



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

(21) BR 112021005506-1 A2



(22) Data do Depósito: 25/09/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 15/06/2021

(54) Título: FORMAS MÓRFICAS DE INIBIDORES DE FATOR COMPLEMENTAR D

(51) Int. Cl.: A61K 31/167; A61K 31/395; A61K 31/40.

(30) Prioridade Unionista: 08/11/2018 US 62/757,565; 13/11/2018 US 62/760,520; 25/01/2019 US 62/796,776; 25/09/2018 US 62/736,294.

(71) Depositante(es): ACHILLION PHARMACEUTICALS, INC..

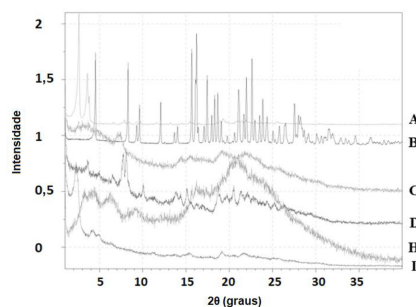
(72) Inventor(es): AVINASH PHADKE; AKIHIRO HASHIMOTO; MARK ANDRES.

(86) Pedido PCT: PCT US2019053012 de 25/09/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/069024 de 02/04/2020

(85) Data da Fase Nacional: 23/03/2021

(57) Resumo: FORMAS MÓFICAS DE INIBIDORES DE FATOR COMPLEMENTAR D. invenção se refere a formas altamente cristalinas estáveis de composto 3 inibidor de fator complementar D para aplicações terapêuticas.



“FORMAS MÓRFICAS DE INIBIDORES DE FATOR COMPLEMENTAR D”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido nº U.S. 62/736.294 depositado em 25 de setembro de 2018; Pedido nº U.S. 62/757.565 depositado em 8 de novembro de 2018; Pedido nº U.S. 62/760.520 depositado em 13 de novembro de 2018; e Pedido nº U.S. 62/796.776 depositado em 25 de janeiro de 2019. A totalidade de cada um desses pedidos está incorporada no presente documento a título de referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] Esta invenção fornece formas morfológicas isoladas vantajosas do inibidor de fator complementar D (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida.

ANTECEDENTES

[003] O sistema complementar é uma parte do sistema imunológico inato que não se adapta às mudanças ao longo da vida do hospedeiro, mas é recrutado e usado pelo sistema imunológico adaptativo. Por exemplo, o mesmo auxilia, ou complementa, a capacidade dos anticorpos e células fagocíticas para eliminar patógenos. Essa trajetória regulatória sofisticada permite uma reação rápida a organismos patogênicos, ao mesmo tempo que protege as células hospedeiras da destruição. Mais de trinta proteínas e fragmentos de proteínas constituem o sistema complementar. Essas proteínas agem através de opsonização (aumento da fagocitose de antígenos), quimiotaxia (atração de macrófagos e neutrófilos), lise celular (ruptura de membranas de células estranhas) e aglutinação (agrupamento e ligação de patógenos).

[004] O sistema complementar tem três trajetórias: clássica, alternativa e lectina. O Fator Complementar D desempenha um papel inicial e central na ativação da trajetória alternativa da cascata de complemento. A ativação da trajetória alternativa de complemento é iniciada pela hidrólise espontânea de uma ligação de tioéster dentro da proteína C3 para produzir C3(H₂O), que se associa ao Fator B para formar o complexo de C3(H₂O)B. O Fator Complementar D atua para clivar o

Fator B dentro do complexo de C3(H₂O)B para formar Ba e Bb. O fragmento Bb permanece associado a C3(H₂O) para formar a trajetória alternativa C3 convertase C3(H₂O)Bb. Além disso, o C3b gerado por qualquer uma das convertases C3 também se associa ao Fator B para formar C3bB, que o Fator D cliva para gerar a trajetória alternativa C3 convertase C3bBb de estágio final. Essa última forma da trajetória alternativa C3 convertase pode fornecer amplificação a jusante importante dentro de todas as três trajetórias complementares definidas, levando ultimamente ao recrutamento e à montagem de fatores adicionais na trajetória de cascata de complemento, incluindo a clivagem de C5 a C5a e C5b. C5b atua no conjunto de fatores C6, C7, C8 e C9 formando o complexo de ataque à membrana que pode destruir células patogênicas mediante a lise da célula.

[005] A disfunção ou ativação excessiva de complemento foi ligada a certas doenças autoimunes, inflamatórias e neurodegenerativas, bem como lesão por isquemia-reperfusão e câncer. Por exemplo, a ativação da trajetória alternativa da cascata de complemento contribui para a produção de C3a e C5a, ambas anafilatoxinas potentes, que também têm papéis em vários distúrbios inflamatórios. Portanto, em alguns casos, é desejável diminuir a resposta da trajetória complementar, incluindo a trajetória complementar alternativa. Alguns exemplos de distúrbios mediados pela trajetória de complemento incluem degeneração macular relacionada à idade (DMRI), hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), esclerose múltipla e artrite reumatoide.

[006] A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma das principais causas de perda de visão em países industrializados. Com base em vários estudos genéticos, há evidências da ligação entre a cascata de complemento e a degeneração macular. Indivíduos com mutações no gene que codifica o Fator complementar H têm um risco cinco vezes maior de degeneração macular e indivíduos com mutações em outros genes de fator complementar também têm um risco aumentado de DMRI. Indivíduos com Fator H mutante também têm níveis aumentados de proteína C reativa, um marcador de inflamação. Sem o funcionamento adequado do Fator H, a trajetória alternativa da cascata de complemento é excessivamente ativada, levando a danos celulares.

[007] A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio

hematológico não maligno caracterizado pela expansão de células-tronco hematopoiéticas e células sanguíneas maduras descendentes que são deficientes em algumas proteínas de superfície. Eritrócitos de HPN não têm a capacidade para modular sua ativação de complemento de superfície, o que leva à marca típica de HPN – a ativação crônica de anemia intravascular mediada por complemento. Atualmente, apenas um produto, o anticorpo monoclonal anti-C5 eculizumabe, foi aprovado nos EUA para o tratamento da HPN. No entanto, muitos dos pacientes tratados com eculizumabe permanecem anêmicos, e muitos pacientes continuam precisando de transfusões de sangue. Além disso, o tratamento com eculizumabe exige injeções intravenosas ao longo da vida.

[008] Distúrbios mediados por complemento adicionais incluem aqueles classificados sob glomerulopatia de componente 3 (C3G). C3G é uma entidade recentemente definida composta de doença de depósito denso (DDD) e glomerulonefrite C3 (C3GN) que abrange uma população de doenças renais crônicas em que a atividade elevada da trajetória complementar alternativa e da trajetória complementar terminal resulta em depósitos glomerulares produzidos exclusivamente a partir de complemento C3 e sem imunoglobulina (Ig).

[009] A glomerulonefrite imunocomplexa membranoproliferativa (IC-MPGN) é uma doença renal que compartilha muitas características clínicas, patológicas, genéticas e laboratoriais com C3G e, portanto, pode ser considerada uma doença irmã de C3G. Na maioria dos pacientes com IC-MPGN, uma doença ou distúrbio subjacente—mais comumente infecções, doenças autoimunes ou gamopatias monoclonais—é identificado ao qual a doença renal é secundária. Pacientes com IC-MPGN idiopática podem ter níveis baixos de C3 e normais de C4, similares àqueles observados em C3G, bem como muitos dos mesmos fatores genéticos ou adquiridos que estão associados à atividade anormal da trajetória alternativa. Embora existam hipóteses atuais sugerindo que a maioria das IC-MPGN é atribuível ao excesso de atividade da trajetória clássica, aqueles pacientes com C3 baixo e C4 normal provavelmente têm superatividade significativa da trajetória alternativa.

30 Pacientes com IC-MPGN com C3 baixo e C4 normal podem se beneficiar da inibição da trajetória alternativa.

[010] Outros distúrbios que foram associados à cascata de complemento

incluem síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa), síndrome hemolítica urêmica (SHU), aneurisma da aorta abdominal, complicações de hemodiálise, anemia hemolítica ou hemodiálise, neuromielite óptica (NMO), miastenia grave (MG) , fígado gorduroso, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), inflamação do fígado, cirrose, insuficiência hepática, dermatomiosite e esclerose lateral amiotrófica.

[011] O Fator D é um alvo atraente para a inibição ou regulação da cascata de complemento devido ao seu papel inicial e essencial na trajetória complementar alternativa e por seu papel potencial na amplificação de sinal dentro das trajetórias clássicas e complementares de lectina. A inibição do Fator D interrompe efetivamente a trajetória e atenua a formação do complexo de ataque à membrana.

[012] A Publicação de Patente PCT da Novartis WO2012/093101 intitulada “Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration” descreve certos inibidores de Fator D. Os inibidores de Fator D adicionais são descritos nas Publicações de patente PCT da Novartis WO2012093101, WO2013/164802, WO2013/192345, WO2014/002051, WO2014/002052, WO2014/002053, WO2014/002054, WO2014/002057, WO2014/002058, WO2014/002059, WO2014/005150, WO2014/009833, WO2014/143638, WO2015/009616, WO2015/009977, WO2015/066241 e WO2016088082.

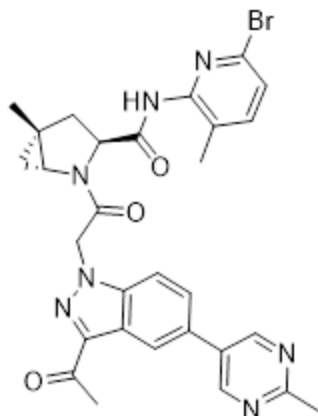
[013] Inibidores de fator complementar D adicionais são descritos nas Patentes nº U.S. 9.598.446; 9.643.986; 9.663.543; 9.695.205; 9.732.103; 9.732.104; 9.758.537; 9.796.741; 9.828.396; 10.000.516; 10.005.802; 10.011.612; 10.081.645; 10.087.203; 10.092.584; 10.100.072; 10.138.225; 10.189.869; 10.106.563; 10.301.336; e 10.287.301; nas Publicações Internacionais nº WO2019/028284; WO2018/160889; WO2018/160891; WO2018/160892; WO2017/035348; WO2017/035349; WO 2017/035351; WO 2017/035352; WO 2017/035353; WO 2017/035355; WO2017/035357; WO2017/035360; WO2017/035361; WO2017//035362; WO2017/035415; WO2017/035401; WO2017/035405; WO2017/035413; WO2017/035409; WO2017/035411; WO2017/035417; WO2017/035408 WO2015/130784; WO2015/130795; WO2015/130806; WO2015/130830; WO2015/130838; WO2015/130842; WO2015/130845; e WO2015/130854; e nas Publicações de Patente nº US 2016-

0361329; US 2016-0362432; US 2016-0362433; US 2016-0362399; US 2017-0056428; US 2017-0057950; US 2017-0057993; US 2017-0189410; US 2017-0226142; US 2017-0260219; US 2017-0298084; US 2017-0298085; US 2018-0022766; US 2018-0022767; US 2018-0072762; US 2018-0030075; US 2018-0169109; US 2018-0177761; US 2018-0179185; US 2018-0179186; US 2018-0179236; US 2018-0186782; US 2018-0201580; US 2019-0031692; US 2019-0048033; US 2019-0144473; e US 2019-0211033 todas são propriedade da Achillion Pharmaceuticals, Inc.

[014] Dada a ampla variedade de distúrbios médicos que são causados por respostas imunológicas ou inflamatórias prejudiciais, seria benéfico fornecer compostos vantajosos adicionais e formas dos mesmos para distribuição vantajosa que podem aumentar a atividade terapêutica e/ou estabilidade.

SUMÁRIO

[015] Foi revelado que o Composto **3** ((1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida) pode ser preparado em apenas algumas formas mórnicas altamente purificadas que exibem propriedades vantajosas. Foi agora constatado que diversas formas mórnicas do Composto **3**, incluindo a Forma A, a Forma B e a Forma M, existem. Essas formas mórnicas são benéficas para eficácia terapêutica e para a fabricação de formulações farmacêuticas. O Composto **3** é divulgado no Pedido PCT WO2017035353 atribuído à Achillion Pharmaceuticals.



Composto 3

[016] Conforme discutido no Exemplo 2, 27 solventes exclusivos e múltiplas

técnicas de cristalização resultaram na revelação de quatro formas estáveis: Forma A, Forma B, Forma J e Forma M. Em particular, a Forma A foi considerada altamente estável a 80 °C sem redução na pureza e foi completamente caracterizada (Exemplo 6 e Exemplo 7). Estudos adicionais sobre a Forma A do Composto 3 envolvendo técnicas de recristalização resultaram na formação da Forma B, Forma M e Forma J. Essas formas foram caracterizadas (consultar, por exemplo, o Exemplo 9 e o Exemplo 10). A Forma B é altamente estável e nenhuma alteração por XRPD ou HPLC foi observada quando o material foi armazenado a 40 °C/75% de RH, 80 °C ou em condições ambientes (Exemplo 10).

[017] Assim, a presente invenção geralmente fornece uma forma mórfica isolada do Composto 3, composições farmacêuticas contendo tal forma mórfica, métodos para inibir ou reduzir a atividade do fator de enzima D em um hospedeiro com o uso da dita forma mórfica isolada, bem como tratar um hospedeiro com uma hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) ou glomerulopatia C3 (C3G) com o uso da forma mórfica descrita no presente documento e métodos para preparar tal forma mórfica. Em uma modalidade, a forma mórfica é a Forma A. Em uma modalidade, a forma mórfica é a Forma B. Em uma modalidade, a forma mórfica é a Forma M.

[018] Em um aspecto da presente invenção, a forma mórfica do Composto 3 é caracterizada pelos valores de 2teta nas figuras a seguir +/- 0,5°, 0,4°, ou 0,3° 2teta. Em um aspecto da presente invenção, a forma mórfica do Composto 3 é caracterizada pelos valores de 2teta nas figuras a seguir +/- 0,2° 2teta. Em um aspecto da presente invenção, a forma mórfica do Composto 3 é caracterizada pelos valores de 2teta nas figuras a seguir +/- 0,1° 2teta. Portanto, sempre que um pico de XRPD é discutido ou representado como +/- 0,2° 2teta, deve ser entendido que as modalidades alternativas são +/- 0,3° 2teta, +/- 0,4° 2teta e +/- 0,4° 2teta.

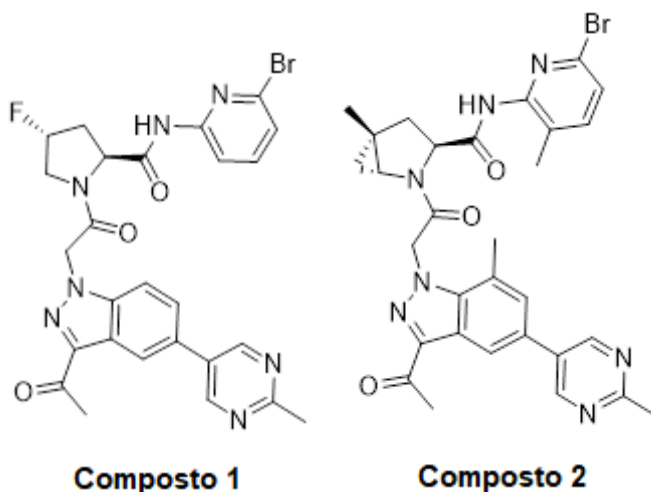
[019] Em um aspecto da presente invenção, a forma mórfica do Composto 3 é caracterizada por pelo menos três valores de 2teta de seu padrão de XRPD representativo nas Figuras. Em um aspecto da presente invenção, a forma mórfica do Composto 3 é caracterizada por pelo menos quatro valores de 2teta de seu padrão de XRPD representativo nas Figuras. Em um aspecto da presente invenção, a forma mórfica do Composto 3 é caracterizada por pelo menos cinco, seis, sete ou

oito valores de 2teta de seu padrão de XRPD representativo nas Figuras.

[020] Nessa invenção, o padrão de XRPD não é usado para identificar a estrutura química do composto, mas, em vez disso, para distinguir entre as formas sólidas do composto. Portanto, em alguns casos, apenas alguns ou talvez até mesmo um pico característico pode distinguir uma forma de outra do composto de estrutura química conhecida.

[021] Em uma modalidade, a forma mórfica fornecida do Composto 3 é usada para produzir material altamente puro para formas de dosagem de fármaco de grau farmacêutico. Por exemplo, a forma mórfica fornecida pode ser usada em uma técnica de dispersão por aspersão a seco para produzir o Composto 3 amorfo altamente puro.

[022] Métodos sintéticos melhorados para a síntese do Composto 1, Composto 2 e Composto 3 também são fornecidos. O Composto 1 é divulgado de modo geral no Pedido PCT WO2015130795 cedido à Achillion Pharmaceuticals. O Composto 2 e o Composto 3 são geralmente divulgados no Pedido PCT WO2017035353 cedido à Achillion Pharmaceuticals.



BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[023] A Figura 1 fornece padrões de XRPD (difração de raio-X em pó) de diversas Formas do Composto 3, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade medida em contagens. As Formas A, B, C, D, H e I são mostradas.

[024] A Figura 2 é uma XRPD da Forma B do Composto 3 coletada com Cu-K α conforme descrito no Exemplo 2. As condições de XRPD são conforme listado:

Tipo Bravais: monoclinico primitivo; a [Å]: 10,651; b [Å]: 6,672; c [Å]: 19,447; α [graus]: 90; β [graus]: 93,32; γ [graus]: 90; volume [Å³/célula]: 1.380,9; teores quirais: quiral; símbolo de extinção: P 1 2₁ 1; e grupo (ou grupos) de espaço: P2₁ (4). O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade medida em contagens.

[025] A Figura 3 é uma XRPD da Forma A do Composto **3** conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade medida em contagens.

[026] A Figura 4A e a Figura 4B são tabelas de intensidade de pico que correspondem ao gráfico de XRPD na Figura 3. Em uma modalidade, a Forma A do Composto **3** é caracterizada por pelo menos 3, 4, 5 ou 6 valores de 2teta +/- 0,2 2teta com uma intensidade relativa de pelo menos 10%.

[027] A Figura 5 fornece padrões de XRPD (difração de raio-X em pó) de diversas Formas do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade medida em contagens. As Formas B, A, C e uma mistura da Forma F/Forma C são mostradas.

[028] A Figura 6 é uma DSC e um gráfico de TGA da Forma B do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é a temperatura medida em °C, o eixo geométrico y esquerdo é o fluxo de calor medido em (W/g), e o eixo geométrico y direito é o peso medido em porcentagem.

[029] A Figura 7 é uma DSC e um gráfico de TGA da Forma C do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é a temperatura medida em °C, o eixo geométrico y esquerdo é o fluxo de calor medido em (W/g), e o eixo geométrico y direito é o peso medido em porcentagem.

[030] A Figura 8 fornece padrões de XRPD da Forma B do Composto **3** antes e após estresse de calor de 50 °C em pastas fluidas de EtOAc e a Forma E em uma pasta fluida de acetonitrila à temperatura ambiente, conforme descrito no Exemplo 2.

30 **[031]** A Figura 9 fornece padrões de XRPD da Forma C do Composto **3**, Forma G e uma mistura das Forma F e C após estresse de calor de 50 °C, conforme descrito no Exemplo 2.

[032] A Figura 10 fornece padrões de XRPD da Forma G do Composto **3** antes e depois do estresse de calor de 50 °C, conforme descrito no Exemplo 2.

