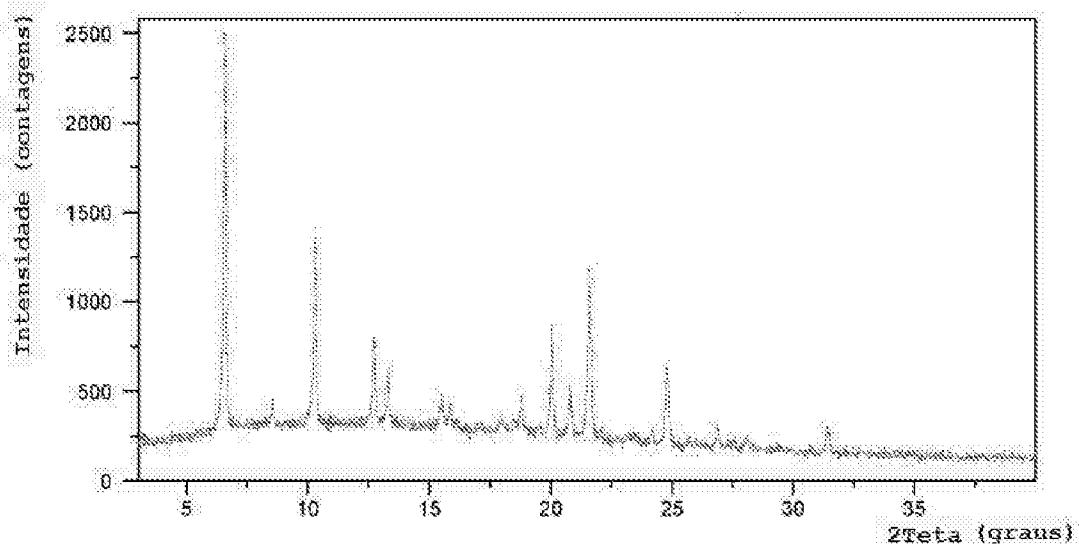


FIG. 5.

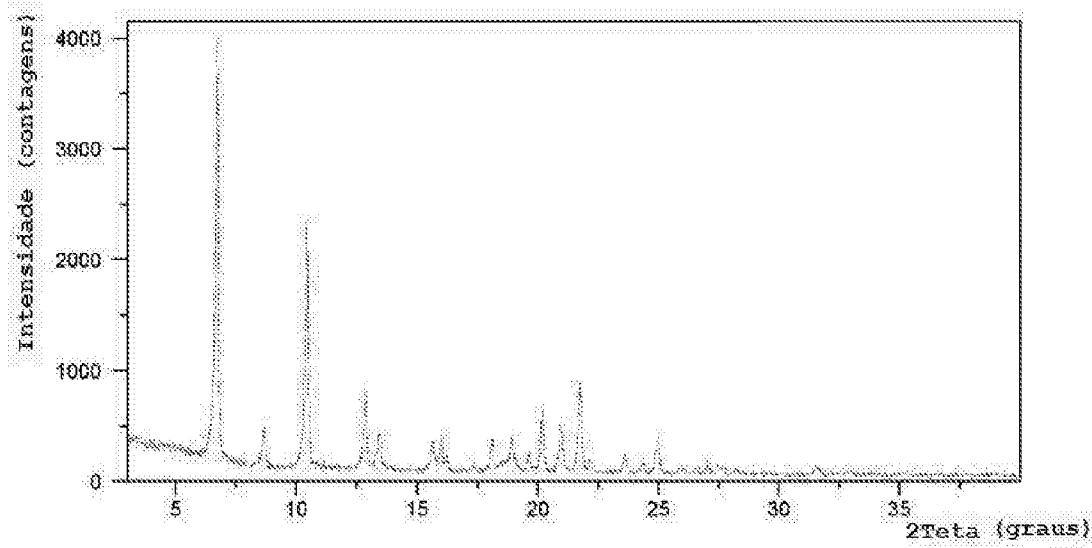


FIG. 6A.

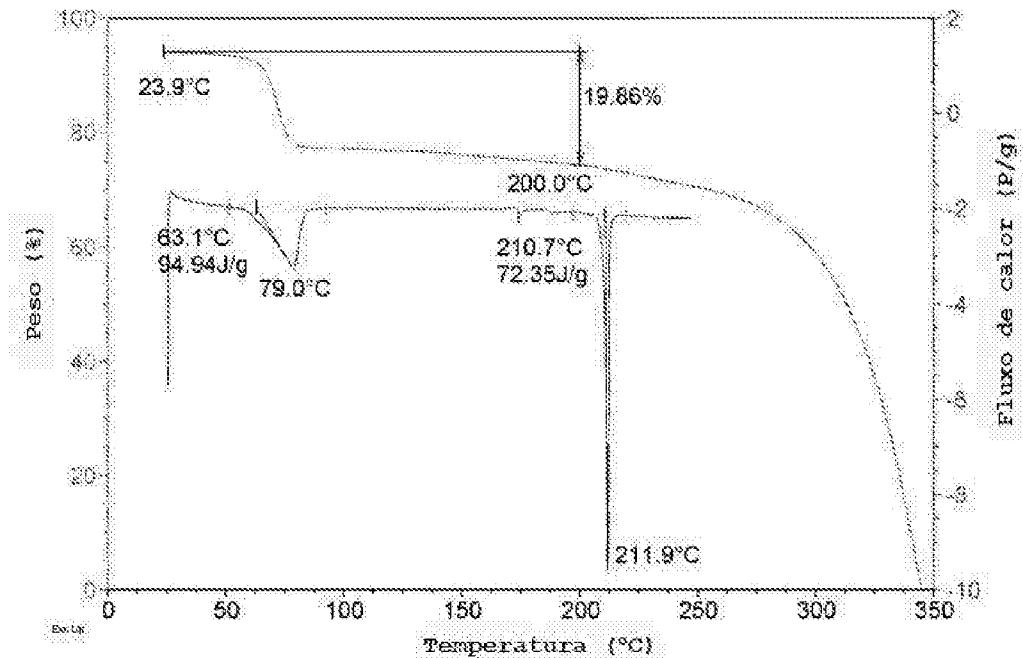


FIG. 6B.

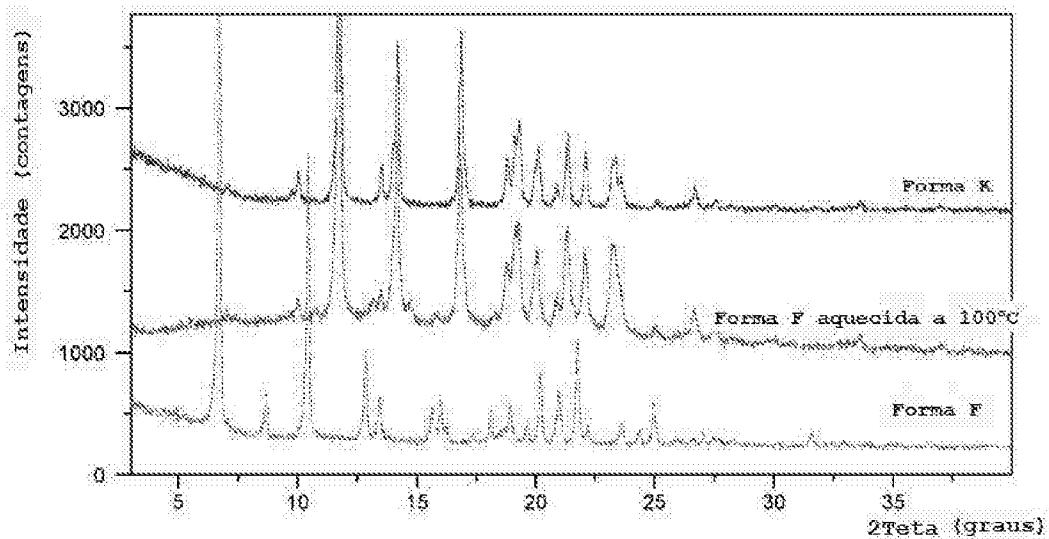


FIG. 6C.