[033] A Figura 11 é uma DSC e um gráfico de TGA da Forma E do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é a temperatura medida em °C, o eixo geométrico y esquerdo é o fluxo de calor medido em (W/g), e o eixo geométrico y direito é o peso medido em porcentagem.

[034] A Figura 12 fornece padrões de XRPD (difração de raio-X em pó) de diversas Formas do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade medida em contagens. A Forma J, Forma K e Forma J com uma impureza de Forma L menor são mostradas

[035] A Figura 13 é uma XRPD da Forma J do Composto **3** conforme descrito no Exemplo 2. As condições de XRPD são conforme listado: Tipo Bravais: monoclinico primitivo; a [Å]: 4,802; b [Å]: 27,440; c [Å]: 24,660; α [graus]: 90; β [graus]: 91,48; γ [graus]: 90; volume [Å³/célula]: 3.248,3; teores quirais: quiral; símbolo de extinção: $P\ 1\ 2_1\ 1$; e grupo (ou grupos) de espaço: $P2_1\ (4)$. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade medida em contagens.

[036] A Figura 14 é uma DSC e um gráfico de TGA da Forma J do Composto **3**. O eixo geométrico x é a temperatura medida em °C, o eixo geométrico y esquerdo é o fluxo de calor medido em (W/g), e o eixo geométrico y direito é o peso medido em porcentagem conforme descrito no Exemplo 2.

[037] A Figura 15 fornece o padrão de XRPD da Forma J do Composto **3** (com impureza de Forma L menor) em comparação com a XRPD de Forma G resultante após a Forma J (com impureza de Forma L menor) ser submetida a estresse de calor de 50 °C, conforme descrito no Exemplo 2.

[038] A Figura 16 é uma DSC e um gráfico de TGA da Forma G do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é a temperatura medida em °C, o eixo geométrico y esquerdo é o fluxo de calor medido em (W/g), e o eixo geométrico y direito é o peso medido em porcentagem.

[039] A Figura 17 é uma XRPD da Forma G do Composto **3** em comparação com a XRPD de Forma M resultante após a Forma G ser submetida a estresse de

calor de 160 °C, conforme descrito no Exemplo 2.

[040] A Figura 18 é uma XRPD da Forma M do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. As condições de XRPD são mostradas.

[041] A Figura 19 é uma DSC e um gráfico de TGA da Forma M do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é a temperatura medida em °C, o eixo geométrico y esquerdo é o fluxo de calor medido em (W/g), e o eixo geométrico y direito é o peso medido em porcentagem.

[042] A Figura 20 fornece padrões de XRPD (difração de raio-X em pó) de diversas Formas do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade medida em contagens. Quando a Forma B e a Forma M são misturadas à temperatura ambiente, as duas formas permanecem. Quando a Forma B e a Forma M são misturadas a 50 °C, a Forma M é formada.

[043] A Figura 21 é uma DSC e um gráfico de TGA da Forma A do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é a temperatura medida em °C, o eixo geométrico y esquerdo é o fluxo de calor medido em (W/g), e o eixo geométrico y direito é o peso medido em porcentagem.

[044] A Figura 22 fornece padrões de XRPD (difração de raio-X em pó) do material desordenado e Forma A do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade medida em contagens.

[045] A Figura 23 são imagens de experimentos de fusão para a Forma A do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2.

[046] A Figura 24 é uma DSC e um gráfico de TGA do material desordenado do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x é a temperatura medida em °C, o eixo geométrico y esquerdo é o fluxo de calor medido em (W/g), e o eixo geométrico y direito é o peso medido em porcentagem.

[047] A Figura 25 é uma plotagem de isoterma de DVS do Composto **3** amorfo. O eixo geométrico x é a RH medida em porcentagem, e o eixo geométrico y é a mudança na massa medida em porcentagem. Os dados correspondentes a esse experimento são apresentados no Exemplo 3.

[048] A Figura 26 é uma sobreposição de XRPD (difração de raio-X em pó)

comparando a Forma I do Composto **2** ao Composto **2** amorfo.

[049] A Figura 27 é uma imagem coletada da análise de microscopia de estágio quente da Forma I do Composto **2**. A imagem mostra o caráter de birrefringência da forma mórfica.

[050] A Figura 28 é uma micrografia de PLM da Forma A do Composto **3** conforme descrito no Exemplo 6.

[051] A Figura 29 é um gráfico de TG/DTA da Forma A do Composto **3** conforme descrito no Exemplo 6. O eixo geométrico x é a temperatura medida em Celsius. O eixo geométrico x direito é a perda de peso medida em porcentagem, e o eixo geométrico x esquerdo é a DTA medida em μV .

[052] A Figura 30 é uma plotagem isotérmica de DVS da Forma A do Composto **3** conforme descrito no Exemplo 6. A amostra foi executada a 25 °C. O eixo geométrico x é a RH alvo medida em porcentagem, e o eixo geométrico y é a mudança na massa medida em porcentagem.

[053] A Figura 31 é uma plotagem cinética de DVS da Forma A do Composto **3** conforme descrito no Exemplo 6. O eixo geométrico y direito é a RH alvo medida em porcentagem, e o eixo geométrico y esquerdo é a mudança na massa medida em porcentagem. O tempo do eixo geométrico x medido em minutos.

[054] A Figura 32 fornece um estudo pós-hidratação de análise de XRPD da Forma A do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 7. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus e o eixo geométrico y é a intensidade.

[055] A Figura 33 fornece uma análise de XRPD da Forma A do Composto **3** após 2 e 5 minutos de moagem, conforme descrito no Exemplo 7. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

[056] A Figura 34A é uma micrografia de PLM da Forma A do Composto **3** após 2 minutos de moagem, conforme descrito no Exemplo 7.

[057] A Figura 34B é uma micrografia de PLM da Forma A do Composto **3** após 5 minutos de moagem, conforme descrito no Exemplo 7.

[058] A Figura 35A fornece uma análise de XRPD da Forma A do Composto **3** após compressão de 2,5 KN e 5,0 KN conforme descrito no Exemplo 7. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

[059] A Figura 35B é uma micrografia de PLM da Forma A do Composto **3**

após compressão de 2,5 KN conforme descrito no Exemplo 7.

[060] A Figura 35C é uma micrografia de PLM da Forma A do Composto **3** após compressão de 5,0 KN conforme descrito no Exemplo 7.

[061] A Figura 36 é uma sobreposição de XRPD da Forma A do Composto **3** após a agitação no meio selecionado (FaSSIF, FeSSIF, FaSSGF, citrato de pH 4 e fosfato de pH 6,8) conforme descrito no Exemplo 7. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

[062] A Figura 37 fornece uma sobreposição de XRPD da Forma N e da Forma O juntamente com a Forma B e a Forma J isoladas após os experimentos de ciclagem de temperatura, conforme descrito no Exemplo 9. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

[063] A Figura 38 é um termograma de TG/DTA de padrão N isolado, conforme descrito no Exemplo 9. O eixo geométrico x é a temperatura medida em Celsius. O eixo geométrico x direito é a perda de peso medida em porcentagem, e o eixo geométrico x esquerdo é a DTA medida em μV .

[064] A Figura 39 é um termograma de TG/DTA de padrão O isolado, conforme descrito no Exemplo 9. O eixo geométrico x é a temperatura medida em Celsius. O eixo geométrico x direito é a perda de peso medida em porcentagem, e o eixo geométrico x esquerdo é a DTA medida em μV .

[065] A Figura 40 fornece uma sobreposição de XRPD de sólidos selecionados, incluindo o padrão P, resultante da ciclagem de temperatura, conforme descrito no Exemplo 9. O eixo geométrico x é 2Teta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

[066] A Figura 41A é uma plotagem isotérmica de DVS da Forma B do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 10. O eixo geométrico x é a RH alvo medida em porcentagem, e o eixo geométrico y é a mudança na massa medida em porcentagem.

[067] A Figura 41B é uma plotagem cinética de DVS da Forma B do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 10. O eixo geométrico y direito é a RH alvo medida em porcentagem, e o eixo geométrico y esquerdo é a mudança na massa medida em porcentagem. O tempo do eixo geométrico x medido em minutos.

[068] A Figura 42 fornece difratogramas de VT-XRPD na medida em que a

amostra da Forma B do Composto **3** foi aquecida até 250 °C, conforme descrito no Exemplo 10. O eixo geométrico x é 2Theta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

[069] A Figura 43 é uma micrografia de PLM da Forma B do Composto **3** conforme descrito no Exemplo 10.

[070] A Figura 44A é uma plotagem isotérmica de DVS da Forma J do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 10. O eixo geométrico x é a RH alvo medida em porcentagem, e o eixo geométrico y é a mudança na massa medida em porcentagem.

[071] A Figura 44B é uma plotagem cinética de DVS da Forma J do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 10. O eixo geométrico y direito é a RH alvo medida em porcentagem, e o eixo geométrico y esquerdo é a mudança na massa medida em porcentagem. O tempo do eixo geométrico x medido em minutos.

[072] A Figura 44C fornece uma análise de XRPD pós-DVS da Forma J do Composto **3** conforme descrito no Exemplo 10. O eixo geométrico x é 2Theta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

[073] A Figura 44D fornece uma sobreposição de difratogramas de VT-XRPD na medida em que a amostra da Forma J do Composto **3** foi aquecida até 170 °C, conforme descrito no Exemplo 10. O eixo geométrico x é 2Theta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

[074] A Figura 44E é uma micrografia de PLM da Forma J do Composto **3** conforme descrito no Exemplo 10.

[075] A Figura 45 é um diagrama de fluxo dos estudos polimórficos, conforme descrito no Exemplo 9 e no Exemplo 10. Cada número representa uma técnica de cristalização que proporciona a forma, o padrão ou o material amorfo indicado pela seta. As técnicas de cristalização numeradas são da seguinte forma: 1) ciclagem de temperatura em 2-propanol, metil etil cetona, 2-metil THF, 1-butanol, 2-propanol/heptano (95:5% em v/v), e 2-propanol/água (70:30 % em v/v); 2) secagem a 50 °C por 24 horas, secagem com 2-propanol/água (70:30% em v/v) ou liofilização (1,4-dioxano); 3) ciclagem de temperatura em acetona e 2-propanol/heptano (70:30% em v/v) ou adição de antissolvente (heptano) a uma solução MBK saturada; 4) ciclagem de temperatura em acetonitrila; 5) aquecimento

até 120 °C; 6) aquecimento até 160 °C; 7) 24 horas de secagem a 50 °C; 8) ciclagem de temperatura em metanol; 9) ciclagem de temperatura em acetona por 2,5 dias; 10) ciclagem de temperatura em etanol/água (40:60% em v/v); 11) adição de antissolvente (água) a uma solução saturada de etanol/água (40:60% em v/v) ou adição de antissolvente (heptano) a uma solução saturada de 2-propanol/heptano (70:30% em v/v); e 12) secagem a 50 °C por cerca de 24 horas.

[076] A Figura 46 é um diagrama de fluxo do experimento de pasta fluida competitivo, conforme descrito no Exemplo 11. As condições são conforme descritas. Condição 1: 70% de 2-propanol/30% de heptano (% em v/v) ambiente e agitação ambiente de 2 dias. Condição 2: heptano 60 °C 5 e agitação de 12 dias. Condição 3: acetona ambiente e 40 °C e agitação de 2 dias. Condição 4: acetonitrila ambiente e 60 °C e agitação de 2 dias. Condição 5: acetonitrila ambiente e agitação de 5 dias. Condição 6: acetona ambiente e agitação de 5 dias. Condição 7: acetona ambiente e 40 °C 1 semana e 12 dias (com o uso de solução saturada do Composto **3**). Condição 8: Água 60 °C agitação de 5 dias e 12 dias (com o uso de solução saturada do Composto **3**). Condição 9: 50% de 2-propanol/50% de heptano (% em v/v) 60 °C 12 dias (predominantemente amorfo com sinais de A (com o uso de solução saturada do Composto **3**)).

[077] A Figura 47 fornece uma sobreposição de difratogramas de XRPD após os experimentos de trituração, conforme descrito no Exemplo 12. O eixo geométrico x é 2Theta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

[078] A Figura 48A fornece uma sobreposição de difratogramas de XRPD após a compressão de uma mistura da Forma A e Forma B do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 13. O eixo geométrico x é 2Theta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

[079] A Figura 48B fornece uma sobreposição de difratogramas de XRPD após a compressão da Forma B do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 13. O eixo geométrico x é 2Theta medido em graus, e o eixo geométrico y é a intensidade.

30 **[080]** A Figura 49 é o termograma de DSC de uma mistura da Forma A e Forma B do Composto **3**, conforme descrito no Exemplo 14. O eixo geométrico x é a temperatura medida em Celsius, e o eixo geométrico y é o fluxo de calor

normalizado medido em (W/g).

[081] A Figura 50 são os inibidores de fator D Composto **1**, Composto **2** e Composto **3**.

[082] A Figura 51 é um difratograma de XRPD para a Forma A do Composto **3**.

[083] A Figura 52 é um difratograma de XRPD para a Forma B do Composto **3**.

[084] A Figura 53 é um difratograma de XRPD para a Forma G do Composto **3**.

[085] A Figura 54 é um difratograma de XRPD para a Forma J do Composto **3**.

[086] A Figura 55 é um difratograma de XRPD para a Forma M do Composto **3**.

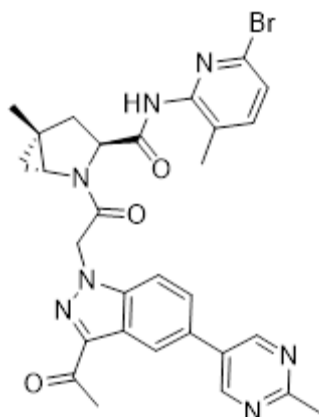
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[087] Não pode ser previsto com antecedência se um composto existe em mais de uma forma sólida ou quais podem ser as várias propriedades de qualquer forma sólida se uma ou mais existirem, ou se as propriedades são vantajosas para uma forma de dosagem terapêutica ou para exigências de fabricação, para atender às especificações farmacêuticas e/ou para formulações vantajosas. A título de exemplo, o medicamento ritonavir é ativo em uma forma polimórfica e inativo em outra, sendo a forma inativa a mais estável.

[088] As formas sólidas de compostos podem ser caracterizadas por métodos analíticos, tais como padrão de difração de raio-X em pó (XRDP ou PXRD), análise termogravimétrica (TGA), TGA com análise de efluente gasoso IR, Calorimetria de Varredura diferencial (DSC), ponto de fusão, Espectroscopia FT-Raman, Sorção de Vapor dinâmica (DVS), microscopia de luz polarizada (PLM) ou outras técnicas conhecidas na arte.

COMPOSTO 3

[089] Os estudos polimórficos do Composto **3** resultaram na descoberta de três formas mórificas superiores (Formas A, B e M) de pelo menos treze formas identificadas. As formas do Composto **3** são caracterizadas pelos padrões de XRPD mostrados nas Figuras 1 a 24 e 51 a 55.

**Composto 3****FORMA A**

[090] A Forma A é caracterizada por um padrão de XRPD na ou substancialmente semelhante a este estabelecido na Figura 3 ou Figura 51. Em uma modalidade, a Forma A do Composto **3** isolada é caracterizada pela DSC na Figura 37.

[091] Em uma modalidade, a Forma A do Composto **3** é caracterizada por um padrão de XRPD que compreende

- a) valores de 2θ incluindo ou selecionados dentre 3,73, 9,3, 11,7, 9,5, 7,6, 6,7, 6,0, 5,7, 5,6, 5,4 e 4,2 $\pm$ 0,2° 2θ ;
- b) pelo menos dois, três ou quatro valores de 2θ selecionados dentre 3,73, 9,3, 11,7, 9,5, 7,6, 6,7, 6,0, 5,7, 5,6, 5,4 e 4,2 $\pm$ 0,2° 2θ ;
- c) pelo menos cinco, seis ou sete valores de 2θ selecionados dentre 3,73, 9,3, 11,7, 9,5, 7,6, 6,7, 6,0, 5,7, 5,6, 5,4 e 4,2 $\pm$ 0,2° 2θ ;
- d) pelo menos oito ou nove valores de 2θ selecionados dentre 3,73, 9,3, 11,7, 9,5, 7,6, 6,7, 6,0, 5,7, 5,6, 5,4 e 4,2 $\pm$ 0,2° 2θ ;
- e) valores de 2θ incluindo pelo menos ou selecionados dentre 3,73, 9,3, 11,7, 9,5, 7,6, 6,7, 6,0, 5,7, 5,6, 5,4 e 4,2 $\pm$ 0,2° 2θ ; ou
- f) pelo menos um valor de 2θ selecionado dentre 3,73, 9,3, 11,7, 9,5, 7,6, 6,7, 6,0, 5,7, 5,6, 5,4 e 4,2 $\pm$ 0,2° 2θ .

[092] Em uma modalidade, a Forma A do Composto **3** isolada é caracterizada como tendo uma T_g entre 110 °C e 120 °C. A Forma A pode ser preparada com o uso de cristalização seletiva. O método pode ser executado tratando-se uma solução que compreende um solvente (ou solventes) adequado e

o Composto **3** opcionalmente na presença de uma ou mais sementes que compreendem a Forma A em condições que fornecem a cristalização da Forma A conforme descrito em mais detalhes abaixo. Em uma modalidade, a Forma A é altamente estável com uma vida útil longa e degradação mínima.

[093] A presente invenção inclui pelo menos as seguintes modalidades da Forma A do Composto **3**:

- a) uma Forma cristalina isolada A do Composto **3** caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos três valores de 2θ selecionado dentre $3,7\pm 0,2^\circ$, $9,3\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $9,5\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $6,7\pm 0,2^\circ$, $6,0\pm 0,2^\circ$, $5,7\pm 0,2^\circ$, $5,6\pm 0,2^\circ$, $5,4\pm 0,2^\circ$ e $4,2\pm 0,2^\circ$;
- b) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos quatro valores de 2θ selecionados dentre $3,7\pm 0,2^\circ$, $9,3\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $9,5\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $6,7\pm 0,2^\circ$, $6,0\pm 0,2^\circ$, $5,7\pm 0,2^\circ$, $5,6\pm 0,2^\circ$, $5,4\pm 0,2^\circ$ e $4,2\pm 0,2^\circ$;
- c) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** das modalidades (a) ou (b) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2θ de $3,7\pm 0,2^\circ$;
- d) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** das modalidades (a), (b) ou (c) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2θ de $9,3\pm 0,2^\circ$;
- e) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (d), em que o padrão de XRPD tem os valores de 2θ característicos da Figura 3;
- b) uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina isolada A do Composto **3** de qualquer uma das modalidades reivindicadas (a) a (e) em um excipiente farmacêuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- c) um método para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma cristalina isolada A do Composto **3** ou uma composição

- farmacêutica da mesma de acordo com qualquer uma das modalidades (a) a (e), opcionalmente um excipiente farmacêuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- d) o método da modalidade de (g) em que o indivíduo é um ser humano;
- e) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e), opcionalmente em um excipiente farmacêuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, para uso no tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;
- f) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** da modalidade (i), em que o indivíduo é um ser humano;
- g) o uso da Forma cristalina isolada A do Composto **3** ou composição farmacêutica da mesma de qualquer uma das modalidades (a) a (e), opcionalmente em um excipiente farmacêuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;
- h) o uso da modalidade (k) em que o indivíduo é um ser humano;
- i) qualquer uma das modalidades acima em que os picos estão, em vez disso, dentro de $\pm 0,4^\circ$; e
- j) qualquer uma das modalidades acima em que os picos estão, em vez disso, dentro de $\pm 0,3^\circ$;

[094] Em outra modalidade, a presente invenção inclui pelo menos as seguintes modalidades da Forma A do Composto **3**:

- a) um Forma cristalina isolada A do Composto **3** caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos um valor de 2teta selecionado dentre $2,6 \pm 0,4^\circ$, $3,6 \pm 0,4^\circ$ e $3,8 \pm 0,4^\circ$;
- b) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos dois valores de 2teta selecionados dentre $2,6 \pm 0,4^\circ$, $3,6 \pm 0,4^\circ$ e $3,8 \pm 0,4^\circ$;
- c) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** da modalidade (a)

caracterizada por um padrão de XRPD que compreende os valores de 2teta selecionados dentre $2,6\pm0,4^\circ$, $3,6\pm0,4^\circ$ e $3,8\pm0,4^\circ$;

- d) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** das modalidades (a) ou (b) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2teta de $2,6\pm0,2^\circ$;
- e) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (d) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2teta de $3,6\pm0,2^\circ$;
- f) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e), em que o padrão de XRPD tem os valores de 2θ característicos da Figura 51;
- g) uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina isolada A do Composto **3** de qualquer uma das modalidades reivindicadas (a) a (f) em um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- h) um método para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma cristalina isolada A do Composto **3** ou uma composição farmacêutica da mesma de acordo com qualquer uma das modalidades (a) a (f), opcionalmente um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- i) o método da modalidade de (h) em que o indivíduo é um ser humano;
- b) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (f), opcionalmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, para uso no tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;
- c) a Forma cristalina isolada A do Composto **3** da modalidade (j), em que o indivíduo é um ser humano;
- d) o uso da Forma cristalina isolada A do Composto **3** ou composição farmacêutica da mesma de qualquer uma das modalidades (a) a (f),

opcionalmente em um excipiente farmacologicamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;

e) o uso da modalidade (I) em que o indivíduo é um ser humano.