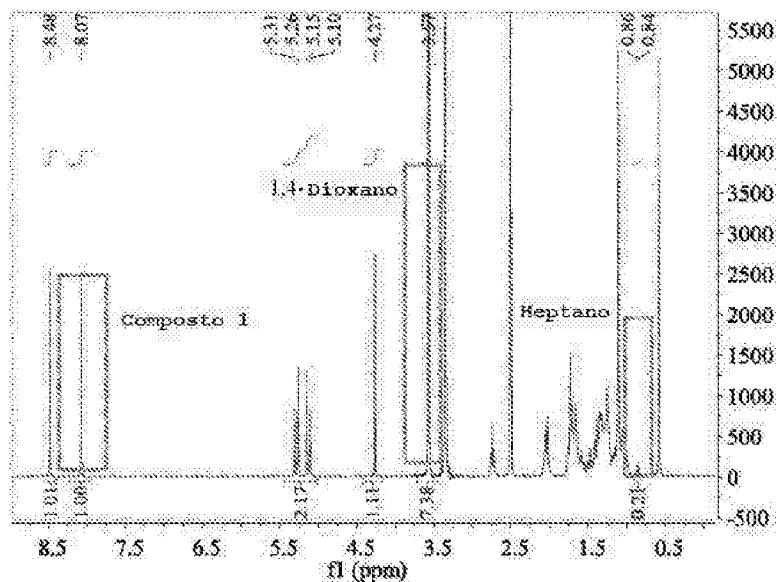


FIG 6D.

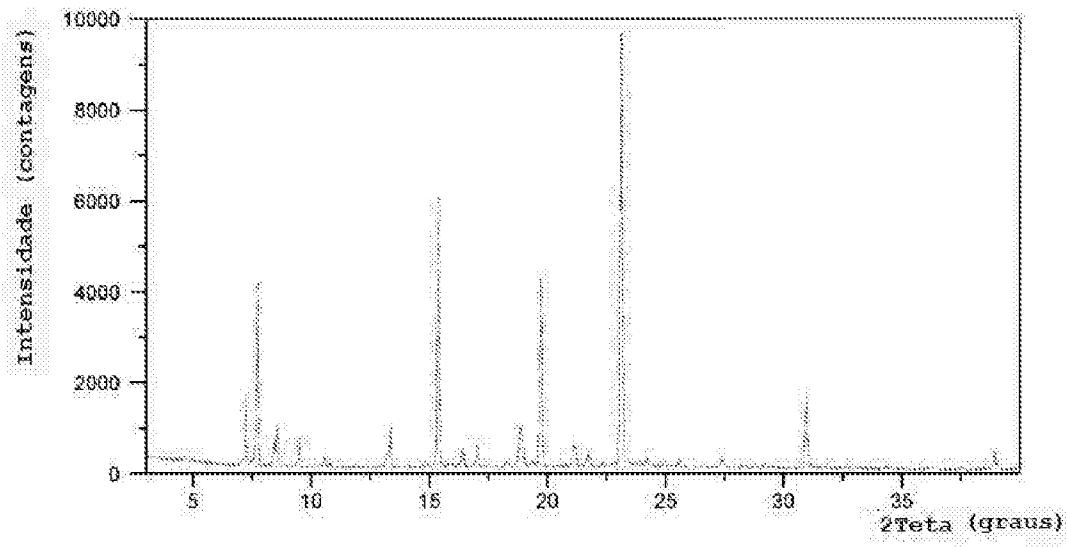


FIG. 7A.

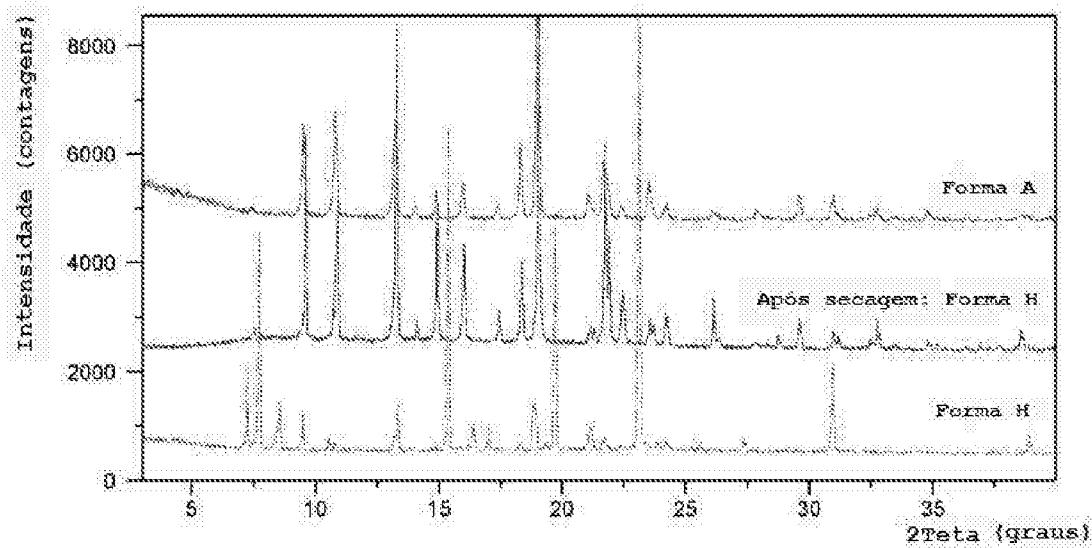


FIG. 7B.

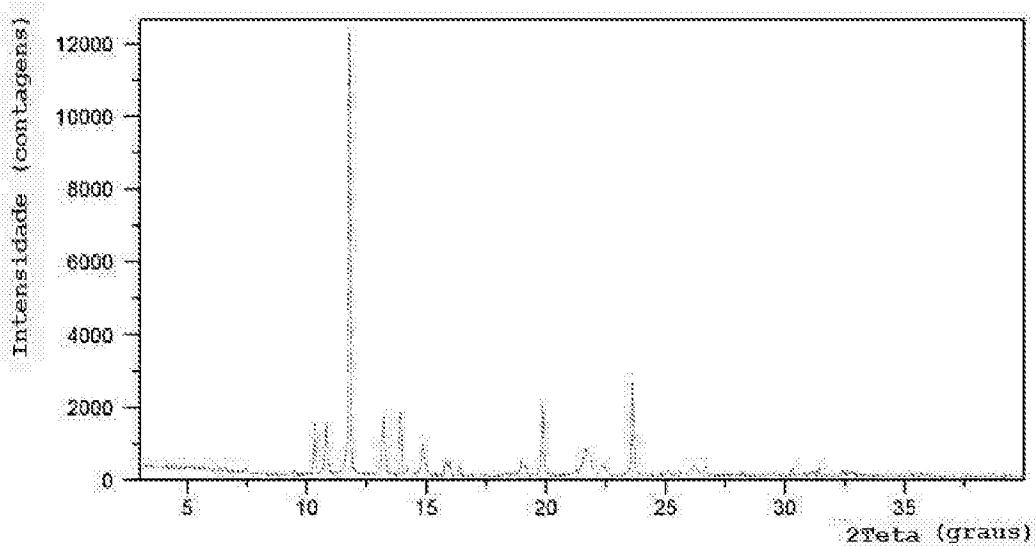


FIG. 8A.

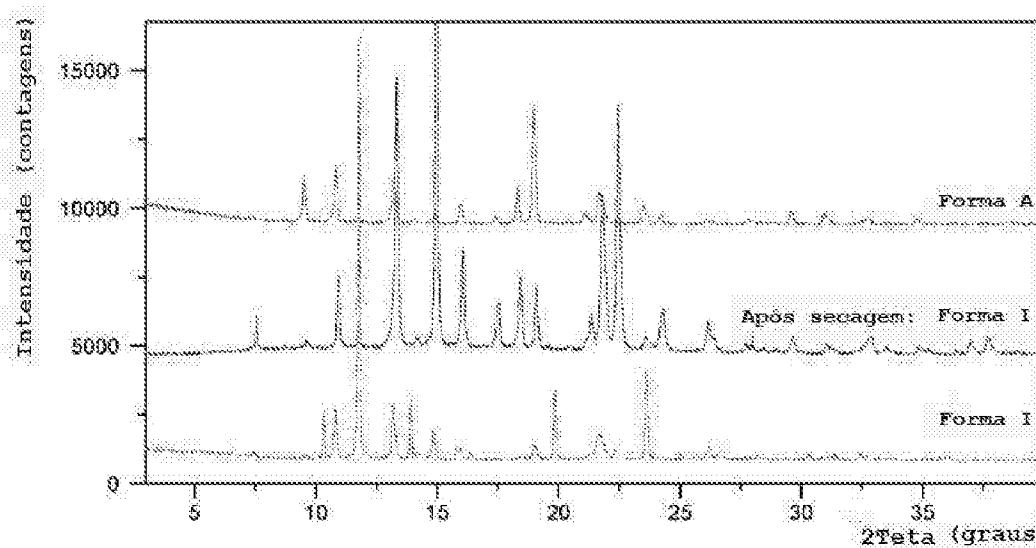


FIG. 8B.

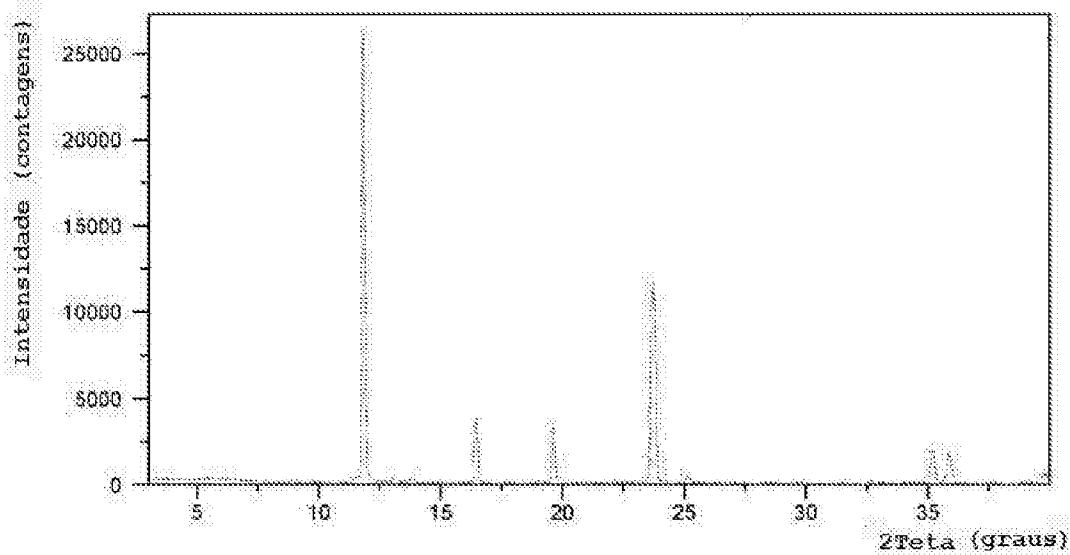


FIG. 9A.

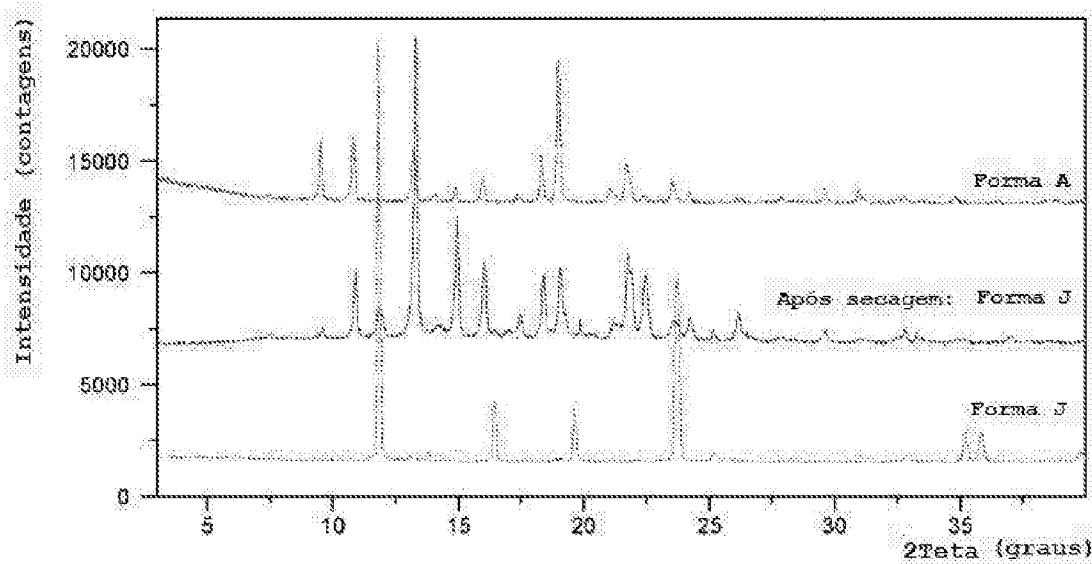


FIG. 9B.

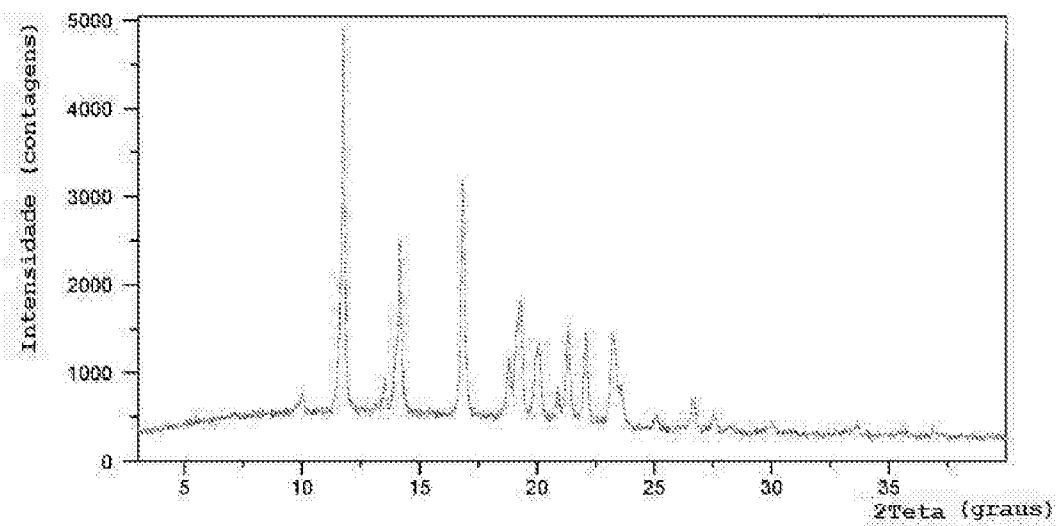


FIG. 10A.