FORMA B

[095] A Forma B é caracterizada por um padrão de XRPD na ou substancialmente semelhante a este estabelecido na Figura 2 ou Figura 52. Em uma modalidade, a Forma B do Composto **3** isolada é caracterizada pela DSC na Figura 21. Em uma modalidade, a Forma B do Composto **3** isolada é caracterizada como tendo um recurso endotérmico amplo a aproximadamente 176 °C em uma análise por calorimetria de varredura diferencial. Em uma modalidade, a Forma B do Composto **3** é caracterizada como fundindo entre 150 °C e 250 °C em uma análise por VT-XRPD. Em uma modalidade, a Forma B é altamente estável com uma vida útil longa e degradação mínima.

[096] A presente invenção inclui pelo menos as seguintes modalidades da Forma B do Composto **3**:

- a) uma Forma cristalina isolada B do Composto **3** caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos três valores de 2teta selecionados dentre 16,2±0,4°, 15,7±0,4°, 4,5±0,4°, 22,6±0,4°, 17,4±0,4°, 22,0±0,4°, 8,3±0,4°, 16,1±0,4°, 21,1±0,4°, 18,7±0,4°, 18,3±0,4°, 23,9±0,4° e 27,5±0,4°;
- b) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos quatro valores de 2teta selecionados dentre 16,2±0,4°, 15,7±0,4°, 4,5±0,4°, 22,6±0,4°, 17,4±0,4°, 22,0±0,4°, 8,3±0,4°, 16,1±0,4°, 21,1±0,4°, 18,7±0,4°, 18,3±0,4°, 23,9±0,4° e 27,5±0,4°;
- c) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos quatro valores de 2teta selecionados dentre 16,2±0,4°, 15,7±0,4°, 4,5±0,4°, 22,6±0,4°, 17,4±0,4°, 22,0±0,4°, 8,3±0,4°, 16,1±0,4°, 21,1±0,4°, 18,7±0,4°, 18,3±0,4°, 23,9±0,4° e 27,5±0,4°;

- d) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos cinco valores de 2θ selecionados dentre $16,2\pm 0,4^\circ$, $15,7\pm 0,4^\circ$, $4,5\pm 0,4^\circ$, $22,6\pm 0,4^\circ$, $17,4\pm 0,4^\circ$, $22,0\pm 0,4^\circ$, $8,3\pm 0,4^\circ$, $16,1\pm 0,4^\circ$, $21,1\pm 0,4^\circ$, $18,7\pm 0,4^\circ$, $18,3\pm 0,4^\circ$, $23,9\pm 0,4^\circ$ e $27,5\pm 0,4^\circ$;
- b) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos seis valores de 2θ selecionados dentre $16,2\pm 0,4^\circ$, $15,7\pm 0,4^\circ$, $4,5\pm 0,4^\circ$, $22,6\pm 0,4^\circ$, $17,4\pm 0,4^\circ$, $22,0\pm 0,4^\circ$, $8,3\pm 0,4^\circ$, $16,1\pm 0,4^\circ$, $21,1\pm 0,4^\circ$, $18,7\pm 0,4^\circ$, $18,3\pm 0,4^\circ$, $23,9\pm 0,4^\circ$ e $27,5\pm 0,4^\circ$;
- c) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende todos os valores de 2θ selecionados dentre $16,2\pm 0,4^\circ$, $15,7\pm 0,4^\circ$, $4,5\pm 0,4^\circ$, $22,6\pm 0,4^\circ$, $17,4\pm 0,4^\circ$, $22,0\pm 0,4^\circ$, $8,3\pm 0,4^\circ$, $16,1\pm 0,4^\circ$, $21,1\pm 0,4^\circ$, $18,7\pm 0,4^\circ$, $18,3\pm 0,4^\circ$, $23,9\pm 0,4^\circ$ e $27,5\pm 0,4^\circ$;
- d) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2θ de $16,2\pm 0,4^\circ$;
- e) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2θ de $15,7\pm 0,4^\circ$;
- f) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e), em que o padrão de XRPD tem os valores de 2θ característicos da Figura 52;
- g) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (h) em que cada valor de 2θ está dentro de $0,3^\circ$;
- h) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (h) em que cada valor de 2θ está dentro de $0,2^\circ$;
- i) uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina isolada B do Composto **3** de qualquer uma das modalidades reivindicadas (a) a (k) em um excipiente farmacêuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;

- j) um método para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma cristalina isolada B do Composto **3** ou uma composição farmacêutica da mesma de acordo com qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- k) o método da modalidade de (m) em que o indivíduo é um ser humano;
- l) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, para uso no tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;
- m) a Forma cristalina isolada B do Composto **3** da modalidade (o), em que o indivíduo é um ser humano;
- n) o uso da Forma cristalina isolada B do Composto **3** ou composição farmacêutica da mesma de qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;
- o) o uso da modalidade (q) em que o indivíduo é um ser humano.

[097] A Forma B pode ser preparada com o uso de cristalização seletiva. O método pode ser executado tratando-se uma solução que compreende um solvente (ou solventes) adequado e o Composto **3** opcionalmente na presença de uma ou mais sementes que compreendem a Forma B em condições que fornecem a cristalização da Forma B conforme descrito em mais detalhes abaixo. Em uma modalidade, a Forma B é preparada realizando-se a ciclagem de temperatura do Composto amorfo **3** em acetona e 2-propanol/heptano.

FORMA M

[098] A Forma M é caracterizada por um padrão de XRPD na ou substancialmente semelhante a este estabelecido na Figura 18 ou Figura 55. Em

uma modalidade, a Forma M do Composto **3** isolada é caracterizada pela DSC na Figura 19. Em uma modalidade, a Forma M do Composto **3** isolada é caracterizada como tendo um recurso endotérmico amplo a aproximadamente 205 °C em uma análise por calorimetria de varredura diferencial. Em uma modalidade, a Forma M é altamente estável com uma vida útil longa e degradação mínima.

[099] A presente invenção inclui pelo menos as seguintes modalidades da Forma M do Composto **3**:

- a) uma Forma cristalina isolada M do Composto **3** caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos três valores de 2teta selecionado dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $7,5\pm0,4^\circ$, $23,8\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $19,1\pm0,4^\circ$, $5,2\pm0,4^\circ$, $8,3\pm0,4^\circ$, $26,2\pm0,4^\circ$, $22,8\pm0,4^\circ$, $21,7\pm0,4^\circ$ e $24,9\pm0,4^\circ$;
- b) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos quatro valores de 2teta selecionados dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $7,5\pm0,4^\circ$, $23,8\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $19,1\pm0,4^\circ$, $5,2\pm0,4^\circ$, $8,3\pm0,4^\circ$, $26,2\pm0,4^\circ$, $22,8\pm0,4^\circ$, $21,7\pm0,4^\circ$ e $24,9\pm0,4^\circ$;
- c) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos quatro valores de 2teta selecionados dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $7,5\pm0,4^\circ$, $23,8\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $19,1\pm0,4^\circ$, $5,2\pm0,4^\circ$, $8,3\pm0,4^\circ$, $26,2\pm0,4^\circ$, $22,8\pm0,4^\circ$, $21,7\pm0,4^\circ$ e $24,9\pm0,4^\circ$;
- d) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos cinco valores de 2teta selecionados dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $7,5\pm0,4^\circ$, $23,8\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $19,1\pm0,4^\circ$, $5,2\pm0,4^\circ$, $8,3\pm0,4^\circ$, $26,2\pm0,4^\circ$, $22,8\pm0,4^\circ$, $21,7\pm0,4^\circ$ e $24,9\pm0,4^\circ$;
- e) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos seis valores de 2teta selecionados dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $7,5\pm0,4^\circ$, $23,8\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $19,1\pm0,4^\circ$, $5,2\pm0,4^\circ$, $8,3\pm0,4^\circ$, $26,2\pm0,4^\circ$, $22,8\pm0,4^\circ$, $21,7\pm0,4^\circ$ e $24,9\pm0,4^\circ$;

- f) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende todos os valores de 2teta selecionados dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $7,5\pm0,4^\circ$, $23,8\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $19,1\pm0,4^\circ$, $5,2\pm0,4^\circ$, $8,3\pm0,4^\circ$, $26,2\pm0,4^\circ$, $22,8\pm0,4^\circ$, $21,7\pm0,4^\circ$ e $24,9\pm0,4^\circ$;
- g) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2teta de $15,0\pm0,4^\circ$;
- h) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2teta de $7,5\pm0,4^\circ$;
- i) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e), em que o padrão de XRPD tem os valores de 2 θ característicos da Figura 55;
- j) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (h) em que cada valor de 2teta está dentro de $0,3^\circ$;
- k) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (h) em que cada valor de 2teta está dentro de $0,2^\circ$;
- l) uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina isolada M do Composto **3** de qualquer uma das modalidades reivindicadas (a) a (k) em um excipiente farmacêuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- m) um método para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma cristalina isolada M do Composto **3** ou uma composição farmacêutica da mesma de acordo com qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente um excipiente farmacêuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- n) o método da modalidade de (m) em que o indivíduo é um ser humano;
- b) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente em um excipiente

farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, para uso no tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;

- c) a Forma cristalina isolada M do Composto **3** da modalidade (o), em que o indivíduo é um ser humano;
- d) o uso da Forma cristalina isolada M do Composto **3** ou composição farmacêutica da mesma de qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;
- e) o uso da modalidade (q) em que o indivíduo é um ser humano.

[100] A Forma M pode ser preparada com o uso de cristalização seletiva. O método pode ser executado tratando-se uma solução que compreende um solvente (ou solventes) adequado e o Composto **3** opcionalmente na presença de uma ou mais sementes que compreendem a Forma M em condições que fornecem a cristalização da Forma M conforme descrito em mais detalhes abaixo. Em uma modalidade, a Forma M é preparada realizando-se a ciclagem de temperatura do Composto amorfo **3** em acetona por aproximadamente 2,5 dias.

FORMA G

[101] A Forma G é caracterizada por um padrão de XRPD na ou substancialmente semelhante a este estabelecido na Figura 10 ou Figura 53. Em uma modalidade, a Forma G do Composto **3** isolada é caracterizada pela DSC na Figura 16.

[102] A presente invenção inclui pelo menos as seguintes modalidades da Forma G do Composto **3**:

- a) uma Forma cristalina isolada G do Composto **3** caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos três valores de 2θ selecionado dentre $15,0\pm 0,4^\circ$, $8,0\pm 0,4^\circ$, $16,3\pm 0,4^\circ$, $14,8\pm 0,4^\circ$, $7,3\pm 0,4^\circ$, $16,1\pm 0,4^\circ$, $4,1\pm 0,4^\circ$, $13,1\pm 0,4^\circ$, $10,2\pm 0,4^\circ$ e $5,1\pm 0,4^\circ$;
- b) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos

quatro valores de 2teta selecionados dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $8,0\pm0,4^\circ$, $16,3\pm0,4^\circ$, $14,8\pm0,4^\circ$, $7,3\pm0,4^\circ$, $16,1\pm0,4^\circ$, $4,1\pm0,4^\circ$, $13,1\pm0,4^\circ$, $10,2\pm0,4^\circ$ e $5,1\pm0,4^\circ$;

- c) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos quatro valores de 2teta selecionados dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $8,0\pm0,4^\circ$, $16,3\pm0,4^\circ$, $14,8\pm0,4^\circ$, $7,3\pm0,4^\circ$, $16,1\pm0,4^\circ$, $4,1\pm0,4^\circ$, $13,1\pm0,4^\circ$, $10,2\pm0,4^\circ$ e $5,1\pm0,4^\circ$;
- d) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos cinco valores de 2teta selecionados dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $8,0\pm0,4^\circ$, $16,3\pm0,4^\circ$, $14,8\pm0,4^\circ$, $7,3\pm0,4^\circ$, $16,1\pm0,4^\circ$, $4,1\pm0,4^\circ$, $13,1\pm0,4^\circ$, $10,2\pm0,4^\circ$ e $5,1\pm0,4^\circ$;
- b) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos seis valores de 2teta selecionados dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $8,0\pm0,4^\circ$, $16,3\pm0,4^\circ$, $14,8\pm0,4^\circ$, $7,3\pm0,4^\circ$, $16,1\pm0,4^\circ$, $4,1\pm0,4^\circ$, $13,1\pm0,4^\circ$, $10,2\pm0,4^\circ$ e $5,1\pm0,4^\circ$;
- c) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende todos os valores de 2teta selecionados dentre $15,0\pm0,4^\circ$, $8,0\pm0,4^\circ$, $16,3\pm0,4^\circ$, $14,8\pm0,4^\circ$, $7,3\pm0,4^\circ$, $16,1\pm0,4^\circ$, $4,1\pm0,4^\circ$, $13,1\pm0,4^\circ$, $10,2\pm0,4^\circ$ e $5,1\pm0,4^\circ$;
- d) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2teta de $15,0\pm0,4^\circ$;
- e) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2teta de $8,0\pm0,4^\circ$;
- f) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e), em que o padrão de XRPD tem os valores de 2θ característicos da Figura 53;

- g) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (h) em que cada valor de 2θ está dentro de $0,3^\circ$;
- h) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (h) em que cada valor de 2θ está dentro de $0,2^\circ$;
- i) uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina isolada G do Composto **3** de qualquer uma das modalidades reivindicações (a) a (k) em um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- j) um método para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma cristalina isolada G do Composto **3** ou uma composição farmacêutica da mesma de acordo com qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- k) o método da modalidade de (m) em que o indivíduo é um ser humano;
- l) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, para uso no tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;
- m) a Forma cristalina isolada G do Composto **3** da modalidade (o), em que o indivíduo é um ser humano;
- n) o uso da Forma cristalina isolada G do Composto **3** ou composição farmacêutica da mesma de qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;
- o) o uso da modalidade (q) em que o indivíduo é um ser humano.

30

FORMA J

[103] A Forma J é caracterizada por um padrão de XRPD na ou

substancialmente semelhante a este estabelecido na Figura 13 ou Figura 54. Em uma modalidade, a Forma J do Composto **3** isolada é caracterizada pela DSC na Figura 14.

[104] A presente invenção inclui pelo menos as seguintes modalidades da Forma J do Composto **3**:

- a) uma Forma cristalina isolada J do Composto **3** caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos três valores de 2teta selecionados dentre $13,4\pm0,4^\circ$, $4,8\pm0,4^\circ$, $6,4\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $23,3\pm0,4^\circ$ e $7,4\pm0,4^\circ$;
- b) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos quatro valores de 2teta selecionados dentre $13,4\pm0,4^\circ$, $4,8\pm0,4^\circ$, $6,4\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $23,3\pm0,4^\circ$ e $7,4\pm0,4^\circ$;
- c) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos quatro valores de 2teta selecionados dentre $13,4\pm0,4^\circ$, $4,8\pm0,4^\circ$, $6,4\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $23,3\pm0,4^\circ$ e $7,4\pm0,4^\circ$;
- d) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos cinco valores de 2teta selecionados dentre $13,4\pm0,4^\circ$, $4,8\pm0,4^\circ$, $6,4\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $23,3\pm0,4^\circ$ e $7,4\pm0,4^\circ$;
- e) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos seis valores de 2teta selecionados dentre $13,4\pm0,4^\circ$, $4,8\pm0,4^\circ$, $6,4\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $23,3\pm0,4^\circ$ e $7,4\pm0,4^\circ$;
- f) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** da modalidade (a) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende todos os valores de 2teta selecionados dentre $13,4\pm0,4^\circ$, $4,8\pm0,4^\circ$, $6,4\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $23,3\pm0,4^\circ$ e $7,4\pm0,4^\circ$;
- g) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2teta de $13,4\pm0,4^\circ$;

- h) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e) caracterizada por um padrão de XRPD que compreende pelo menos o valor de 2θ de $4,8 \pm 0,4^\circ$;
- i) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (e), em que o padrão de XRPD tem os valores de 2θ característicos da Figura 54;
- j) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (h) em que cada valor de 2θ está dentro de $0,3^\circ$;
- k) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (h) em que cada valor de 2θ está dentro de $0,2^\circ$;
- l) uma composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina isolada J do Composto **3** de qualquer uma das modalidades reivindicações (a) a (k) em um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- m) um método para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma cristalina isolada J do Composto **3** ou uma composição farmacêutica da mesma de acordo com qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida;
- n) o método da modalidade de (m) em que o indivíduo é um ser humano;
- b) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** de qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida, para uso no tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;
- c) a Forma cristalina isolada J do Composto **3** da modalidade (o), em que o indivíduo é um ser humano;
- d) o uso da Forma cristalina isolada J do Composto **3** ou composição farmacêutica da mesma de qualquer uma das modalidades (a) a (k), opcionalmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável para

distribuição de dosagem sólida, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo;

e) o uso da modalidade (q) em que o indivíduo é um ser humano.

[105] Em uma modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende a Forma A, Forma B ou Forma M mórfica do Composto **3** isolada e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[106] Em um aspecto da presente invenção, um método para tratar um distúrbio mediado pelo fator D de complemento é fornecido, por exemplo, hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) ou glomerulopatia C3 (C3G) é fornecido que compreende a administração a um hospedeiro que precisa do mesmo de um medicamento terapeuticamente eficaz quantidade da Forma isolada do Composto **3**. Em uma modalidade, a Forma é selecionada dentre a Forma A, Forma B ou Forma M.