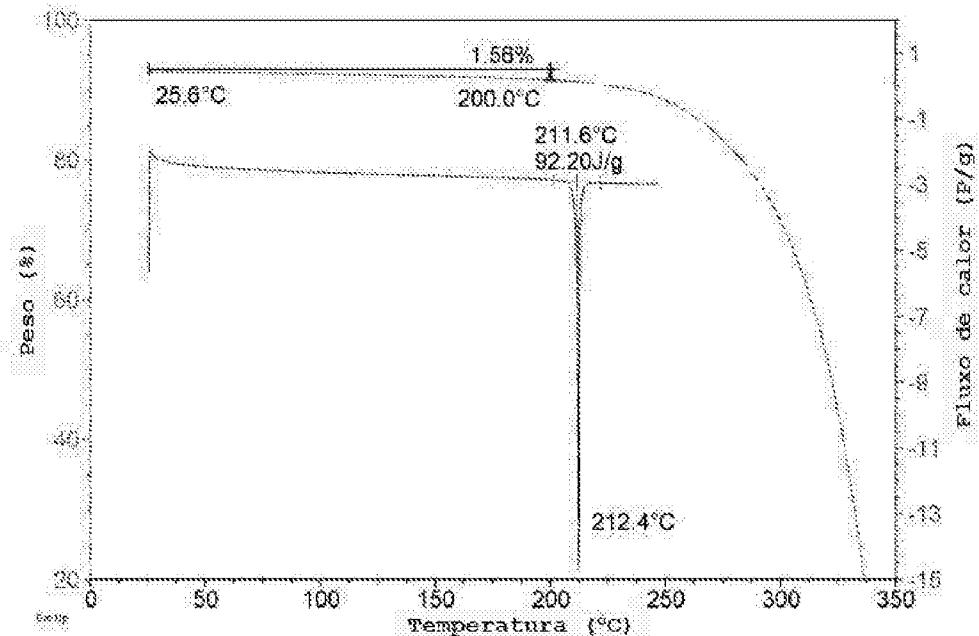


FIG. 10B.

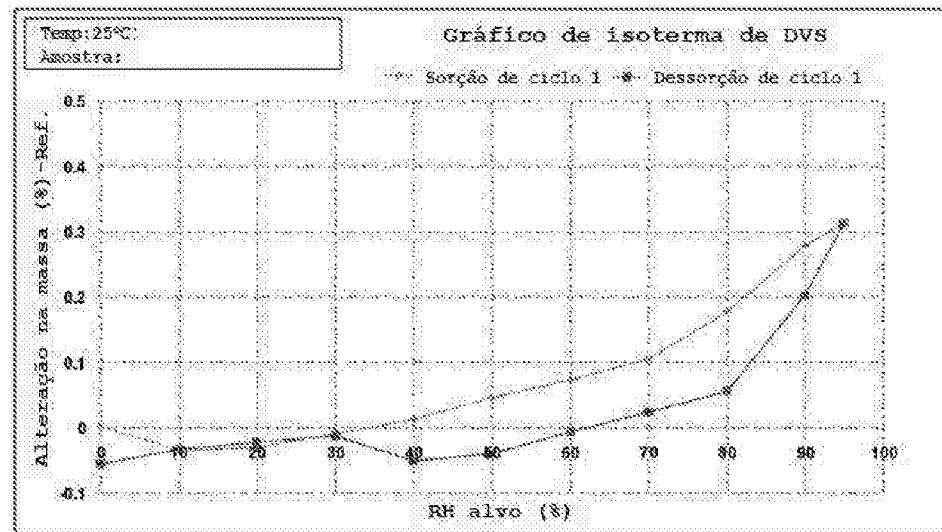


FIG. 10C.

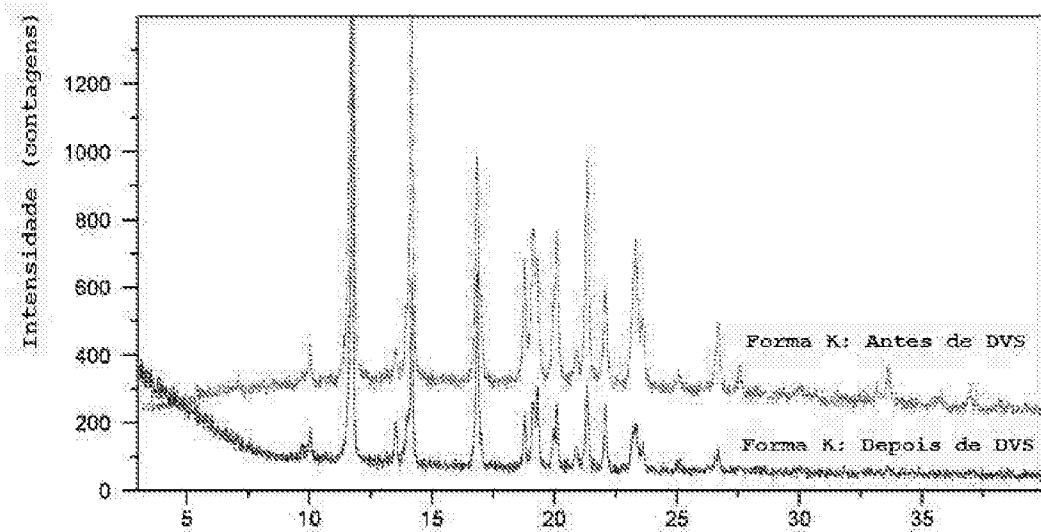


FIG. 10D.

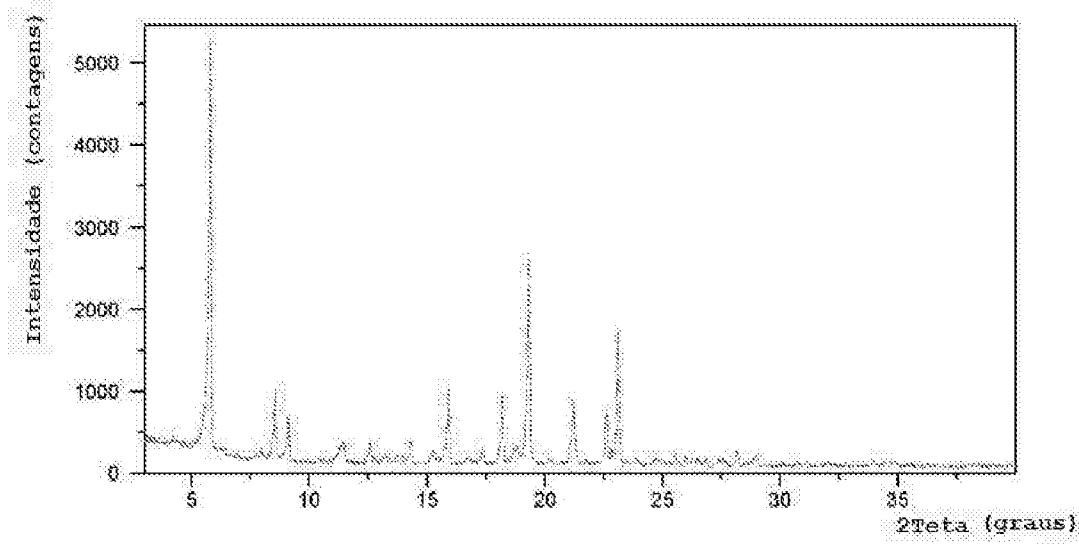


FIG. II.A.