[107] Em um aspecto da presente invenção, é fornecido um método para tratar um distúrbio selecionado dentre glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II (MPGNII), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), fígado gorduroso, inflamação do fígado, cirrose, insuficiência hepática, dermatomiosite e esclerose lateral amiotrófica que compreende administrar a um hospedeiro que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma isolada do Composto **3**. Em uma modalidade, a Forma é selecionada dentre a Forma A, Forma B ou Forma M.

[108] Em um aspecto da presente invenção, um método para tratar um distúrbio selecionado dentre esclerose múltipla, artrite, doença respiratória, doença cardiovascular, DPOC, artrite reumatoide, síndrome hemolítica urêmica atípica e síndrome hemolítica urêmica típica é fornecido que compreende a administração a um hospedeiro que precisa do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma isolada do Composto **3**. Em uma modalidade, a Forma é selecionada dentre a Forma A, Forma B ou Forma M.

[109] Em um aspecto da presente invenção, um método para tratar um distúrbio selecionado dentre glomerulonefrite de membrana, degeneração macular relacionada à idade (DMRI), degeneração da retina e diabetes tipo I ou complicações dos mesmos é fornecido que compreende a administração a um

hospedeiro que precisa do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma isolada do Composto **3**. Em uma modalidade, a Forma é selecionada dentre a Forma A, Forma B ou Forma M.

[110] Em uma modalidade, um método terapêutico é fornecido para tratar um paciente com um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende a administração de uma quantidade eficaz da Forma A do Composto **3** e um inibidor de C5 ao paciente que precisa do mesmo. Em uma modalidade, a Forma A do Composto **3** e o inibidor de C5 têm um efeito terapêutico sobreposto. Em uma modalidade, um método terapêutico é fornecido para tratar um paciente com um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende a administração de uma quantidade eficaz da Forma A do Composto **3** e eculizumabe ao paciente que precisa do mesmo. Em uma modalidade, a Forma A do Composto **3** e eculizumabe têm um efeito terapêutico sobreposto. Em uma modalidade, um método terapêutico é fornecido para tratar um paciente com um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende a administração da Forma A do Composto **3** e ravulizumabe ao paciente que precisa do mesmo. Em uma modalidade, a Forma A do Composto **3** e ravulizumabe têm um efeito terapêutico sobreposto. Por exemplo, o efeito terapêutico pode ser inibição combinatória ou sinérgica.

[111] Em uma modalidade, as AUC para a Forma A do Composto **3** e para o inibidor C5 se sobrepõem.

[112] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é eculizumabe. Em uma modalidade, o inibidor de C5 é ravulizumabe. Em uma modalidade, o inibidor de C5 é uma molécula pequena. Em outra modalidade, o inibidor de C5 é um anticorpo policlonal que tem como alvo C5. Em ainda outra modalidade, o inibidor de C5 é um aptâmero.

[113] Em uma modalidade, um método terapêutico é fornecido para tratar um paciente com um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende a administração de uma quantidade eficaz da Forma B do Composto **3** e um inibidor de C5 ao paciente que precisa do mesmo. Em uma modalidade, a Forma B do Composto **3** e o inibidor de C5 têm um efeito terapêutico sobreposto. Em uma modalidade, um método terapêutico é fornecido para tratar um paciente com um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende a administração de

uma quantidade eficaz da Forma B do Composto **3** e eculizumabe ao paciente que precisa do mesmo. Em uma modalidade, a Forma B do Composto **3** e eculizumabe têm um efeito terapêutico sobreposto. Em uma modalidade, um método terapêutico é fornecido para tratar um paciente com um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende a administração da Forma B do Composto **3** e ravulizumabe ao paciente que precisa do mesmo. Em uma modalidade, a Forma B do Composto **3** e ravulizumabe têm um efeito terapêutico sobreposto. Por exemplo, o efeito terapêutico pode ser inibição combinatória ou sinérgica.

[114] Em uma modalidade, as AUC para a Forma B do Composto **3** e para o inibidor C5 se sobrepõem.

[115] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é eculizumabe. Em uma modalidade, o inibidor de C5 é ravulizumabe. Em uma modalidade, o inibidor de C5 é uma molécula pequena. Em outra modalidade, o inibidor de C5 é um anticorpo policlonal que tem como alvo C5. Em ainda outra modalidade, o inibidor de C5 é um aptâmero.

[116] Em uma modalidade, um método terapêutico é fornecido para tratar um paciente com um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende a administração de uma quantidade eficaz da Forma M do Composto **3** e um inibidor de C5 ao paciente que precisa do mesmo. Em uma modalidade, a Forma M do Composto **3** e o inibidor de C5 têm um efeito terapêutico sobreposto. Em uma modalidade, um método terapêutico é fornecido para tratar um paciente com um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende a administração de uma quantidade eficaz da Forma M do Composto **3** e eculizumabe ao paciente que precisa do mesmo. Em uma modalidade, a Forma M do Composto **3** e eculizumabe têm um efeito terapêutico sobreposto. Em uma modalidade, um método terapêutico é fornecido para tratar um paciente com um distúrbio mediado por fator complementar D que compreende a administração da Forma M do Composto **3** e ravulizumabe ao paciente que precisa do mesmo. Em uma modalidade, a Forma M do Composto **3** e ravulizumabe têm um efeito terapêutico sobreposto. Por exemplo, o efeito terapêutico pode ser inibição combinatória ou sinérgica.

[117] Em uma modalidade, as AUC para a Forma M do Composto **3** e para o inibidor C5 se sobrepõem.

[118] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é eculizumabe. Em uma modalidade, o inibidor de C5 é ravulizumabe. Em uma modalidade, o inibidor de C5 é uma molécula pequena. Em outra modalidade, o inibidor de C5 é um anticorpo policlonal que tem como alvo C5. Em ainda outra modalidade, o inibidor de C5 é um aptâmero.

DESCRIÇÃO QUÍMICA E TERMINOLOGIA

[119] Os compostos são descritos com o uso de nomenclatura padrão. A menos que seja definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado como é comumente entendido por um versado na técnica a qual esta invenção pertence.

[120] Os termos “um” e “uma” não denotam uma limitação da quantidade, mas, em vez disso, denotam a presença de pelo menos um dos itens referidos. O termo “ou” significa “e/ou”. A menção a faixas de valores destina-se meramente a servir como um método abreviado de referência individual a cada valor separado que se encontra dentro da faixa, a não ser que indicado de outro modo no presente documento, e cada valor separado está incorporado no relatório descritivo como se estivesse individualmente citado no presente documento. Os pontos de extremidade de todas as faixas estão incluídos dentro da faixa e são independentemente combináveis.

[121] Todos os métodos descritos no presente documento podem ser realizados em qualquer ordem adequada, a não ser que indicado de outro modo no presente documento ou de outro modo claramente oposto pelo contexto. O uso de quaisquer e todos os exemplos ou linguagem exemplificativa (por exemplo, “tal como”) se destina apenas à ilustração e não propõe uma limitação no escopo da invenção, a menos que reivindicado de outra maneira.

[122] “Deuteração” e “deuterado” significam que um hidrogênio é substituído por um deutério, de modo que o deutério exista em abundância natural e seja, assim, “enriquecido”. Um enriquecimento de 50% significa que, em vez de hidrogênio na posição especificada, o teor de deutério é de 50%. Para maior clareza, confirma-se que o termo “enriquecido”, conforme usado no presente documento, não significa porcentagem enriquecida em relação à abundância natural. Em outras modalidades, haverá pelo menos 80%, pelo menos 90% ou pelo

menos 95% de enriquecimento de deutério na posição ou posições deuteradas especificadas. Em outras modalidades, haverá pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% de enriquecimento de deutério na posição ou posições deuteradas especificadas indicadas. Na ausência de indicação em contrário, o enriquecimento de deutério na posição especificada do composto descrito no presente documento é de pelo menos 90%.

[123] Uma “forma de dosagem” significa uma unidade de administração de um agente ativo. Os exemplos não limitantes de formas de dosagem incluem tabletes, cápsulas, cápsulas de gel, injeções, suspensões, líquidos, fluidos intravenosos, emulsões, cremes, pomadas, supositórios, formas inaláveis, formas transdérmicas e similares.

[124] “Composições farmacêuticas” são composições que compreendem pelo menos um agente ativo, tal como um composto ou sal dos compostos ativos divulgados no presente documento, e pelo menos uma outra substância, tal como um carreador. As composições farmacêuticas contêm opcionalmente mais do que um agente ativo. “Combinações farmacêuticas” ou “terapia de combinação” refere-se à administração de pelo menos dois agentes ativos e, em uma modalidade, três ou quatro ou mais agentes ativos que podem ser combinados em uma única forma de dosagem ou fornecidos juntos em formas de dosagem separadas opcionalmente com instruções de que os agentes ativos devem ser usados juntos para tratar um distúrbio.

[125] O termo “carreador” significa um diluente, excipiente ou veículo com o qual uma forma mórfica é fornecida.

[126] Um “excipiente farmaceuticamente aceitável” significa um excipiente que é útil na preparação de uma composição/combinação farmacêutica que é geralmente segura, é suficientemente não tóxica e nem biologicamente nem indesejável de outra forma. Um “excipiente farmaceuticamente aceitável”, conforme usado no presente pedido, inclui tanto um como mais de um tal excipiente.

30 **[127]** Um “paciente” ou “hospedeiro” é um animal humano ou não humano, incluindo, porém sem limitação, símio, aviário, felino, canino, bovino, equino ou porcino que precisa de tratamento médico. O tratamento médico pode incluir o tratamento de uma afecção existente, tal como uma doença ou um distúrbio, ou um

tratamento profilático ou diagnóstico. Em uma modalidade particular, o paciente ou hospedeiro é um paciente humano. Em uma modalidade alternativa, o paciente, tal como um hospedeiro, é tratado para prevenir um distúrbio ou doença descrita no presente documento.

[128] O termo “isolado”, conforme usado no presente documento, refere-se ao material na forma substancialmente pura. Um composto isolado não tem outro componente que afete materialmente as propriedades do composto. Em modalidades particulares, uma forma isolada é pelo menos 60, 70, 80, 90, 95, 98 ou 99% pura.

PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

[129] As formas mórnicas isoladas descritas no presente documento podem ser administradas em uma quantidade eficaz a um hospedeiro para tratar qualquer um dos distúrbios descritos no presente documento com o uso de qualquer abordagem adequada que alcance o resultado terapêutico desejado. A quantidade e a temporização das formas mórnicas isoladas administradas serão, obviamente, dependentes do hospedeiro sendo tratado, das instruções do especialista médico supervisor, do curso do tempo da exposição, do modo de administração, das propriedades farmacocinéticas de o composto ativo particular e do julgamento do médico prescritor. Assim, devido à variabilidade de hospedeiro para hospedeiro, as dosagens fornecidas abaixo são uma diretriz, e o médico pode titular as doses do composto para alcançar o tratamento que o médico considera apropriado para o hospedeiro. Ao considerar o grau de tratamento desejado, o médico pode ponderar uma variedade de fatores, tal como idade e peso do hospedeiro, presença de doença preexistente, bem como a presença de outras doenças.

[130] Uma quantidade eficaz de uma forma mórnic conforme descrito no presente documento, ou a forma mórnic descrita no presente documento em combinação ou alternância com, ou precedida por, concomitante com ou seguida por outro agente ativo, pode ser usada em uma quantidade suficiente para (a) inibir a progressão de um distúrbio mediado pela trajetória complementar, incluindo um distúrbio inflamatório, imune, incluindo um distúrbio autoimune, ou distúrbio relacionado ao Fator complementar D; (b) causar uma regressão de um distúrbio inflamatório, imune, incluindo um distúrbio autoimune ou distúrbio relacionado ao

Fator complementar D; (c) causar a cura de um distúrbio inflamatório, imune, incluindo um distúrbio autoimune, ou distúrbio relacionado ao Fator complementar D; ou inibir ou prevenir o desenvolvimento de um distúrbio inflamatório, imune, incluindo um distúrbio autoimune, ou distúrbio relacionado ao Fator complementar D. Consequentemente, uma quantidade eficaz da forma mórfica ou composição descrita no presente documento fornecerá uma quantidade suficiente do agente ativo quando administrada a um paciente para fornecer um benefício clínico.

[131] A composição farmacêutica pode ser formulada como qualquer forma farmaceuticamente útil, por exemplo, uma pílula, uma cápsula, um tablete, um emplastro transdérmico, um emplastro subcutâneo, um pó seco, uma formulação para inalação, em um dispositivo médico, formulação de supositório, bucal ou sublingual. Algumas formas de dosagem, tais como tabletes e cápsulas, são subdivididas em doses unitárias adequadamente dimensionadas que contêm quantidades apropriadas dos componentes ativos, por exemplo, uma quantidade eficaz para alcançar o propósito desejado.

[132] A dosagem terapeuticamente eficaz das formas mórficas descritas no presente documento será determinada pelo médico dependendo da condição, tamanho e idade do paciente, bem como a via de distribuição. Em certas modalidades, a composição farmacêutica está em uma forma de dosagem que contém de cerca de 0,1 mg a cerca de 2.000 mg, de cerca de 10 mg a cerca de 1.000 mg, de cerca de 100 mg a cerca de 800 mg, ou de cerca de 200 mg a cerca de 600 mg do composto ativo e, opcionalmente, de cerca de 0,1 mg a cerca de 2.000 mg, de cerca de 10 mg a cerca de 1.000 mg, de cerca de 100 mg a cerca de 800 mg ou de cerca de 200 mg a cerca de 600 mg de um agente ativo adicional em uma forma de dosagem unitária. Os exemplos são formas de dosagem com pelo menos cerca de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 900, 1.000, 1.100, 1.200, 1.250, 1.300, 1.400, 1.500 ou 1.600 mg de composto ativo. Em uma modalidade, a forma de dosagem tem pelo menos cerca de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 1.000 mg, 1.200 mg ou 1.600 mg de composto ativo. A forma de dosagem pode ser administrada, por exemplo, uma vez ao dia (q.d.), duas vezes ao dia (b.i.d.), três vezes ao dia (t.i.d.),

quatro vezes ao dia (q.i.d.), uma vez a cada dois dias (Q2d), uma vez a cada terceiro dia (Q3d), conforme necessário, ou qualquer cronograma de dosagem que forneça o tratamento de um distúrbio descrito no presente documento.

[133] As formas mórficas isoladas divulgadas no presente documento ou usadas conforme descrito no presente documento podem ser administradas por via oral, tópica, parenteral, por inalação ou aspersão, por via sublingual, por meio de implante, incluindo implante ocular, por via transdérmica, por meio de administração bucal, por via retal, intramuscular, inalação, intra-aortal, intracraniana, subdérmica, intraperitoneal, subcutânea, transnasal, sublingual ou retal ou por outros meios, em formulações de dosagem unitária contendo carreadores convencionais farmaceuticamente aceitáveis.

[134] De acordo com os métodos presentemente divulgados, uma forma de dosagem oral para administração pode estar em qualquer forma desejada na qual a forma mórfica é estável como um sólido. Em certas modalidades, a forma mórfica isolada é distribuída em uma micropartícula ou nanopartícula sólida. Quando administrada através de inalação, a forma mórfica isolada pode estar na forma de uma pluralidade de partículas sólidas ou gotículas que têm qualquer tamanho de partícula desejado e, por exemplo, de cerca de 0,01, 0,1 ou 0,5 a cerca de 5, 10, 20 ou mais microns e, opcionalmente, de cerca de 1 a cerca de 2 microns. As formas mórficas isoladas conforme divulgadas na presente invenção têm boas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, por exemplo, quando administradas pelas vias orais.

[135] As formulações farmacêuticas podem compreender as formas mórficas isoladas descritas no presente documento em qualquer carreador farmaceuticamente aceitável.

[136] As partículas podem ser formadas a partir da forma mórfica, conforme descrito no presente documento, com o uso de um método de inversão de fase. Nesse método, a forma mórfica é dissolvida em um solvente adequado, e a solução é vertida em um não solvente forte para que o composto produza espontaneamente, sob condições favoráveis, micropartículas ou nanopartículas. O método pode ser usado para produzir nanopartículas em uma ampla gama de tamanhos, incluindo, por exemplo, de nanopartículas a micropartículas, tipicamente

possuindo uma distribuição de tamanho de partícula estreita.

[137] Em uma modalidade alternativa, a forma mórfica é submetida a um processo de moagem, incluindo, porém sem limitação, moagem manual, moagem por rotor, moagem por esferas e moagem a jato para obter micropartículas e nanopartículas.

[138] Em uma modalidade, a partícula tem entre cerca de 0,1 nm a cerca de 10.000 nm, entre cerca de 1 nm a cerca de 1.000 nm, entre cerca de 10 nm e 1.000 nm, entre cerca de 1 e 100 nm, entre cerca de 1 e 10 nm, entre cerca de 1 e 50 nm, entre cerca de 100 nm e 800 nm, entre cerca de 400 nm e 600 nm ou cerca de 500 nm. Em uma modalidade, as micropartículas têm no máximo cerca de 0,1 nm, 0,5 nm, 1,0 nm, 5,0 nm, 10 nm, 25 nm, 50 nm, 75 nm, 100 nm, 150 nm, 200 nm, 250 nm, 300 nm, 400 nm, 450 nm, 500 nm, 550 nm, 600 nm, 650 nm, 700 nm, 750 nm, 800 nm, 850 nm, 900 nm, 950 nm, 1.000 nm, 1.250 nm, 1.500 nm, 1.750 nm ou 2.000 nm.

[139] Os carreadores incluem excipientes e diluentes e devem ter pureza suficientemente alta e toxicidade suficientemente baixa para tornar os mesmos adequados para a administração ao paciente sendo tratado. O carreador pode ser inerte, ou o mesmo pode possuir benefícios farmacêuticos próprios. A quantidade de carreador empregada em conjunto com o composto é suficiente para fornecer uma quantidade prática do material para administração por dose unitária do composto.

[140] As classes de carreadores incluem, porém, sem limitação, ligantes, agentes de tamponamento, agentes de coloração, diluentes, desintegradores, emulsificantes, saborizantes, deslizantes, lubrificantes, conservantes, estabilizadores, tensoativos, agentes de formação de tabletes e agentes umectantes. Alguns carreadores podem ser listados em mais do que uma classe, por exemplo, óleo vegetal pode ser usado como um lubrificante em algumas formulações e como um diluente em outras. Os carreadores farmacêuticamente aceitáveis exemplificativos incluem açúcares, amidos, celulosas, tragacanto em pó, malte, gelatina; talco e óleos vegetais. Agentes ativos opcionais podem ser incluídos em uma composição farmacêutica que não interferem substancialmente na atividade do composto da presente invenção.

[141] Dependendo do modo de administração pretendido, as composições farmacêuticas podem estar na forma de uma forma sólida ou uma forma de dosagem semissólida em que a forma mórfica isolada é estável, tal como, por exemplo, tabletes, supositórios, pílulas, cápsulas, pós ou similares, de preferência em forma de dosagem unitária adequada para administração única de uma dosagem precisa. As composições incluirão uma quantidade eficaz do fármaco selecionado em combinação com um transportador farmaceuticamente aceitável e, além disso, podem incluir outros agentes farmacêuticos, adjuvantes, diluentes, tampões e similares.

[142] Assim, as composições da divulgação podem ser administradas como formulações farmacêuticas, incluindo aquelas adequadas para administração oral (incluindo bucal e sublingual), retal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação. A forma de administração preferencial é a oral, com o uso de um regime de dosagem diário conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de aflição. Para composições sólidas, os carreadores sólidos não tóxicos convencionais incluem, por exemplo, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, talco, celulose, glicose, sacarose, magnésio, carbonato e similares.

[143] Ainda outra modalidade é o uso de excipientes intensificadores de permeação incluindo polímeros, tais como: polications (quitosano e seus derivados de amônio quaternário, poli-L-arginina, gelatina aminada); poliânions (*N*-carboximetil quitosano, ácido poliacrílico); e polímeros tiolados (conjugados de carboximetil celulose-cisteína, policarbofil-cisteína, quitosano-tiobutilamidina, quitosano-ácido tioglicólico, quitosano-glutationa).

[144] Para administração oral, a composição será geralmente na forma de um tablete, pílula, cápsula, pó ou similares. Os tabletes e cápsulas são as formas de administração oral preferenciais. Os tabletes e cápsulas para uso oral podem incluir um ou mais carreadores comumente usados, tais como lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Normalmente, as composições da divulgação podem ser combinadas com um carreador inerte oral, não tóxico, farmaceuticamente aceitável,

tal como lactose, amido, sacarose, glicose, metilcelulose, estearato de magnésio, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, manitol, sorbitol e similares. Além disso, quando desejado ou necessário, ligantes, lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes corantes adequados também podem ser incorporados na mistura. Os ligantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietilenoglicol, ceras e similares. Os lubrificantes usados nessas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Os desintegradores incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma de xantana e similares.

[145] Além dos compostos ativos ou seus sais, as formulações farmacêuticas podem conter outros aditivos, tais como aditivos de ajuste de pH. Em particular, os agentes de ajuste de pH úteis incluem ácidos, tais como ácido clorídrico, bases ou tampões, tais como lactato de sódio, acetato de sódio, fosfato de sódio, citrato de sódio, borato de sódio ou gluconato de sódio. Além disso, as formulações podem conter conservantes antimicrobianos. Os conservantes antimicrobianos úteis incluem metilparabeno, propilparabeno e álcool benzílico. Um conservante antimicrobiano é tipicamente empregado quando as formulações são colocadas em um frasco projetado para uso em doses múltiplas. As formulações farmacêuticas descritas no presente documento podem ser liofilizadas com o uso de técnicas bem conhecidas na arte.

[146] Também são fornecidas formulações farmacêuticas que fornecem uma liberação controlada de um composto descrito no presente documento, incluindo através do uso de um polímero degradável, conforme conhecido na técnica.

[147] Em uma modalidade, o agente terapêutico adicional descrito na Seção de Combinação abaixo é administrado como um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, um sal descrito abaixo.

30 **[148]** As formulações adequadas para administração retal são tipicamente apresentadas como supositórios de dose unitária. Esses podem ser preparados misturando-se por adição o composto ativo divulgado com um ou mais carreadores

sólidos convencionais, por exemplo, manteiga de cacau e, então, modelando-se a mistura resultante.

[149] As formulações adequadas para aplicação tópica à pele, de preferência, tomam a forma de uma pomada, creme, loção, pasta, gel, aspersão, aerossol ou óleo, que mantém a estabilidade da forma mórfica isolada. Os carreadores que podem ser usados incluem vaselina, lanolina, polietilenoglicóis, álcoois, intensificadores transdérmicos e combinações de dois ou mais dos mesmos.

[150] As formulações adequadas para administração transdérmica podem ser apresentadas como emplastos discretos adaptados para permanecerem em contato íntimo com a epiderme do receptor por um período de tempo prolongado. Em uma modalidade, emplastos ou dispositivos com microagulhas são fornecidos para distribuição de fármacos através ou para tecido biológico, particularmente a pele. Os emplastos ou dispositivos com microagulhas permitem a distribuição de fármaco a taxas clinicamente relevantes através ou para a pele ou outras barreiras de tecido, com mínimo ou nenhum dano, dor ou irritação ao tecido.

[151] As formulações adequadas para administração aos pulmões podem ser distribuídas por uma ampla gama de inaladores de pó seco (DPI) de dose única/múltipla acionados por respiração passiva e acionados por energia ativa. Os dispositivos mais comumente usados para distribuição respiratória incluem nebulizadores, inaladores de dose medida e inaladores de pó seco. Diversos tipos de nebulizadores estão disponíveis, incluindo nebulizadores de jato, nebulizadores ultrassônicos e nebulizadores de malha de vibração. A seleção de um dispositivo de distribuição pulmonar adequado depende de parâmetros, tais como a natureza do fármaco e sua formulação, o sítio de ação e a fisiopatologia do pulmão.

USO DA FORMA MÓRFICA EM DISPERSÃO SECA POR ASPERSÃO (SDD) PARA FABRICAR O COMPOSTO COM PUREZA AUMENTADA

[152] Em uma modalidade, uma forma mórfica conforme descrito no presente documento é usada para criar uma dispersão seca por aspersão (SDD) que é administrada a um paciente que precisa da mesma. Convertendo-se primeiro um Composto 3 de forma amorfa na forma mórfica preferencial e, em seguida, redissolvendo-se o mesmo e produzindo-se uma SDD, API de pureza mais alta

pode ser alcançado. Nesse método, uma forma mórfica é dissolvida em um solvente orgânico, tal como acetona, cloreto de metileno, metanol, etanol ou uma mistura dos mesmos (como exemplos 90:10, 80:20 ou 50:50 DCM para metanol) ou outro solvente orgânico adequado ou mistura dos mesmos. A solução é bombeada através de um bocal de micronização acionado por um fluxo de gás comprimido, e o aerossol resultante é suspenso em um ciclone de ar aquecido, permitindo que o solvente evapore das microgotículas, formando partículas. Micropartículas e nanopartículas podem ser obtidas com o uso desse método.

[153] Em uma modalidade, uma forma mórfica, conforme descrito no presente documento, é administrada a um paciente que precisa da mesma como uma dispersão seca por aspersão (SDD). Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma dispersão seca por aspersão (SDD) que compreende uma forma mórfica da presente invenção e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, conforme definido no presente documento. Em outra modalidade, a SDD compreende uma forma mórfica da presente invenção e um agente terapêutico adicional. Em outra modalidade, a SDD compreende uma forma mórfica da presente invenção, um agente terapêutico adicional e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Em outra modalidade, qualquer uma das dispersões secas por aspersão descritas pode ser revestida para formar um tablete revestido. Em uma modalidade alternativa, a dispersão seca por aspersão é formulada em um tablete, mas não é revestida.

USOS DE COMPOSTOS ATIVOS PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS SELECIONADOS

[154] Em um aspecto, uma quantidade eficaz de forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, é usada para tratar um distúrbio médico que é uma afecção inflamatória ou imune, um distúrbio mediado pela cascata de complemento (incluindo uma cascata disfuncional) incluindo um distúrbio relacionado ao fator complementar D ou distúrbio relacionado à trajetória de complemento alternativo, um distúrbio ou anormalidade de uma célula que afeta adversamente a capacidade da célula para se envolver ou responder à atividade normal do complemento, ou uma resposta mediada por complemento indesejada a um tratamento médico, tal como cirurgia ou outro procedimento médico ou

administração de um fármaco biofarmacêutico ou farmacêutico, uma transfusão de sangue ou outra administração de fluido ou tecido alogênico.

[155] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento de glomerulonefrite C3 (C3G) que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacêuticamente aceitável.

[156] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento de hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacêuticamente aceitável.

[157] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de degeneração macular relacionada à idade úmida ou seca (DMRI) em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacêuticamente aceitável.

[158] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento da artrite reumatoide em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacêuticamente aceitável.

[159] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de esclerose múltipla ou esclerose lateral amiotrófica em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacêuticamente aceitável.

[160] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II (MPGN II) em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacêuticamente aceitável.

30 **[161]** Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de esteatofepatite não alcoólica (NASH) em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacêuticamente aceitável.

[162] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de fígado gorduroso, inflamação do fígado, cirrose ou insuficiência hepática em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacologicamente aceitável.

[163] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de dermatomiosite em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacologicamente aceitável.

[164] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de artrite ou DPOC em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacologicamente aceitável.

[165] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de uma doença respiratória ou uma doença cardiovascular em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacologicamente aceitável.

[166] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica ou típica em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacologicamente aceitável.

[167] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de glomerulonefrite proliferativa de membrana ou degeneração macular relacionada à idade (DMRI) em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacologicamente aceitável.

[168] Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de diabetes tipo I ou complicações da mesma em um hospedeiro que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica descrita no presente documento, opcionalmente em uma composição farmacologicamente aceitável.

[169] A forma mórfica, opcionalmente em uma composição

farmaceuticamente aceitável, conforme divulgado no presente documento, também é útil para administração em combinação (em uma forma de dosagem igual ou diferente) ou alternância com um segundo agente farmacêutico para uso na melhoria ou redução de um efeito colateral do segundo agente farmacêutico.

[170] Outra modalidade é fornecida que inclui a administração de uma quantidade eficaz de uma forma mórfica opcionalmente em uma composição farmaceuticamente aceitável a um hospedeiro para tratar um distúrbio ocular, pulmonar, gastrointestinal ou outro que pode se beneficiar da distribuição tópica ou local.

[171] Em outras modalidades da invenção, uma forma mórfica fornecida no presente documento pode ser usada para tratar ou prevenir um distúrbio em um hospedeiro mediado por fator complementar D, ou por uma quantidade excessiva ou prejudicial da alça de amplificação de complemento C3 da trajetória complementar. Como exemplos, a invenção inclui métodos para tratar ou prevenir distúrbios associados ao complemento que são induzidos por interações de anticorpo-antígeno, um componente de um distúrbio imune ou autoimune ou por lesão isquêmica. A invenção também fornece métodos para diminuir a inflamação ou uma resposta imune, incluindo uma resposta autoimune, quando mediada ou afetada pelo fator D.

[172] Em uma modalidade, o distúrbio é selecionado dentre fígado gorduroso e afecções decorrentes de fígado gorduroso, tais como esteato-hepatite não alcoólica (NASH), inflamação do fígado, cirrose e insuficiência hepática. Em uma modalidade da presente invenção, um método é fornecido para o tratamento da doença hepática gordurosa em um hospedeiro administrando-se uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[173] Em outra modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, é usada para modular uma resposta imune antes ou durante a cirurgia ou outro procedimento médico. Um exemplo não limitante é o uso em conexão com doença de enxerto versus hospedeiro aguda ou crônica, que é uma complicação comum como um resultado do transplante de tecido alogênico e também pode ocorrer como um resultado de uma transfusão de sangue.

[174] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir dermatomiosite administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[175] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir a esclerose lateral amiotrófica administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[176] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir aneurisma da aorta abdominal, complicações de hemodiálise, anemia hemolítica ou hemodiálise administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[177] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir glomulonefropatia C3 administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento. Em uma modalidade, o distúrbio é selecionado dentre doença de depósito denso (DDD) e glomerulonefrite C3 (C3GN).

[178] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma IC-MPGN administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[179] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[180] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[181] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir a artrite reumatoide administrando-se a um indivíduo que precisa

do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[182] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir esclerose múltipla administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[183] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir e miastenia grave administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[184] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir a síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa) administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma ou composição mórfica conforme descrito no presente documento.

[185] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir neuromielite óptica (NMO) administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[186] Em ainda outra modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir um distúrbio, conforme descrito abaixo, administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento, incluindo: vitrite, sarcoidose, sífilis, tuberculose ou doença de Lyme; vasculite retinal, doença de Eales, tuberculose, sífilis ou toxoplasmose; neuroretinite, retinite viral ou necrose retinal aguda; vírus varicela zoster, vírus herpes simplex, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, líquen plano ou doença associada à dengue (por exemplo, febre hemorrágica da dengue); Síndrome mascarada, dermatite de contato, inflamação induzida por trauma, inflamação induzida por UVB, eczema, granuloma anular ou acne.

30

[187] Em outra modalidade, o distúrbio é selecionado dentre: DMRI úmida (exsudativa), DMRI seca (não exsudativa), degeneração coriorretiniana, neovascularização coroidal (CNV), coroidite, perda da função RPE, perda de visão

(incluindo perda de acuidade visual ou campo visual), perda de visão por DMRI, dano da retina em resposta à exposição à luz, degeneração da retina, descolamento da retina, disfunção da retina, neovascularização da retina (RNV), retinopatia da prematuridade, miopia patológica ou degeneração EPE; ceratopatia bolhosa pseudofácica, distúrbio relacionado à degeneração macular sintomática, degeneração do nervo óptico, degeneração de fotorreceptores, degeneração de cone, perda de células fotorreceptoras, pars planitis, esclerite, vitreorretinopatia proliferativa ou formação de drusas oculares; urticária crônica, síndrome de Churg-Strauss, doença da aglutinina fria (DAC), degeneração corticobasal (CBD), crioglobulinemia, ciclite, dano da membrana de Bruch, doença de Degos, angiopatia diabética, enzimas hepáticas elevadas, endotoxemia, epidermólise bolhosa ou epidermólise bolhosa adquirida; crioglobulinemia mista essencial, excesso de nitrogênio ureico no sangue-NUS, glomerulosclerose segmentar focal, doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, arterite de células gigantes, gota, doença de Hallervorden-Spatz, tireoidite de Hashimoto, nefrite púrpura de Henoch-Schonlein ou sedimentos urinários anormais; hepatite, hepatite A, hepatite B, hepatite C ou vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma infecção viral mais geralmente, por exemplo, selecionada dentre Flaviviridae, Retroviridae, Coronaviridae, Poxviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Caliciviridae, Reoviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Togaviridae, Rhabdoviridae ou Hepadnaviridae; Neisseria meningitidis, síndrome hemolítica urêmica relacionada a E. coli com toxina shiga (STEC-HUS), síndrome hemolítica urêmica (SHU); Estreptococo ou glomerulonefrite pós-estreptocócica.

30 [188] Em uma modalidade adicional, o distúrbio é selecionado dentre glaucoma, retinopatia diabética, doenças cutâneas com formação de bolhas (incluindo penfigoide bolhoso, pênfigo e epidermólise bolhosa), penfigoide cicatricial ocular, uveíte, degeneração macular adulta, retinopatia diabética, retinite pigmentosa, edema macular, edema macular diabético, uveíte de Behçet, coroidite multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveíte intermediária, retinocoroidite de birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pênfigo ocular, neuropatia óptica isquêmica não arterítica, inflamação pós-operatória, oclusão venosa retinal ou oclusão venosa retinal central (CVRO).

[189] Em algumas modalidades, doenças mediadas por complemento incluem doenças oftálmicas (incluindo degeneração macular relacionada à idade neovascular ou precoce e atrofia geográfica), doenças autoimunes (incluindo artrite, artrite reumatoide), doenças respiratórias, doenças cardiovasculares. Em outras modalidades, os compostos da invenção são adequados para o uso no tratamento de doenças e distúrbios associados ao metabolismo de ácido graxo, incluindo obesidade e outros distúrbios metabólicos.

[190] Os distúrbios que podem ser tratados ou prevenidos por uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, também incluem, porém sem limitação: angioedema hereditário, síndrome de extravasamento capilar, síndrome hemolítica urêmica (SHU), distúrbios neurológicos, Síndrome de Guillain Barré, doenças do sistema nervoso central e outras afecções neurodegenerativas, glomerulonefrite (incluindo glomerulonefrite proliferativa de membrana), nefrite SLE, nefrite proliferativa, fibrose hepática, regeneração de tecido e regeneração neural ou Síndrome de Barraquer-Simons; efeitos inflamatórios da sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), distúrbios de ativação inadequada ou indesejável de complemento, toxicidade induzida por interleucina-2 durante a terapia com IL-2, distúrbios inflamatórios, inflamação de doenças autoimunes, lúpus eritematoso sistêmico (LES), nefrite lúpica, artrite, distúrbios imunocomplexos e doenças autoimunes, lúpus sistêmico ou lúpus eritematoso; lesão de isquemia/reperfusão (lesão I/R), infarto do miocárdio, miocardite, afecções de reperfusão pós-isquêmica, angioplastia com balão, aterosclerose, síndrome pós-bomba no bypass cardiopulmonar ou bypass renal, isquemia renal, reperfusão da artéria mesentérica após reconstrução aórtica, síndrome antifosfolípideo, doença cardíaca autoimune, lesões de isquemia-reperfusão, obesidade ou diabetes; demência de Alzheimer, acidente vascular cerebral, esquizofrenia, lesão cerebral traumática, trauma, doença de Parkinson, epilepsia, rejeição de transplante, prevenção de perda fetal, reações de biomateriais (por exemplo, em hemodiálise, implantes), rejeição de aloenxerto hiperaguda, rejeição de xenoenxerto, transplante, psoríase, queimadura, lesão térmica incluindo queimaduras ou úlceras provocadas por frio ou lesão por esmagamento; asma, alergia, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS),

fibrose cística, síndrome da angústia respiratória do adulto, dispneia, hemoptise, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema, embolias pulmonares e infartos, pneumonia, doenças fibrogênicas de poeira, pós inertes e minerais (por exemplo, silício, pó de carvão, berílio e amianto), fibrose pulmonar, doenças de poeira orgânica, lesão química (devido a gases e produtos químicos irritantes, por exemplo, cloro, fosgênio, dióxido de enxofre, sulfeto de hidrogênio, dióxido de nitrogênio, amônia e ácido clorídrico), lesão por fumaça, lesão térmica (por exemplo, queimadura, congelamento), broncoconstrição, pneumonite por hipersensibilidade, doenças parasitárias, Síndrome de Goodpasture (nefrite antiglomerular da membrana basal), vasculite pulmonar, vasculite Pauci-imune ou inflamação associada ao imunocomplexo.

[191] Em uma modalidade alternativa adicional, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento é usada no tratamento de um distúrbio autoimune.

[192] A trajetória complementar aumenta a capacidade dos anticorpos e células fagocíticas para eliminar micróbios e células danificadas do corpo. Isso faz parte do sistema imunológico inato e em indivíduos saudáveis é um processo essencial. A inibição da trajetória complementar diminuirá a resposta do sistema imunológico do corpo. Portanto, é um objetivo da presente invenção tratar distúrbios autoimunes administrando-se uma dose eficaz de uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, a um indivíduo que precisa da mesma.

[193] Em uma modalidade, o distúrbio autoimune é causado pela atividade do sistema complementar. Em uma modalidade, o distúrbio autoimune é causado pela atividade da trajetória complementar alternativa. Em uma modalidade, o distúrbio autoimune é causado pela atividade da trajetória complementar clássica. Em outra modalidade, o distúrbio autoimune é causado por um mecanismo de ação que não está diretamente relacionado ao sistema complementar, tal como a proliferação excessiva de linfócitos T ou a superprodução de citocinas.

30 **[194]** Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento é usada no tratamento de lúpus. Os exemplos não limitantes de lúpus incluem lúpus eritematoso, lúpus cutâneo, lúpus eritematoso

discoide, lúpus eritematoso frio ou síndrome de sobreposição de lúpus eritematoso-líquen plano.

[195] O lúpus eritematoso é uma categoria geral de doença que inclui distúrbios sistêmicos e cutâneos. A forma sistêmica da doença pode ter manifestações tanto cutâneas quanto sistêmicas. No entanto, também existem formas da doença que são apenas cutâneas, sem envolvimento sistêmico. Por exemplo, o LES é um distúrbio inflamatório de etiologia desconhecida que ocorre predominantemente em mulheres e é caracterizado por sintomas articulares, eritema em borboleta, pleurisia recorrente, pericardite, adenopatia generalizada, esplenomegalia, bem como envolvimento do SNC e insuficiência renal progressiva. Os soros da maioria dos pacientes (mais de 98%) contêm anticorpos antinucleares, incluindo anticorpos anti-DNA. Títulos altos de anticorpos anti-DNA são essencialmente específicos para LES. O tratamento convencional para essa doença tem sido a administração de corticosteroides ou imunossupressores.