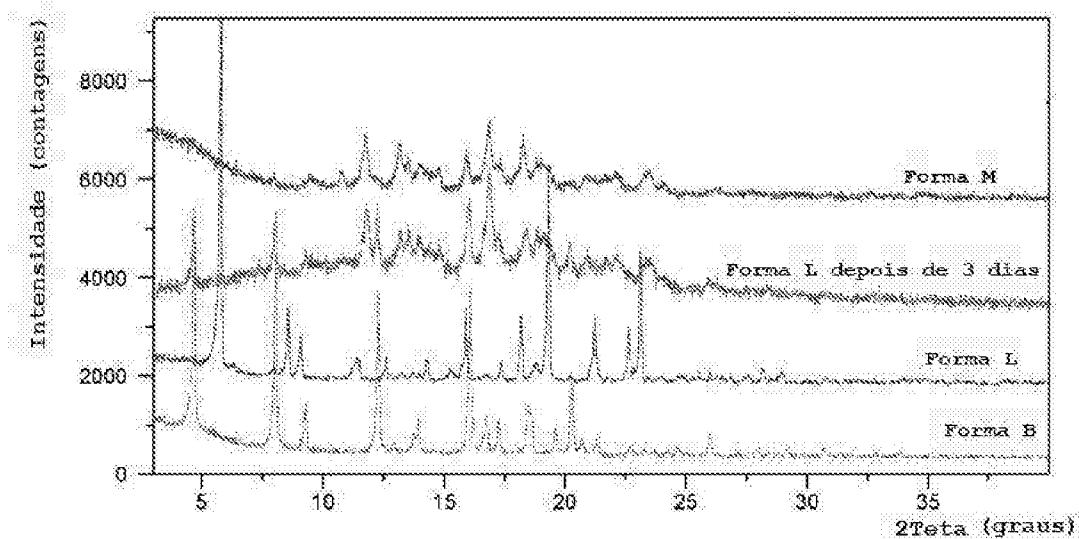


FIG. II.B.

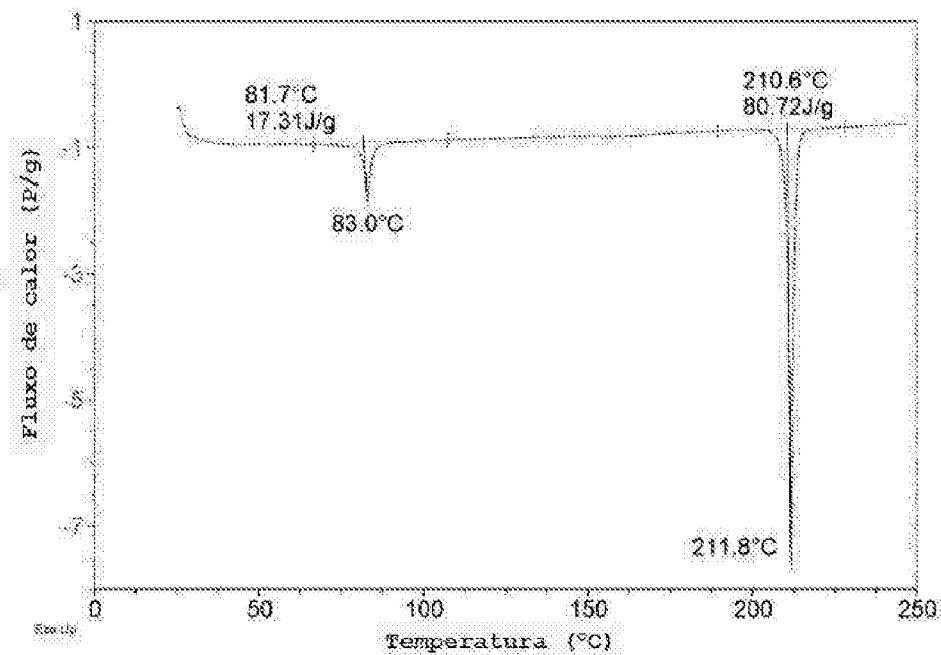


FIG. 11C.

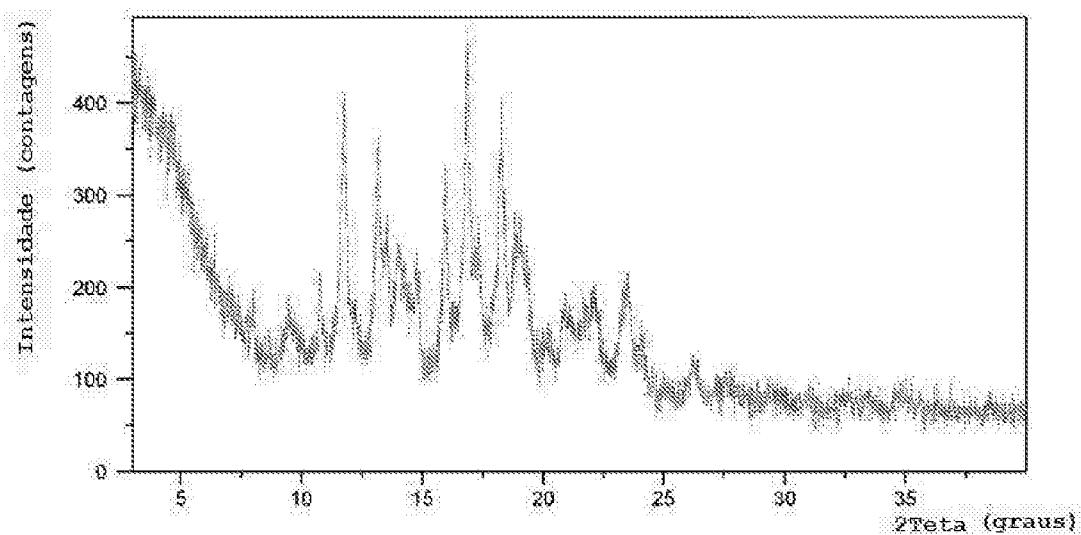


FIG. 12.

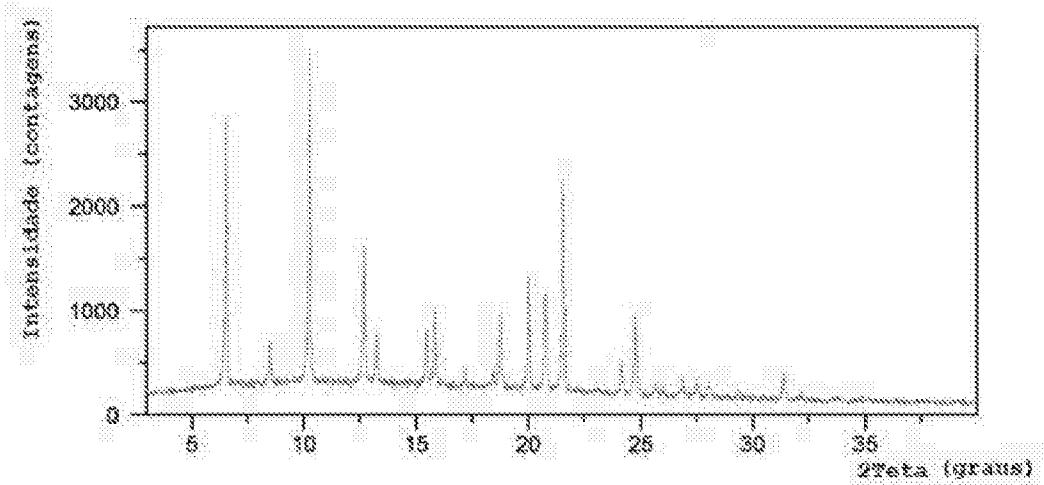


FIG. 13A.

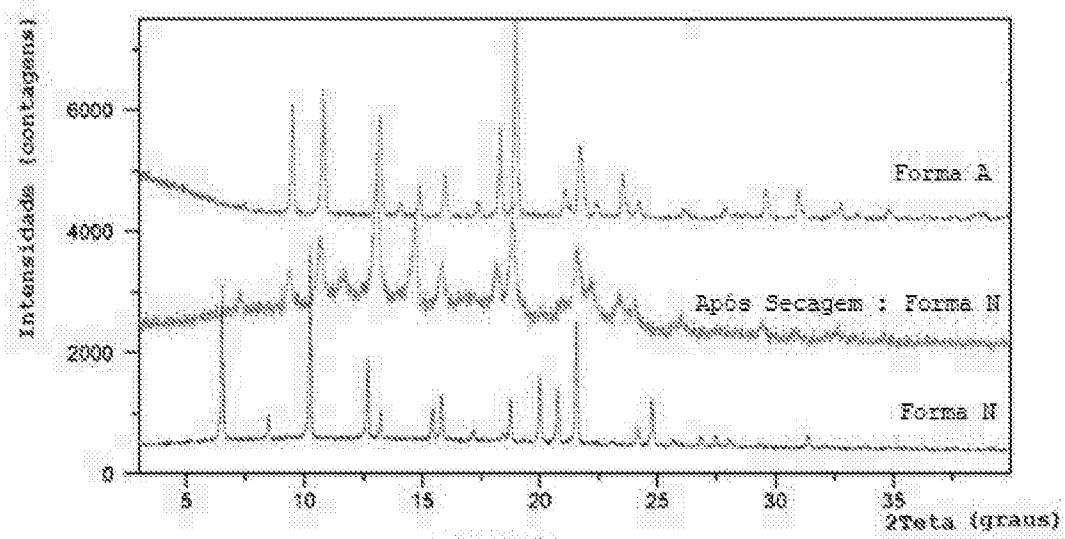


FIG. 13B.

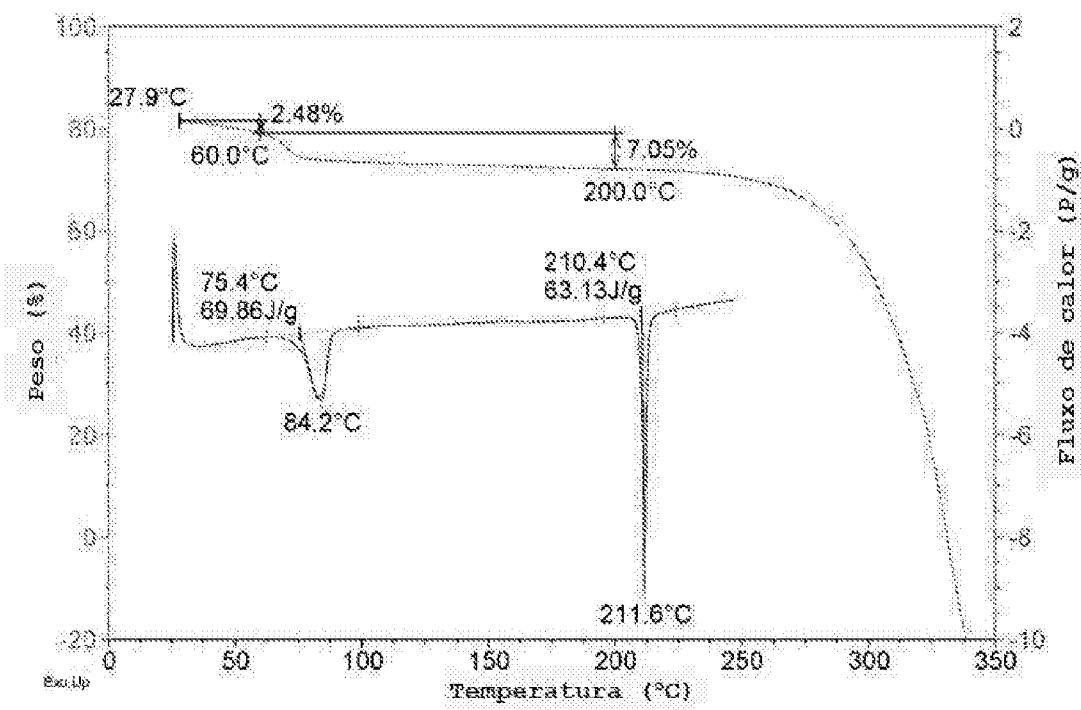


FIG. 13C.

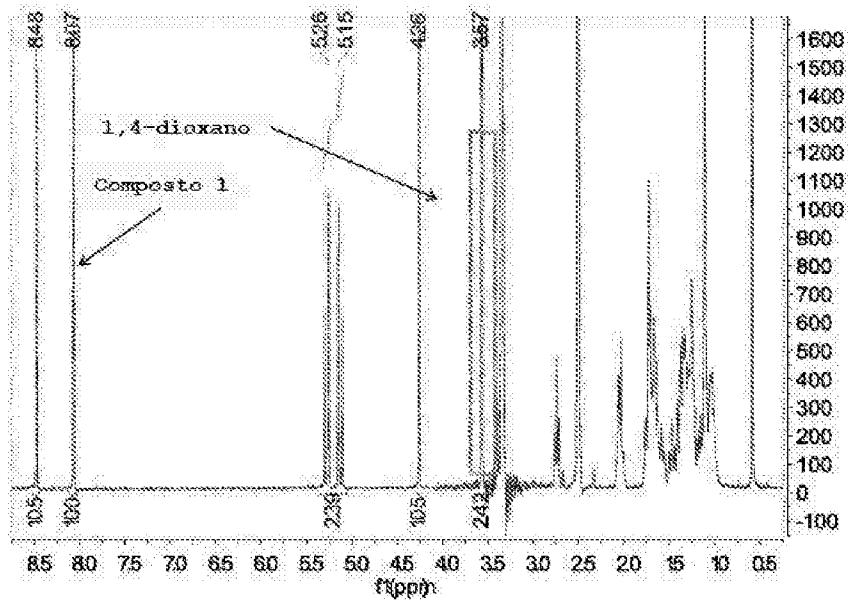


FIG. 13D.

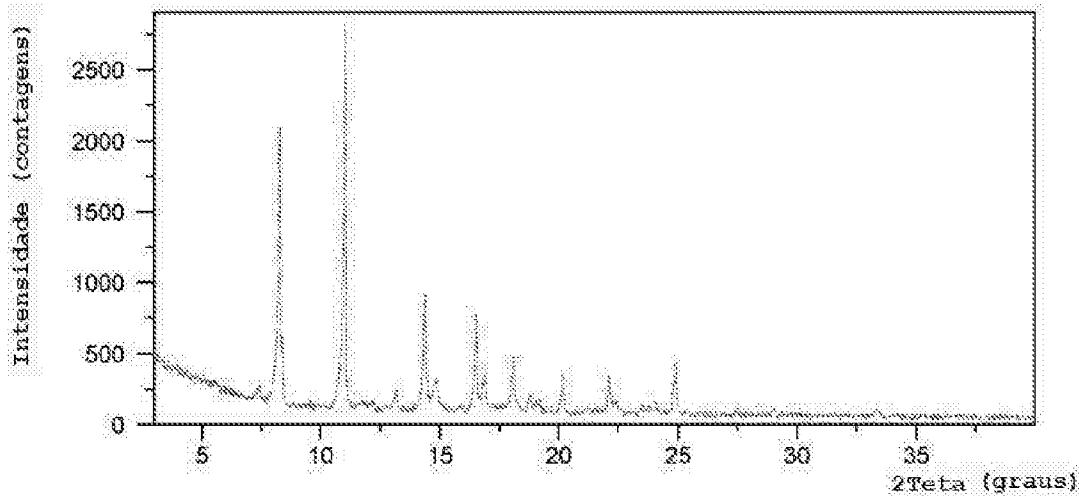


FIG. 14A.