[196] Existem três formas de lúpus cutâneo: lúpus cutâneo crônico (também conhecido como lúpus eritematoso discoide ou LED), lúpus cutâneo subagudo e lúpus cutâneo agudo. LED é um distúrbio crônico desfigurante que afeta principalmente a pele com máculas e placas nitidamente circunscritas que exibem eritema, obstrução folicular, escamas, telangiectasia e atrofia. A afecção é frequentemente precipitada pela exposição ao sol, e as lesões iniciais são pápulas eritematosas e escamosas arredondadas, com 5 a 10 mm de diâmetro e exibem obstrução folicular. As lesões de LED aparecem mais comumente nas bochechas, nariz, couro cabeludo e orelhas, mas também podem ser generalizadas na parte superior do tronco, nas superfícies extensoras das extremidades e nas membranas mucosas da boca. Se não for tratada, a lesão central se atrofia e deixa uma cicatriz. Ao contrário do SLE, os anticorpos contra o DNA de fita dupla (por exemplo, teste de ligação ao DNA) estão quase invariavelmente ausentes no LED.

[197] A Esclerose Múltipla é uma doença desmielinizante autoimune que se acredita ser dependente de linfócitos T. A EM geralmente exibe um curso recidivo-remissivo ou um curso progressivo crônico. A etiologia da EM é desconhecida, no entanto, infecções virais, predisposição genética, ambiente e autoimunidade parecem contribuir para o distúrbio. As lesões em pacientes com EM contêm

infiltrados de células microgliais mediadas predominantemente por linfócitos T e macrófagos infiltrantes. Os linfócitos T CD4+ são o tipo de célula predominante presente nessas lesões. A marca da lesão de EM é a placa, uma área de desmielinização nitidamente demarcada da matéria branca usual observada em varreduras de IRM. A aparência histológica das placas de EM varia com os diferentes estágios da doença. Em lesões ativas, a barreira hematoencefálica é danificada, permitindo assim o extravasamento de proteínas séricas para os espaços extracelulares. As células inflamatórias podem ser vistas nos manguitos perivascularares e em toda a matéria branca. As células T CD4+, especialmente Th1, acumulam-se ao redor das vênulas pós-capilares na borda da placa e também estão espalhadas na matéria branca. Em lesões ativas, também foi observada a regulação crescente de moléculas de adesão e marcadores de ativação de linfócitos e monócitos, tais como IL2-R e CD26. A desmielinização em lesões ativas não é acompanhada pela destruição de oligodendrócitos. Em contraste, durante as fases crônicas da doença, as lesões são caracterizadas por uma perda de oligodendrócitos e, portanto, pela presença de anticorpos de glicoproteína de oligodendrócito de mielina (MOG) no sangue.

[198] Diabetes pode se referir a diabetes tipo 1 ou tipo 2. Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, é fornecida em uma dose eficaz para tratar um paciente com diabetes tipo 1. Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, é fornecida em uma dose eficaz para tratar um paciente com diabetes tipo 2.

[199] O diabetes tipo 1 é uma doença autoimune. Uma doença autoimune ocorre quando o sistema do corpo para combater infecções (o sistema imunológico) ataca uma parte do corpo. No caso do diabetes tipo 1, o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina.

[200] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma IC-MPGN administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[201] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método

para tratar ou prevenir hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[202] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[203] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir a distrofia macular administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[204] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma doença de Crohn administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[205] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir asma (TH2) ou asma (não TH2) administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[206] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma retinopatia diabética administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

[207] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos para tratar ou prevenir um distúrbio nefrológico selecionado dentre lesão renal aguda (AKI), nefropatia membranosa idiopática, nefropatia por IgA (IgAN), nefrite lúpica (LN) e glomeruloesclerose segmentar focal primária administrando-se a um indivíduo que precisa dos mesmos uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento.

30

[208] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos para tratar ou prevenir a pré-eclâmpsia administrando-se a um indivíduo que precisa dos mesmos uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme

descrito no presente documento.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[209] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento pode ser fornecida em combinação ou alternância com ou precedida por, concomitante com ou seguida por uma quantidade eficaz de pelo menos um agente terapêutico adicional, por exemplo, para o tratamento de um distúrbio listado no presente documento. Os exemplos não limitantes de segundos agentes ativos para tal terapia de combinação são fornecidos abaixo.

[210] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento pode ser fornecida em combinação ou alternância com pelo menos um inibidor adicional do sistema complementar ou um segundo composto ativo com um mecanismo biológico de ação diferente.

[211] Em modalidades não limitantes, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento pode ser fornecida juntamente com um inibidor de protease, um regulador de complemento solúvel, um anticorpo terapêutico (monoclonal ou policlonal), inibidor de componente complementar, agonista de receptor ou siRNA.

[212] Em outras modalidades, uma forma mórfica descrita no presente documento é administrada em combinação ou alternância com um anticorpo contra o fator de necrose tumoral (TNF), incluindo, porém sem limitação, infliximabe (Remicade), adalimumabe, certolizumabe, golimumabe ou uma proteína de fusão de receptor, tal como etanercepte (Embrelex).

[213] Em outra modalidade, uma forma mórfica, conforme descrito no presente documento, pode ser administrada em combinação ou alternância com um anticorpo anti-CD20, incluindo, porém sem limitação, rituximabe (Rituxan), adalimumabe (Humira), ofatumumabe (Arzerra), tositumomabe (Bexxar), obinutuzumabe (Gazyva) ou ibritumomabe (Zevalin).

30 **[214]** Em uma modalidade alternativa, uma forma mórfica, conforme descrito no presente documento, pode ser administrada em combinação ou alternância com um anticorpo anti-IL6, incluindo, porém sem limitação, tocilizumabe (Actemra) e siltuximabe (Sylvant).

[215] Em uma modalidade alternativa, uma forma mórfica, conforme

descrito no presente documento, pode ser administrada em combinação ou alternância com um inibidor de IL17, incluindo, porém sem limitação, secucinumabe (Cosentyx).

[216] Em uma modalidade alternativa, uma forma mórfica, conforme descrito no presente documento, pode ser administrada em combinação ou alternância com um inibidor de p40 (IL12/IL23), incluindo, porém sem limitação, ustekinumabe (Stelara).

[217] Em uma modalidade alternativa, uma forma mórfica, conforme descrito no presente documento, pode ser administrada em combinação ou alternância com um inibidor de IL23, incluindo, porém sem limitação, risanquizumabe.

[218] Em uma modalidade alternativa, uma forma mórfica, conforme descrito no presente documento, pode ser administrada em combinação ou alternância com um anticorpo anti-interferon α , por exemplo, porém sem limitação, sifalimumabe.

[219] Em uma modalidade alternativa, uma forma mórfica conforme descrito no presente documento pode ser administrada em combinação ou alternância com um inibidor de quinase, por exemplo, porém sem limitação, um inibidor de JAK1/JAK3, por exemplo, porém sem limitação, tofacitinibe (Xelanz). Em uma modalidade alternativa, uma forma mórfica conforme descrito no presente documento pode ser administrada em combinação ou alternância com um inibidor de JAK1/JAK2, por exemplo, porém sem limitação, baracitibibe.

[220] Em uma modalidade alternativa, uma forma mórfica conforme descrito no presente documento pode ser administrada em combinação ou alternância com um agente anti-VEGF, por exemplo, porém sem limitação: aflibercepte (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals); ranibizumabe (Lucentis®: Genentech e Novartis); pegaptanibe (Macugen®; OSI Pharmaceuticals e Pfizer); bevacizumabe (Avastin; Genentech/Roche); lapatinibe (Tykerb); sunitinibe (Sutent); axitinibe (Inlyta); pazopanibe; sorafenibe (Nexavar); ponatinibe (Inclusig); regorafenibe (Stivarga); cabozantinibe (Abometyx; Cometriq); vendetanibe (Caprelsa); ramucirumabe (Cyramza); lenvatinibe (Lenvima); ziv-aflibercepte (Zaltrap); cediranibe (Recentin); acetato de anecortano, lactato de esqualamina e corticosteroides.

[221] Em outra modalidade, uma forma mórfica, conforme descrito no presente documento, pode ser administrada em combinação ou alternância com um inibidor de ponto de verificação imunológico. Os exemplos não limitantes de inibidores de ponto de verificação incluem anticorpos anti-PD-1 ou anti-PDL1, por exemplo, nivolumabe (Opdivo), pembrolizumabe (Keytruda), pidilizumabe, AMP-224 (AstraZeneca e MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680 (AstraZeneca), PDR001 (Novartis), REGN2810 (Regeneron), SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company e Incyte Corporation), TSR-042 (Tesaro) e o inibidor PD-L1/VISTA CA-170 (Curis Inc.), atezolizumabe, durvalumabe e KN035, ou anticorpos anti-CTLA4, por exemplo, Ipilimumabe, Tremelimumabe, AGEN1884 e AGEN2041 (Agenus).

[222] Os exemplos não limitantes de agentes ativos que podem ser usados em combinação com os compostos ativos descritos no presente documento são:

[223] Inibidores de protease: *concentrados de C1-INH* derivados de plasma, por exemplo Ceter® (Sanquin), Berinert-P® (CSL Behring, Lev Pharma) e Cinryze®; inibidores de C1 humanos recombinantes, por exemplo, Rhucin®; ritonavir (Norvir®, Abbvie, Inc.);

[224] Reguladores de complemento solúveis: *receptor de complemento solúvel 1 (TP10)* (Avant Immunotherapeutics); sCR1-sLe^x/TP-20 (Avant Immunotherapeutics); MLN-2222/CAB-2 (Millenium Pharmaceuticals); Mirococepte (Inflazyme Pharmaceuticals);

[225] Anticorpos terapêuticos: Eculizumabe/Soliris (Alexion Pharmaceuticals); Pexelizumabe (Alexion Pharmaceuticals); Ofatumumabe (Genmab A/S); TNX-234 (Tanox); TNX-558 (Tanox); TA106 (Taligen Therapeutics); Neutrazumabe (G2 Therapies); Antiproperdina (Novelmed Therapeutics); HuMax-CD38 (Genmab A/S);

[226] Inibidores de componente complementar: Compstatina/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4(1MEW)APL-1, APL-2 (Appelis); CP40/AMY-101, PEG-Cp40 (Amyndas);

30 **[227]** Moléculas de alvejamento de complemento C3 ou CAP C3 Convertase: TT30 (CR2/CFH) (Alexion); TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals); Nafamostat (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals);

Bikacimab, NM9308 (Novelmed); CVF, HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals); rFH (Optherion); H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics); Mini-CFH (Amyndas) Mirococepte (APT070); sCR1 (CDX-1135) (Celldex); CRIg/CFH; moléculas anti-CR3, anti-MASP2, anti-C1s e anti-C1n: Cynryze (ViroPharma/Baxter); TNT003 (True North); OMS721 (Omeros); OMS906 (Omeros); e Imprime PGG (Biothera);

[228] Exemplos adicionais não limitantes que podem ser usados em combinação ou alternância com uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, incluem os seguintes.

Exemplos não limitantes de produtos terapêuticos potenciais para terapia de combinação			
Nome	Alvo	Empresa	Classe da Molécula
LFG316	C5	Novartis/Morphosys	Anticorpo monoclonal
4(1MEW)APL-1,APL-2	C3/C3b	Apellis	Família da Compstatina
4(1MeW)POT-4	C3/C3b	Potentia	Família da Compstatina
siRNA anti-C5	C5	Alnylam	Si-RNA
siRNA anti-FB	CFB	Alnylam	SiRNA
ARC1005	C5	Novo Nordisk	Aptâmeros
ATA	C5	N.A.	Produto químico
Coversina	C5	Volution Imuno-Pharmaceuticals	Proteína animal pequena
CP40/AMY-101,PEG-Cp40	C3/C3b	Amyndas	Família da Compstatina
CRIg/CFH	CAP C3 convertase	NA	Proteína à base de CFH
Cynryze	C1n/C1s	ViroPharma/Baxter	Proteína humana

			purificada
FCFD4514S	CFD	Genentech/Roche	Anticorpo monoclonal
H17	C3 (C3b/iC3b)	EluSys Therapeutics	Anticorpo monoclonal
Mini-CFH	CAP C3 convertase	Amyndas	Proteína à base de CFH
Mirococepte (APT070)	CAP e CCP C3	NA	Proteína à base de CR1
Mubodina	C5	Adienne	Anticorpo monoclonal
RA101348	C5	Rapharma	Molécula pequena
sCR1 (CDX-1135)	CAP e CP C3	Celldex	Proteína à base de CR1
SOBI002	C5	Swedish Orphan Biovitrum	Aficorpo
SOMAmers	C5	SomaLogic	Aptâmeros
SOMAmers	CFB e CFD	SomaLogic	Aptâmeros (SELEX)
TA106	CFB	Alexion Pharmaceuticals	Anticorpo monoclonal
TNT003	C1s	True North	Anticorpo monoclonal
TT30 (CR2/CFH)	CAP C3 convertase	Alexion	Proteína à base de CFH
TT32 (CR2/CR1)	CAP e CCP C3	Alexion Pharmaceuticals	Proteína à base de CR1
Nafamostatato (FUT- 175, Futhan)	C1s, CFD, outras proteases	Torri Pharmaceuticals	Molécula pequena
OMS721	MASP-2	Omeros	Anticorpo monoclonal

OMS906	MASP-2	Omeros	Anticorpo monoclonal
Bikaciomab, NM9308	CFB	Novelmed	Anticorpo monoclonal
NM9401	Properdina	Novelmed	Anticorpo monoclonal
CVF, HC-1496	C3	InCode	Peptídeo recombinante
ALXN1102/ALXN1103 (TT30)	C3-conv, C3b	Alexion Pharmaceuticals	Regulador
rFH	C3-conv, C3b	Optherion	Regulador
5C6, AMY-301	CFH	Amyndas	Regulador
Erdigna	C5	Adienne Pharma	Anticorpo
ARC1905	C5	Ophtotech	Anticorpo Monoclonal
MEDI7814	C5/C5a	MedImmune	Anticorpo Monoclonal
NOX-D19	C5a	Noxxon	Aptâmero (Spiegelmer)
IFX-1, CaCP29	C5a	InflaRx	Anticorpo Monoclonal
PMX53, PMX205	C5aR	Cephalon, Teva	Peptidomimético
CCX168	C5aR	ChemoCentryx	Molécula pequena
ADC-1004	C5aR	Alligator Bioscience	Molécula pequena
Anti-C5aR-151, NN8209; Anti-C5aR-215, NN8210	C5aR	Novo Nordisk	Anticorpo Monoclonal
Imprime PGG	CR3	Biothera	Beta-glucano solúvel
ANX005; ANX007	C1q	Annexon	Anticorpo Monoclonal
Lampalizumabe	fD	Roche	Anticorpo Monoclonal
avacincaptad pegol	C5	Ophtotech	Aptâmero

regenemabe	C6	Regenesance	Anticorpo Monoclonal
BIVV020	C1s	Bioverativ	Anticorpo Monoclonal
PRO-02	C2	Broteio/Argen-x	Anticorpo Monoclonal
5C6, compsorbina	fH	Amyndas	Peptídeo
SOBI005	C5	Sobi	Proteína
ISU305	C5	ISU ABXIS	Anticorpo Monoclonal
Mubodina	C5	Adienne	Anticorpo Monoclonal
IFX-2, IFX-3	C5a	InflaRx	Anticorpo Monoclonal
ALS-205	C5aR1	Alsonex	Peptídeo
DF2593A	C5aR1	Dompé	Molécula Pequena
IPH5401	C5aR1	Innate Pharma	Anticorpo Monoclonal
C6-LNA	C6	Regenesance	Oligonucleotídeo
SKY59	C5	Roche	Anticorpo Monoclonal
REGN3918	C5	Regeneron	Anticorpo Monoclonal
Aptâmeros para Fator D	fD	Vitrisa Therapeutics	Aptâmero
CLG561	Properdina	Novartis	Anticorpo Monoclonal
Tesidolumabe; LFG316	C5	Novartis e MorphoSys	Anticorpo Monoclonal

[229] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida juntamente com um composto que inibe uma enzima que metaboliza um inibidor de protease administrado. Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição pode ser fornecida juntamente com ritonavir.

[230] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme

descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com um inibidor de complemento C5 ou inibidor de C5 convertase. Em outra modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com eculizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado ao fator complementar C5 e fabricado e comercializado pela Alexion Pharmaceuticals sob o nome comercial Soliris. Eculizumabe foi aprovado pela FDA dos EUA para o tratamento de HPN e SHUa.

[231] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento pode ser fornecida juntamente com um composto que inibe o Fator Complementar D. Em uma modalidade da invenção, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento pode ser usada em combinação ou alternância com um composto descrito na Patente da Biocryst Pharmaceuticals nº U.S. 6.653.340 intitulada “Compounds useful in the complement, coagulate and kallikrein pathways and method for their preparation” descreve compostos de anel bicíclicos fundidos que são inibidores potentes do Fator D; Pedido de Patente da Biocryst Pharmaceuticals nº U.S. US2019/0142802 descreve inibidores de Fator D de cadeia aberta; publicação de patente PCT da Novartis WO2012/093101 intitulada “Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration” descreve certos inibidores de Fator D; publicações de patente PCT da Novartis WO2013/164802, WO2013/192345, WO2014/002051, WO2014/002052, WO2014/002053, WO2014/002054, WO2014/002057, WO2014/002058, WO2014/002059, WO2014/005150, WO2014/009833, WO2014/143638, WO2015/009616, WO2015/009977, WO2015/066241, publicação de patente PCT da Bristol-Myers Squibb WO2004/045518 intitulada “Open chain prolyl urea-related modulators of erogen receptor function”; publicação de patente PCT da Japan Tobacco Inc. WO1999/048492 intitulada “Amide derivatives and nociceptin antagonists”; publicação de patente PCT da Ferring B.V. e Yamanouchi Pharmaceutical Co. LTD. WO1993/020099 intitulada “CCK and/or gastrin receptor ligands”; publicação de patente PCT da Alexion Pharmaceuticals WO1995/029697 intitulada “Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases”; ou Pedido de Patente PCT depositado pela Achillion Pharmaceuticals nº

PCT/US2015/017523 e o Pedido de Patente nº U.S. 14/631.090 intitulado “Alkyne Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; Pedido de Patente PCT nº PCT/US2015/017538 e Pedido de Patente nº U.S. 14/631.233 intitulado “Amide Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; Pedido de Patente PCT nº PCT/US2015/017554 e Pedido de Patente nº U.S. 14/631.312 intitulado “Amino Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; Pedido de Patente PCT nº PCT/US2015/017583 e Pedido de Patente nº U.S. 14/631.440 intitulado “Carbamate, Ester, and Ketone Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; Pedido de Patente PCT nº PCT/US2015/017593 e Pedido de Patente nº U.S. 14/631.625 intitulado “Aryl, Heteroaryl, and Heterocyclic Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; Pedido de Patente PCT nº PCT/US2015/017597 e Pedido de Patente nº U.S. 14/631.683 intitulado “Ether Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; Pedido de Patente PCT nº PCT/US2015/017600 e Pedido de Patente nº U.S. 14/631.785 intitulado “Phosphonate Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; e Pedido de Patente PCT nº PCT/US2015/017609 e Pedido de Patente nº U.S. 14/631.828 intitulado “Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”.