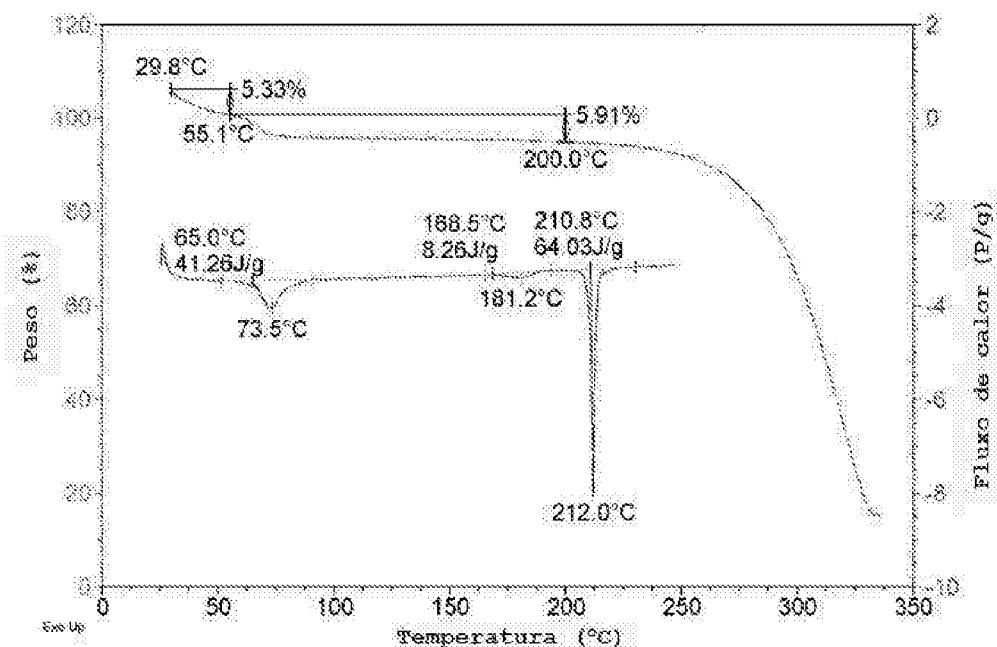


FIG. 14B.

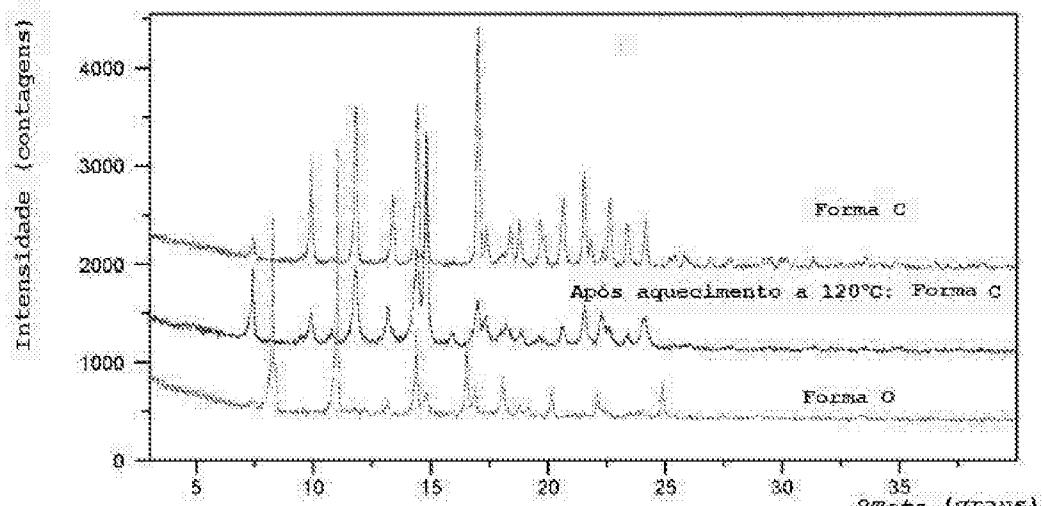


FIG. 14C.

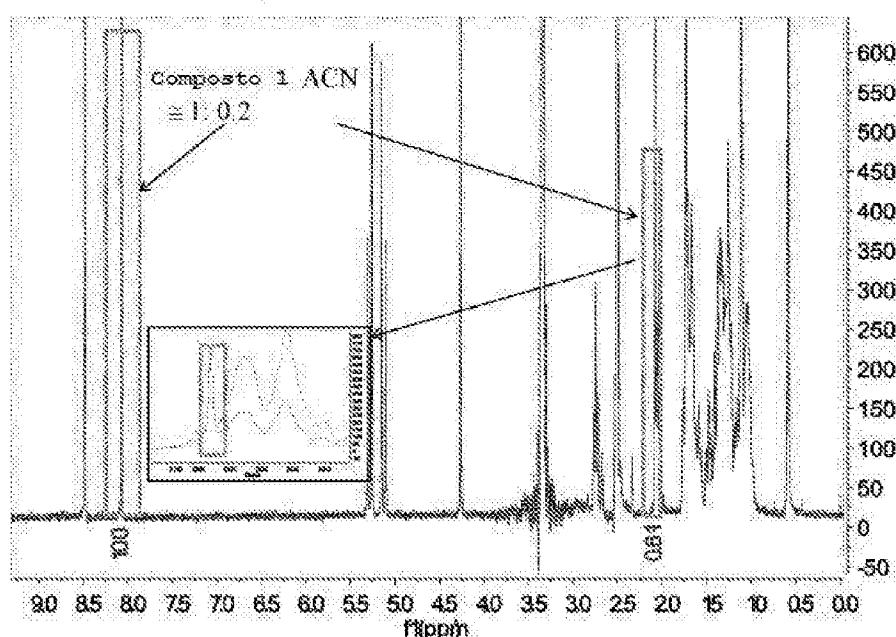


FIG. 14D.

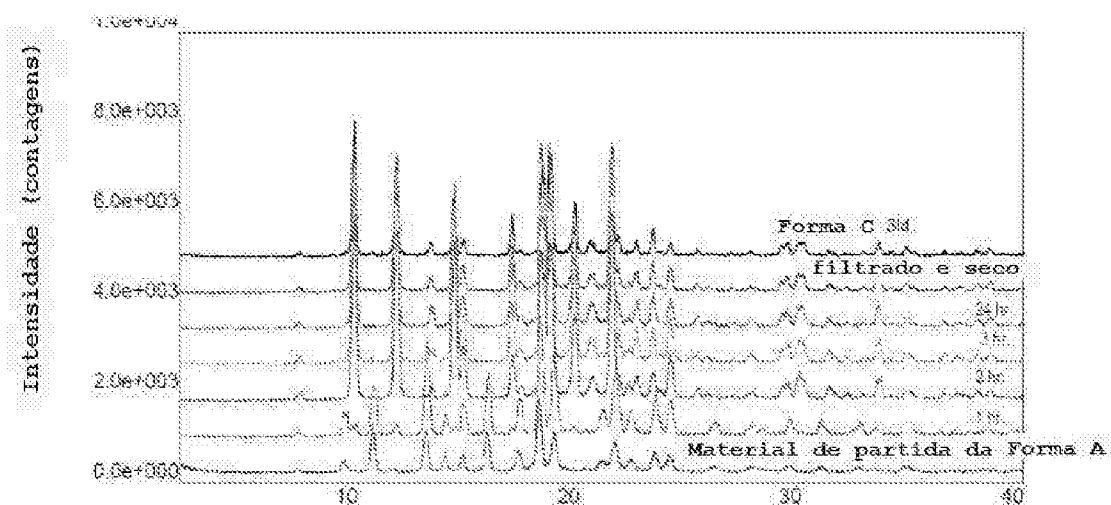


FIG. 15.