[232] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento em combinação com um agente anti-VEGF. Os exemplos não limitantes de agentes anti-VEGF incluem, porém sem limitação, aflibercepte (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals); ranibizumabe (Lucentis®: Genentech e Novartis); pegaptanibe (Macugen®; OSI Pharmaceuticals e Pfizer); bevacizumabe (Avastin; Genentech/Roche); lapatinibe (Tykerb); sunitinibe (Sutent); axitinibe (Inlyta); pazopanibe; sorafenibe (Nexavar); ponatinibe (Inclusig); regorafenibe (Stivarga); Cabozantinibe (Abometyx; Cometriq); vendetanibe (Caprelsa); ramucirumabe (Cyramza); lenvatinibe (Lenvima); ziv-aflibercepte (Zaltrap); cediranibe (Recentin); acetato de anecortano, lactato de esqualamina e corticosteroides, incluindo, porém sem limitação, triancilonola acetona.

[233] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento em combinação com um agente antifator H ou antifator B selecionado dentre siRNA Anti-FB (Alnylam); FCFD4514S (Genentech/Roche) SOMAmers para CFB e CFD (SomaLogic); TA106 (Alexion Pharmaceuticals); 5C6 e AMY-301 (Amyndas).

[234] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir a hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento com um inibidor adicional do sistema complementar ou outro composto ativo com um mecanismo de ação biológico diferente.

[235] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir esclerose múltipla administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento em combinação ou alternância com um inibidor adicional do sistema complementar, ou um agente ativo que funciona através de um mecanismo de ação diferente. Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir esclerose múltipla administrando-se a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento em combinação ou alternância com um corticosteroide. Os exemplos de corticosteroides incluem, porém, sem limitação, prednisona, dexametasona, solumedrol e metilprednisolona. Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento é combinada com pelo menos um fármaco antiesclerose múltipla, por exemplo, selecionado dentre: Aubagio (teriflunomida), Avonex (interferon beta-1a), Betaseron (interferon beta-1b), Copaxone (acetato de glatirâmero), Extavia (interferon beta-1b), Gilenya (fingolimode), Lemtrada (alantuzumabe), Novantrone (mitoxantrona), Plegridy (peginterferon beta-1a), Rebif (interferon beta-1a), Tecfidera (fumarato de dimetila), Tysabri (natalizumabe), Solu-Medrol (metilprednisolona), Deltasone oral de dose alta (prednisona), Gel H.P.

Acthar (ACTH) ou uma combinação dos mesmos.

[236] Em uma modalidade alternativa adicional, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento pode ser fornecida em combinação com eculizumabe para o tratamento de HPN, SHUas, STEC-HUS, ANCA-vasculite, AMD, CAD, glomerulopatia C3, por exemplo, DDD ou C3GN, hemólise crônica, neuromielite óptica ou rejeição de transplante. Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento pode ser fornecida em combinação com compstatina ou um derivado de compstatina para o tratamento de HPN, SHUas, STEC-HUS, ANCA-vasculite, AMD, CAD, glomerulopatia C3, por exemplo, DDD ou C3GN, hemólise crônica, neuromielite óptica ou rejeição de transplante. Em uma modalidade, o agente adicional é um inibidor de componente complementar, por exemplo, porém sem limitação, Compstatina/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4(1MEW)APL-1, APL-2 (Appelis); CP40/AMY-101, PEG-Cp40 (Amyndas); um inibidor de PDGF, por exemplo, porém sem limitação, Tosilato de Sorafenibe; Mesilato de Imatinibe (STI571); Malato de Sunitinibe; Ponatinibe (AP24534); Axitinibe; Imatinibe (STI571); Nintedanibe (BIBF 1120); HCl de Pazopanibe (GW786034 HCl); Dovitinibe (TKI-258, CHIR-258); Linifanibe (ABT-869); Crenolanibe (CP-868596); Masitinibe (AB1010); Tivozanibe (AV-951); Difosfato de Motesanibe (AMG-706); Amuvatinibe (MP-470); TSU-68 (SU6668, Orantinib); CP-673451; Ki8751; Telatinibe; PP121; Pazopanibe; KRN 633; Ácido Dilático de Dovitinibe (TKI-258); MK-2461; Tirfostina (AG 1296); Lactato de Dovitinibe (TKI258); Senosídeo B; Sunitinibe; AZD2932; e Trepidil; um agente antifator H ou antifator B, por exemplo, siRNA anti-FB (Alnylam); SOMAmers de FCFD4514S (Genentech/Roche) para CFB e CFD (SomaLogic); TA106 (Alexion Pharmaceuticals); 5C6 e AMY-301 (Amyndas); uma molécula de alvejamento de complemento C3 ou CAP C3 convertase, por exemplo, porém sem limitação, TT30 (CR2 / CFH) (Alexion); TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals); Nafamostatato (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals); Bikacimab, NM9308 (Novelmed); CVF, HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals); rFH (Optherion); H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics); Mirococepte (APT070) Mini-CFH (Amyndas); sCR1 (CDX-1135) (Celldex); CR1g / CFH, uma molécula anti-

CR3, anti-MASP2, anti-C1s ou anti-C1n, por exemplo, porém sem limitação, Cynryze (ViroPharma/Baxter); TNT003 (True North); OMS721 (Omeros); OMS906 (Omeros); e Imprime PGG (Biothera).

[237] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com um medicamento anti-inflamatório não esteroide para o tratamento de lúpus.

[238] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com um corticosteroide para o tratamento de lúpus.

[239] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com um belimumabe (Benlysta) para o tratamento de lúpus.

[240] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com hidroxicloroquina (Plaquenil) para o tratamento de lúpus.

[241] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com sifalimumabe para o tratamento de Lúpus.

[242] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com OMS721 (Omeros) para o tratamento de um distúrbio mediado por complemento. Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com OMS906 (Omeros) para o tratamento de um distúrbio mediado por complemento. Em uma modalidade, o distúrbio mediado por complemento é, por exemplo, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP) ou SHUa.

[243] Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento pode ser fornecida em combinação com um agente anti-inflamatório, agente imunossupressor ou agente anticitocina para o tratamento ou prevenção de reações inflamatórias ou de citocinas em resposta à administração de produtos farmacêuticos ou bioterapêuticos (por exemplo, terapia adotiva com células T (ACT), tal como terapia com células T CAR ou terapia com anticorpos

monoclonais). Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com um corticosteroide, por exemplo, prednisona, dexametasona, solumedrol e metilprednisolona e/ou compostos anticitocina alvejando, por exemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 e TGF β . Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento pode ser fornecida em combinação com um inibidor anticitocina incluindo, porém sem limitação, adalimumabe, infliximabe, etanercepte, protópico, efalizumabe, alefacepte, anakinra, siltuximabe, secucinumabe, ustequinumabe, golimumabe e tocilizumabe ou uma combinação dos mesmos. Os agentes anti-inflamatórios adicionais que podem ser usados em combinação com uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento incluem, porém sem limitação, fármaco (ou fármacos) anti-inflamatório não esteroide (NSAIDs); fármaco (ou fármacos) anti-inflamatório supressor de citocinas (CSAIDs); CDP-571/BAY-10-3356 (anticorpo anti-TNF α humanizado; Celltech/Bayer); cA2/infliximabe (anticorpo anti-TNF α quimérico; Centocor); 75 kdTNFR-IgG/etanercepte (proteína de fusão de receptor de TNF-IgG de 75 kD; Immunex); 55 kdTNF-IgG (proteína de fusão de receptor de TNF-IgG de 55 kD; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396 (anticorpo anti-CD4 primatizado sem depleção; IDEC/SmithKline); DAB 486-IL-2 e/ou DAB 389-IL-2 (proteínas de fusão de IL-2; Seragen); Anti-Tac (anti-IL-2R α humanizado; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (citocina anti-inflamatória; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; IL-10 recombinante, citocina anti-inflamatória; DNAX/Schering); IL-4; agonistas de IL-10 e/ou IL-4 (por exemplo, anticorpos agonistas); IL-1RA (antagonista do receptor de IL-1; Synergen/Amgen); anakinra (Kineret®/Amgen); TNF-bp/s-TNF (proteína de ligação a TNF solúvel); R973401 (inibidor da fosfodiesterase Tipo IV); MK-966 (Inibidor COX-2); Iloprost, leflunomida (anti-inflamatório e inibição de citocinas); ácido tranexâmico (inibidor de ativação de plasminogênio); T-614 (inibidor de citocina); prostaglandina E1; Tenidap (fármaco anti-inflamatório não esteroide); Naproxeno (fármaco anti-inflamatório não esteroide); Meloxicam (fármaco anti-inflamatório não esteroide); Ibuprofeno (fármaco anti-inflamatório não esteroide); Piroxicam (fármaco anti-inflamatório não esteroide); Diclofenaco (fármaco anti-inflamatório não esteroide); Indometacina (fármaco anti-inflamatório não esteroide);

Sulfassalazina; Azatioprina; inibidor de ICE (inibidor da enzima de conversão da enzima interleucina-1 β); inibidor de zap-70 e/ou lck (inibidor da tirosina quinase zap-70 ou lck); inibidores de TNF-conversase; anticorpos anti-IL-12; anticorpos anti-IL-18; interleucina-11; interleucina-13; inibidores da interleucina-17; ouro; penicilamina; cloroquina; clorambucila; hidroxiclороquina; ciclosporina; ciclofosfamida; globulina anti-timócito; anticorpos anti-CD4; toxinas CD5; peptídeos e colágeno administrados por via oral; lobenzarit dissódico; Agentes Reguladores de Citocinas (CRAB) HP228 e HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.); oligodesoxinucleotídeos de fosforotioato antissenso ICAM-1 (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); receptor de complemento solúvel 1 (TP10; T Cell Sciences, Inc.); prednisona; orgoteína; polissulfato de glicosaminoglicano; minociclina; anticorpos anti-IL2R; lipídios marinhos e botânicos (ácidos graxos de sementes de plantas e peixes); auranofina; fenilbutazona; ácido meclofenâmico; ácido flufenâmico; imunoglobulina intravenosa; zileuton; azaribina; ácido micofenólico (RS-61443); tacrolimus (FK-506); sirolimus (rapamicina); amiprilose (terafetina); cladribina (2-clorodesoxiadenosina).

[244] Em uma modalidade específica, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com um corticosteroide para o tratamento ou prevenção de reações inflamatórias ou de citocinas em resposta à administração de produtos farmacêuticos ou bioterapêuticos. Em outra modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com etanercepte para o tratamento ou prevenção de reações inflamatórias ou de citocinas em resposta à administração de produtos farmacêuticos ou bioterapêuticos. Em outra modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com tocilizumabe para o tratamento ou prevenção de reações inflamatórias ou de citocinas em resposta à administração de produtos farmacêuticos ou bioterapêuticos. Em outra modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com etanercepte e tocilizumabe para o tratamento ou prevenção de reações inflamatórias ou de citocinas em resposta à administração de produtos

farmacêuticos ou bioterapêuticos. Em outra modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com infliximabe para o tratamento ou prevenção de reações inflamatórias ou de citocinas em resposta à administração de produtos farmacêuticos ou bioterapêuticos. Em outra modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com golimumabe para o tratamento ou prevenção de reações inflamatórias ou de citocinas em resposta à administração de produtos farmacêuticos ou bioterapêuticos.

INIBIDORES DE C5

[245] São fornecidos no presente documento métodos para tratar distúrbios mediados por fator D em um indivíduo que compreendem a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um inibidor de C5 em combinação ou alternância com uma quantidade eficaz de uma forma mórfica do Composto **3**. Em certas modalidades, o distúrbio mediado por fator D é HPN.

[246] Os inibidores de C5 são conhecidos na técnica. Em uma modalidade, o inibidor de C5 é um anticorpo monoclonal que tem como alvo C5. Em uma modalidade, o inibidor de C5 é eculizumabe (Soliris™ Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT, EUA, consultar, por exemplo, Patente nº U.S. 9.352.035). Em uma modalidade, o inibidor de C5 é ravulizumabe. Em uma modalidade, o inibidor de C5 é um produto farmacêutico de molécula pequena. Em outra modalidade, o inibidor de C5 é um anticorpo. Em outra modalidade, o inibidor de C5 é um anticorpo policlonal que tem como alvo C5. Em ainda outra modalidade, o inibidor de C5 é um aptâmero.

[247] Em algumas modalidades, o inibidor de C5 pode ser, porém sem limitação: um minicorpo humano recombinante, por exemplo, Mubodina® (anticorpo monoclonal, Adienne Pharma e Biotech, Bergamo, Itália; consultar a Patente nº U.S. 7.999.081); coversina (proteína animal pequena, Volution Immunopharmaceuticals, Genebra, Suíça; consultar, por exemplo Penabad et al. *Lupus*, 2012, 23(12):1.324 a 1.326); LFG316 (anticorpo monoclonal, Novartis, Basel, Suíça e Morphosys, Planegg, Alemanha; consultar as Patentes nº U.S. 8.241.628 e 8.883.158); ARC-1905 (aptâmero de RNA peguillado, Ophthotech, Princeton, NJ e

Nova York, NY, EUA; consultar Keefe et al., Nature Reviews Drug Discovery, 9, 537 a 550); RA101348 e RA101495 (peptídeos macrocíclicos, Ra Pharmaceuticals, Cambridge, MA, EUA); SOBI002 (aficorpo, Swedish Orphan Biovitrum, Estocolmo, Suécia); ALN-CC5 (Si-RNA, Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA, EUA); ARC1005 (aptâmeros, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca); SOMAmers (aptâmeros, SomaLogic, Boulder, Co); SSL7 (toxina de proteína bacteriana, consultar, por exemplo, Laursen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 107(8):3.681 a 3.686); MEDI7814 (anticorpo monoclonal, MedImmune, Gaithersburg, MD, EUA); ácido aurina tricarboxílico; derivados de ácido aurina tricarboxílico (Aurin Biotech, Vancouver, BC, consultar a Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2013/003592); RG6107 (anticorpo de reciclagem anti-C5, Roche Pharmaceuticals, Basel, Suíça); Ravulizumabe (ALXN1210) e ALXN5500 (anticorpos monoclonais, Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT, EUA); TT30 (proteína de fusão, Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT, EUA); REGN3918 (anticorpo monoclonal, Regeneron, Tarrytown, NY, EUA); ABP959 (eculizumabe biossimilar, Amgen, Thouse Oaks, CA, EUA); ou combinações dos mesmos.

[248] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é um minicorpo humano recombinante, por exemplo, Mubodina®. Mubodina® é um anticorpo C5 completamente humano recombinante desenvolvido pela Adienne Pharma e Biotech. Mubodina® é descrito na Patente nº U.S. 7.999.081.

[249] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é coversina. A coversina é uma proteína recombinante derivada de uma proteína revelada na saliva do carrapato *Ornithodoros moubata*, atualmente desenvolvida como uma proteína recombinante pela Akari Therapeutics. A coversina é descrita em Penabad et al. Lupus 2012, 23(12):1.324 a 1.326.

[250] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é Tesidolumabe/LFG316. Tesidolumabe é um anticorpo monoclonal desenvolvido pela Novartis e Morphosys. Tesidolumabe é descrito nas Patentes nº U.S. 8.241.628 e 8.883.158.

[251] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é ARC-1905. ARC-1905 é um aptâmero de RNA peguado desenvolvido pela Ophthotech. ARC-1905 é descrito em Keefe et al. Nature Reviews Drug Discovery, 9:537 a 550.

[252] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é RA101348. RA101348 é um

peptídeo macrocíclico desenvolvido pela Ra Pharmaceuticals.

[253] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é RA101495. RA101495 é um peptídeo macrocíclico desenvolvido pela Ra Pharmaceuticals.

[254] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é SOBI002. SOBI002 é um aficorpo desenvolvido pela Swedish Orphan Biovitrum.

[255] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é ARC1005. ARC1005 é um aptâmero desenvolvido pela Novo Nordisk.

[256] Em uma modalidade, o inibidor de C5 são SOMAmers para C5. SOMAmers são aptâmeros desenvolvidos pela SomaLogic.

[257] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é SSL7. SSL7 é uma toxina de proteína bacteriana descrita em Laursen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 107 (8): 3.681 a 3.686.

[258] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é MEDI7814. MEDI7814 é um anticorpo monoclonal desenvolvido pela MedImmune.

[259] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é ácido aurina tricarboxílico. Em outra modalidade, o inibidor de C5 é um derivado de ácido aurina tricarboxílico. Esses derivados de aurina foram desenvolvidos pela Aurin Biotech e são adicionalmente descritos na Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2013/003592).

[260] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é RG6107/SKY59. RG6107/SKY59 é um anticorpo de reciclagem anti-C5 desenvolvido pela Roche Pharmaceuticals.

[261] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é Ravulizumabe (ALXN1210). Em outra modalidade, o inibidor de C5 é ALXN5500. ALXN1210 e ALXN5500 são anticorpos monoclonais desenvolvidos pela Alexion Pharmaceuticals.

[262] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é TT30. TT30 é uma proteína de fusão desenvolvida pela Alexion Pharmaceuticals.

[263] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é ABP959. ABP959 é um anticorpo monoclonal biossimilar eculizamabe desenvolvido pela Amgen.

30 **[264]** Em uma modalidade, o inibidor C5 é siRNA anti-C5. O siRNA anti-C5 foi desenvolvido pela Alnylam Pharmaceuticals.

[265] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é Erdigna®. Erdigna® é um

anticorpo desenvolvido pela Adienne Pharma.

[266] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é avacincaptad pegol/Zimura®. Avacincaptad pegol é um aptâmero desenvolvido pela Opthotech.

[267] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é SOBI005. SOBI005 é uma proteína desenvolvida pela Swedish Orphan Biovitrum.

[268] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é ISU305. ISU305 é um anticorpo monoclonal desenvolvido pela ISU ABXIS.

[269] Em uma modalidade, o inibidor de C5 é REGN3918. REGN3918 é um anticorpo monoclonal desenvolvido pela Regeneron.

[270] Em outra modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com ABP959, um anticorpo monoclonal direcionado ao fator complementar C5 e fabricado e comercializado pela Amgen. Em outra modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com BOWo8o, um anticorpo monoclonal direcionado ao fator complementar C5 e fabricado e comercializado pela Epirus Biopharmaceuticals. Em outra modalidade, uma forma mórfica ou composição, conforme descrito no presente documento, pode ser fornecida em combinação com SB12, um anticorpo monoclonal direcionado ao fator complementar C5 e fabricado e comercializado pela Samsung Bioepis.

INIBIDORES DE C3

[271] São fornecidos no presente documento métodos para tratar distúrbios mediados por fator D em um indivíduo que compreendem a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um inibidor de C3 em combinação ou alternância com uma quantidade eficaz de uma forma mórfica do Composto **3**. Em certas modalidades, o distúrbio mediado por fator D é HPN.

[272] Em uma modalidade, o inibidor de C3 é uma molécula pequena. Em outra modalidade, o inibidor de C3 é um anticorpo policlonal que tem como alvo C3. Em outra modalidade, o inibidor de C3 é um anticorpo monoclonal que tem como alvo C3. Em ainda outra modalidade, o inibidor de C3 é um aptâmero.