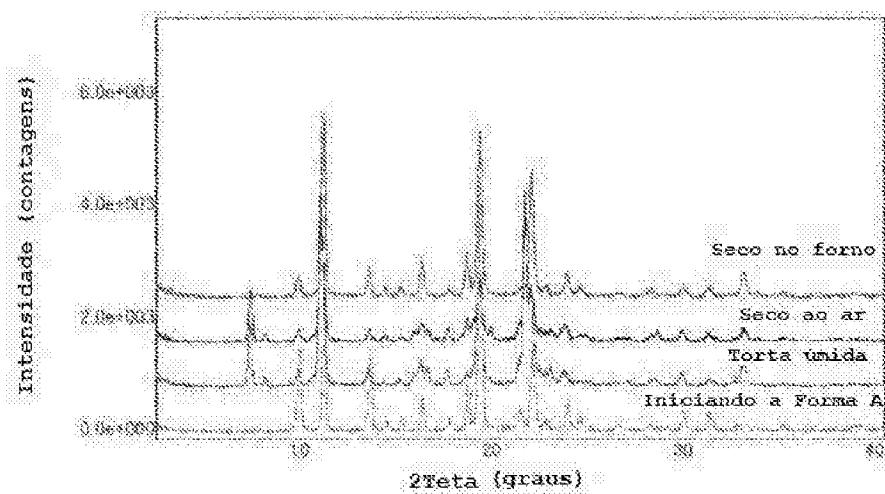


FIG. 16

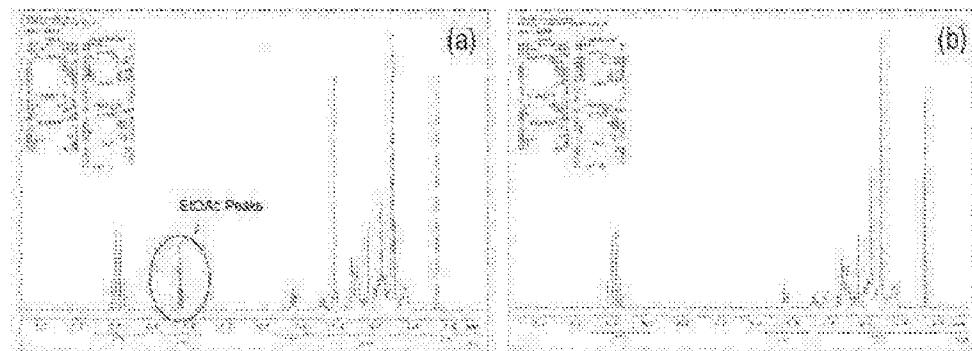


FIG. 17A e FIG. 17B.

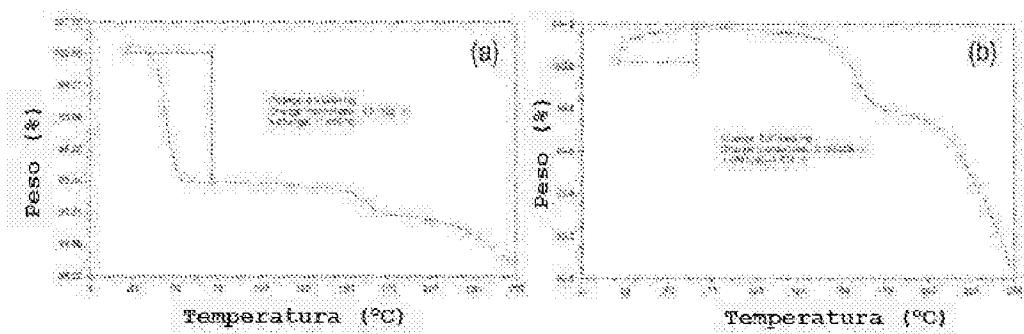


FIG. 18A e FIG. 18B

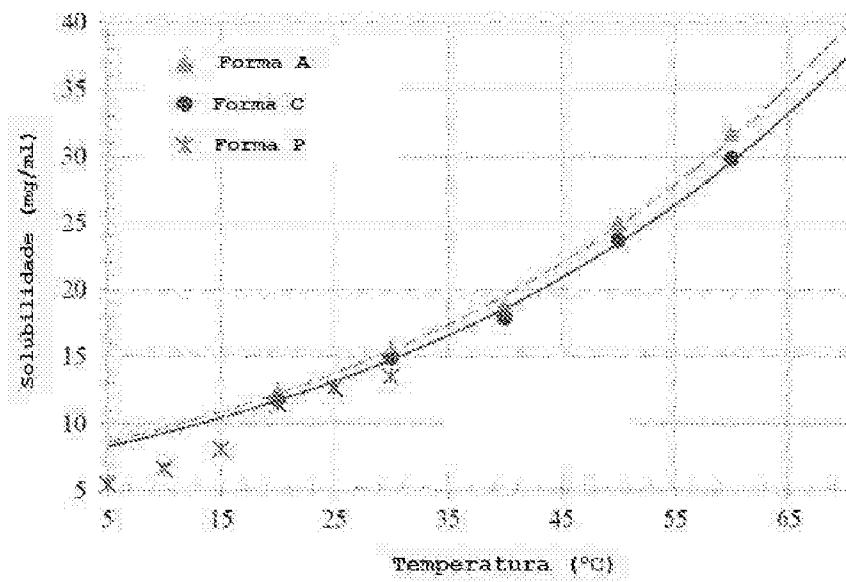


FIG. 19.

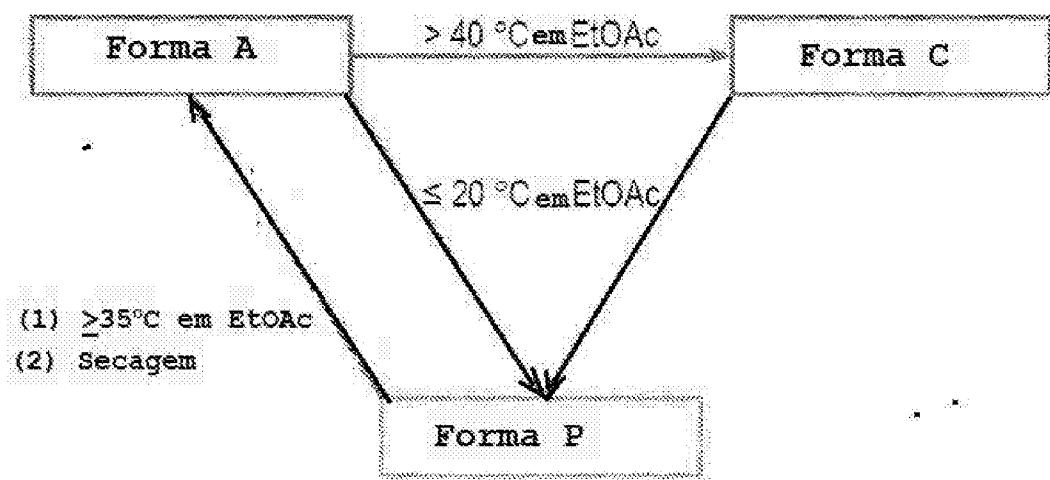
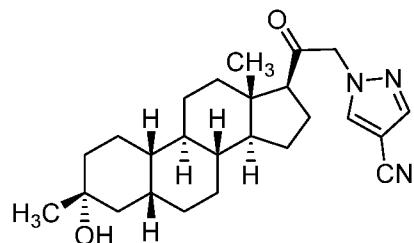


FIG. 20.

**RESUMO****UM ESTERÓIDE 19-NOR C3,3-DIISUBSTITUÍDO C21-N-PIRAZOLIL  
CRISTALINO**

Essa invenção está relacionada a um esteróide 19-nor C3,3-dissubstituído C21-pirazolil de Fórmula (I),

**Fórmula (I)**

e formas sólidas cristalinas e composições deste. Também são revelados nesse relatório descritivo métodos de produção de formas sólidas cristalinas do esteróide 19-nor C3,3-dissubstituído C21-pirazolil de Fórmula (I) e métodos de utilização do esteróide 19-nor C3,3-dissubstituído C21-pirazolil de Fórmula (I) ou formas sólidas cristalinas, sais farmaceuticamente aceitáveis, e composições farmaceuticamente aceitáveis deste.