[273] Os inibidores de C3 são conhecidos na técnica. Em uma modalidade, uma forma mórfica ou composição da presente invenção é administrada em

combinação ou alternância com compstatina e/ou um análogo de compstatina. A compstatina e os análogos de compastina são conhecidos e se revelam inibidores úteis de C3, consultar as Patentes nº U.S. 9.056.076; 8.168.584; 9.421.240; 9.291.622; 8.580.735; 9371365; 9.169.307; 8.946.145; 7.989.589; 7.888.323; 6.319.897; e as Publicações de Pedido de Patente nº U.S. 2016/0060297; 2016/0015810; 2016/0215022; 2016/0215020; 2016/0194359; 2014/0371133; 2014/0323407; 2014/0050739; 2013/0324482; e 2015/0158915. Em uma modalidade, o análogo de compstatina que tem a sequência de aminoácidos ICSVQDWGHHCRT (SEQ. ID. NO:1). Em outra modalidade, o inibidor de C3 é um análogo de compstatina. Em uma modalidade, o análogo de compstatina é 4(1MeW)/APL-1 da sequência Ac-ICV(1-mW)QDWGAHRCT (SEQ. ID. NO: 2), em que Ac é acetila, e 1-mW é 1-metilriptofano. Em outra modalidade, o análogo de compstatina é Cp40/AMY-101, que tem uma sequência de aminoácidos yICV(1mW)QDW-Sar-AHRC-mI (SEQ. ID. NO: 3), em que y é D-tirosina, 1mW é 1-metilriptofano, Sar é sarcosina, e mI é N-metilsoleucina. Em ainda outra modalidade, o análogo de compstatina é PEG-Cp40, que tem a sequência de aminoácidos PEG-yICV(1mW)QDW-Sar-AHRC-mI (SEQ. ID. NO: 4), em que PEG é polietilenoglicol (40 kDa), y é D-tirosina, 1mW é 1-metilriptofano, Sar é sarcosina, e mI é N-metilsoleucina. Em ainda outra modalidade, o análogo de compstatina é 4(1MeW)POT-4. 4(1MeW)POT-4 foi desenvolvido pela Potentia. Em ainda outra modalidade, o análogo de compstatina é AMY-201. AMY-201 foi desenvolvido pela Amyndas Pharmaceuticals.

[274] Em uma modalidade, o inibidor de C3 é H17. H17 é um anticorpo monoclonal humanizado em desenvolvimento pela EluSys Therapeutics. H17 é descrito em Paixao-Cavalcante et al. J. Immunol. 2014, 192(10):4.844 a 4.851.

[275] Em uma modalidade, o inibidor de C3 é mirococepte. Mirococepte é uma proteína baseada em CR1 desenvolvida pela Inflazyme Pharmaceuticals.

[276] Em uma modalidade, o inibidor de C3 é sCR1. sCR1 é uma forma solúvel da proteína CR1 desenvolvida pela Celldex.

30 **[277]** Em uma modalidade, o inibidor de C3 é TT32. TT32 é uma proteína baseada em CR-1 desenvolvida pela Alexion Pharmaceuticals.

[278] Em uma modalidade, o inibidor de C3 é HC-1496. HC-1496 é um

peptídeo recombinante desenvolvido pela InCode.

[279] Em uma modalidade, o inibidor de C3 é CB 2782. CB 2782 é uma nova protease derivada da serina protease 1 do tipo membrana humana (MTSP-1) que foi desenvolvida pela Catalyst Biosciences.

[280] Em uma modalidade, o inibidor de C3 é APL-2. APL-2 é uma versão peguilada da APL-1 desenvolvida pela Apellis Pharmaceuticals.

PAN-INIBIDORES DE COMPONENTES COMPLEMENTARES

[281] São fornecidos aqui métodos para tratar HPN que compreendem a administração de um pan-inibidor de componentes complementares em combinação ou alternância com um composto da presente invenção. Os pan-inibidores de componentes complementares são conhecidos na técnica. Em uma modalidade, o inibidor é FUT-175.

COMBINAÇÕES PARA TERAPIA ANTIBACTERIANA PROFILÁTICA OU CONCOMITANTE

[282] Em um aspecto da presente invenção, um método é fornecido para o tratamento de um hospedeiro que precisa do mesmo que compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma vacina antibacteriana profilática antes da administração de uma forma mórfica ou composição para qualquer um dos distúrbios descritos no presente documento. Em outro aspecto da presente invenção, um método é fornecido para o tratamento de um hospedeiro que precisa do mesmo que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um fármaco antibacteriano profilático, tal como um fármaco farmacêutico, antes da administração de uma forma mórfica ou composição para qualquer um dos distúrbios descritos no presente documento. Em um aspecto da presente invenção, um método é fornecido para o tratamento de um hospedeiro que precisa do mesmo que compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma vacina antibacteriana após a administração de uma forma mórfica ou composição para qualquer um dos distúrbios descritos no presente documento. Em outro aspecto da presente invenção, um método é fornecido para tratar um hospedeiro que precisa do mesmo que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um fármaco antibacteriano, como um fármaco farmacêutico, após a administração de uma forma mórfica ou composição para qualquer um dos distúrbios descritos no

presente documento. Em uma modalidade, o distúrbio é HPN, C3G ou SHUa. Em uma modalidade, o hospedeiro recebeu um transplante de órgão ou outro tecido ou fluido biológico. Em uma modalidade, o hospedeiro também recebe eculizumabe.

[283] Em um aspecto da presente invenção, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento é administrada a um hospedeiro concomitantemente a um indivíduo após a administração profilática de uma vacina contra uma infecção bacteriana. Em uma modalidade, o distúrbio mediado por complemento é HPN, C3G ou SHUa. Em uma modalidade, o indivíduo recebeu um transplante de órgão ou outro tecido ou fluido biológico. Em uma modalidade, o indivíduo também recebe eculizumabe.

[284] Em um aspecto da presente invenção, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento é administrada a um indivíduo concomitantemente com a administração profilática de uma vacina contra uma infecção bacteriana. Em uma modalidade, o distúrbio mediado por complemento é HPN, C3G ou SHUa. Em uma modalidade, o indivíduo recebeu um transplante de órgão ou outro tecido ou fluido biológico. Em uma modalidade, o indivíduo também recebe eculizumabe.

[285] Em um aspecto da presente invenção, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento é administrada a um indivíduo e, durante o período de administração da forma mórfica, uma vacina contra uma infecção bacteriana é administrada ao indivíduo. Em uma modalidade, o distúrbio mediado por complemento é HPN, C3G ou SHUa. Em uma modalidade, o indivíduo recebeu um transplante de órgão ou outro tecido ou fluido biológico. Em uma modalidade, o indivíduo também recebe eculizumabe.

[286] Em um aspecto da presente invenção, o indivíduo recebe uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento em combinação com um composto antibiótico pela duração da administração do inibidor de Fator D. Em uma modalidade, o distúrbio mediado por complemento é HPN, C3G ou SHUa. Em uma modalidade, o indivíduo recebeu um transplante de órgão ou outro tecido ou fluido biológico. Em uma modalidade, o indivíduo também recebe eculizumabe.

[287] Em um aspecto da presente invenção, uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento é administrada a um

indivíduo após a administração profilática de uma vacina contra uma infecção bacteriana e em combinação com um composto antibiótico pela duração da administração do inibidor de Fator D. Em uma modalidade, o distúrbio mediado por complemento é HPN ou SHUa. Em uma modalidade, o indivíduo recebeu um transplante de órgão ou outro tecido ou fluido biológico. Em uma modalidade, o indivíduo também recebe eculizumabe. Em uma modalidade, o indivíduo, antes de receber uma forma mórfica ou composição conforme descrito no presente documento, é vacinado contra uma infecção bacteriana causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*. Em uma modalidade, o indivíduo é vacinado contra uma infecção bacteriana causada pela bactéria *Haemophilus influenzae*. Em uma modalidade, a *Haemophilus influenzae* é *Haemophilus influenzae* serotipo B (Hib). Em uma modalidade, o indivíduo é vacinado contra uma infecção bacteriana causada por *Streptococcus pneumoniae*. Em uma modalidade, o indivíduo é vacinado contra uma infecção bacteriana causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, ou uma combinação de uma ou mais dentre *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*. Em uma modalidade, o indivíduo é vacinado contra uma infecção bacteriana causada pelas bactérias *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.

[288] Em outras modalidades, o indivíduo é vacinado contra uma infecção bacteriana causada por uma bactéria selecionada de uma bactéria Gram-negativa. Em uma modalidade, o indivíduo é vacinado contra uma infecção bacteriana causada por uma bactéria selecionada de uma bactéria Gram-positiva. Em uma modalidade, o indivíduo é vacinado contra uma infecção bacteriana causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, ou uma combinação de uma ou mais dentre *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, e uma ou mais de, porém sem limitação, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Coxiella burnetii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia canis*, *Neorickettsia sennetsu*, *Mycobacterium leprae*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia mayonii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Mycobacterium bovis*,

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Treponema pallidum*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*,

[289] Em uma modalidade, o indivíduo é vacinado com uma ou mais vacinas selecionadas dentre, porém sem limitação, vacina contra febre tifoide, viva (Vivotif Berna Vaccine, PaxVax), vacina contra febre tifoide com polissacarídeo Vi (Typhim Vi, Sanofi), vacina pneumocócica 23-polivalente, PCV13 (Pneumovax 23, Merck), vacina pneumocócica 7-valente, PCV7 (Prevnam, Pfizer), vacina pneumocócica 13-valente, PCV13 (Prevnam 13, Pfizer), vacina conjugada contra *haemophilus b* (prp-t) (ActHIB, Sanofi; Hibrix, GSK), vacina conjugada contra *haemophilus b* (hboc) (HibTITER, Neuron Biotech), vacina conjugada contra *haemophilus b* (prp-omp) (PedvaxHIB, Merck), vacina conjugada contra *haemophilus b* (prp-t)/vacina conjugada meningocócica (MenHibrix, GSK), vacina conjugada contra *haemophilus b* (prp-t)/vacina conjugada meningocócica/vacina contra hepatite B (Comvax, Merck), vacina polissacarídica meningocócica (Menomune A / C / Y / W-135, Sanofi), vacina conjugada meningocócica/conjugado de difteria CRM197 (Menveo, GSK; Menactra, Sanofi), vacina meningocócica do grupo B (Bexsero, GSK; Trumenba, Pfizer), vacina contra antraz adsorvida (Biothrax, Emergent Biosolutions), toxoide tetânico (Te Anatoxal Berna, Hendricks Regional Health), *Bacillus Calmette e Guérin*, vivo, intravesical (TheraCys, Sanofi; Tice BCG, Organon), vacina contra cólera, viva, oral (Vachora, Sanofi; Dukoral, SBL Vaccines; ShanChol, Shantha Biotech; Micromedex, Truven Health), toxoides tetânicos e difteria absorvidos (Tdap; Decavac, Sanofi; Tenivac, Sanofi; td, Massachusetts Biological Labs), difteria e toxoide tetânico e coqueluche (DTap; Daptacel, Sanofi; Infanrix, GSK; Tripedia, Sanofi), difteria e toxoide tetânico e coqueluche/poliomielite (Kinrix, GSK; Quadracel, Sanofi), difteria e toxoide tetânico e coqueluche tétano/hepatite B/poliomielite (Pediarix, GSK), difteria e toxoide tetânico e coqueluche/poliomielite, *haemophilus influenza* tipo b (Pentacel, Sanofi) e/ou difteria e coqueluche (Tdap; Boostrix, GSK; Adacel, Sanofi) ou uma combinação dos mesmos.

30

[290] Conforme descrito acima, um indivíduo que recebe um composto da presente invenção para tratar um distúrbio recebe profilaticamente um composto antibiótico além de um inibidor do Fator D descrito no presente documento. Em uma

modalidade, o indivíduo recebe um composto antibiótico pela duração da administração do composto ativo para reduzir o desenvolvimento de uma infecção bacteriana. Os compostos antibióticos para administração concomitante com um inibidor de Fator D descrito no presente documento podem ser qualquer antibiótico útil na prevenção ou redução do efeito de uma infecção bacteriana. Os antibióticos são bem conhecidos na técnica e incluem, porém sem limitação, amicacina (Amikin), gentamicina (Garamycin), canamicina (Kantrex), neomicina (Neo-Fradin), netilmicina (Netromycin), tobramicina (Nebcin), paromomicina (Humatin), estreptomicina, espectinomicina (Trobicin), geldanamomicina, herbimicina, rifaximina (Xifaxan), loracarbef (Lorabid), ertapenem (Invanz), doripenem (Doribax), imipenem/cilastatina (Primaxin), meropenem (Merrem), cefadroxila (Duricef), cefazolina (Ancef), cefalotina (Keflin), cefalexina (Keflex), cefaclor (Distaclor), cefamandol (Mandol), cefoxitina (Mefoxin), cefprozil (Cefzil), cefuroxime (Ceftin, Zinnat), cefixime (Cefspan), cefdinir (Omnicef, Cefdiel), cefditoreno (Spectracef, Meiact), cefoperazona (Cefobid), cefotaxime (Claforan), cefpodoxime (Vantin), ceftazidime (Fortaz), ceftibuteno (Cedax), ceftizoxime (Cefizox), ceftriaxona (Rocephin), cefepime (Maxipime), ceftarolina fosamila (Teflaro), ceftobiprol (Zeftera), teicoplanina (Targocid), vancomicina (Vancocin), telavancina (Vibativ), dalbavancina (Dalvance), oritavancina (Orbactiv), clindamicina (Cleocin), lincomicina (Lincocin), daptomicina (Cubicin), azitromicina (Zithromax, Sumamed, Xithrone), claritromicina (Biaxin), diritromicina (Dynabac), eritromicina (Erythocin, Erythroped), roxitromicina, troleandomicina (Tao), telitromicina (Ketek), espiramicina (Rovamycine), aztreonam (Azactam), furazolidona (Furoxone), nitrofurantoína (Macrochantin, Macrobid), linezolida (Zyvox), posizolida, radezolida, torezolida, amoxicilina (Novamox, Amoxil), ampicilina (Principen), azlocilina, carbenicilina (Geocillin), cloxacilina (Tegopen), dicloxacilina (Dynapen), flucloxacilina (Floxapen), mezlocilina (Mezlin), meticilina (Staphcillin), nafcilina (Unipen), oxacilina (Prostaphlin), penicilina G (Pentids), penicilina V (Veetids (Pen-Vee-K), piperacilina (Pipracil), penicilina G (Pfizerpen), temocilina (Negaban), ticarcilina (Ticar), amoxicilina/clavulanato (Augmentin), ampicilina/sulbactam (Unasyn), piperacilina/tazobactam (Zosyn), ticarcilina/clavulanato (Timentin), bacitracina, colistina (Coly-Mycin-S), polimixina B, ciprofloxacina (Cipro, Ciproxin,

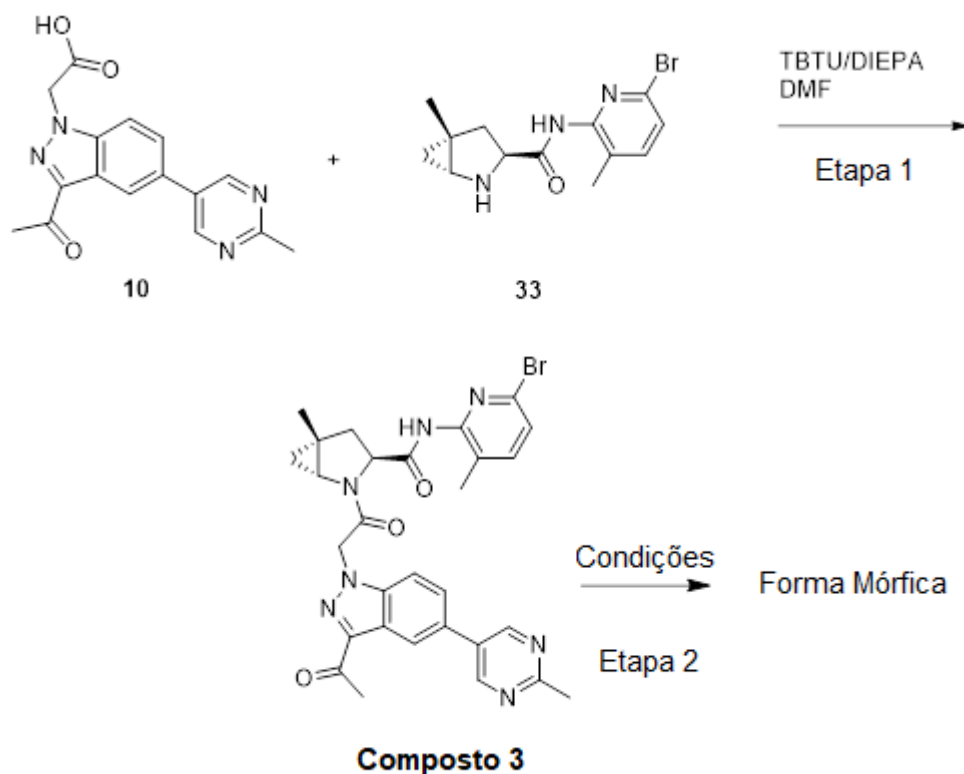
Ciprobay), enoxacina (Penetrex), gatifloxacina (Tequin), gemifloxacina (Factive), levofloxacina (Levaquin), lomefloxacina (Maxaquin), moxifloxacina (Avelox), ácido nalidíxico (NegGram), norfloxacina (Noroxin), ofloxacina (Floxin, Ocuflor), trovafloxacina (Trovan), grepafloxacina (Raxar), esparfloxacina (Zagam), temafloxacina (Omniflox), mafenida (Sulfamylon), sulfacetamida (Sulamyd, Bleph-10), sulfadiazina (Micro-Sulfon), sulfadiazina de prata (Silvadene), sulfadimetoxina (Di-Methox, Albon), sulfametizol (Thiosulfil Forte), sulfametoxazol (Gantanol), sulfanilamida, sulfasalazina (Azulfidine), sulfisoxazol (Gantrisin), trimetoprim-sulfametoxazol (Co-trimoxazol) (TMP-SMX) (Bactrim, Septra), sulfonamidocrisoidina (Prontosil), demeclociclina (Declomycin), doxiciclina (Vibramycin), minociclina (Minocin), oxitetraciclina (Terramycin), tetraciclina (Sumycin, Achromycin V, Steclin), clofazimina (Lamprene), dapsona (Avlosulfon), capreomicina (Capastat), ciclosserina (Seromycin), etambutol (Myambutol), etionamida (Trecator), isoniazida (I.N.H.), pirazinamida (Aldinamide), rifampicina (Rifadin, Rimactane), rifabutina (Mycobutin), rifapentina (Priftin), estreptomicina, arsfenamina (Salvarsan), cloranfenicol (Chloromycetin), fosfomicina (Monurol, Monuril), ácido fusídico (Fucidin), metronidazol (Flagyl), mupirocina (Bactroban), platensimicina, quinupristina/dalfopristina (Synercid), tianfenicol, tigeciclina (Tigacyl), tinidazol (Tindamax Fasigyn), trimetoprim (Proloprim, Trimplex) e/ou teixobactina ou uma combinação dos mesmos.

[291] Em uma modalidade, o indivíduo recebe um antibiótico profilático selecionado dentre cefalosporina, por exemplo, ceftriaxona ou cefotaxima, ampicilina-sulbactam, Penicilina G, ampicilina, cloranfenicol, fluoroquinolona, aztreonam, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina, vancomicina, clindamicina, cefazolina, azitromicina, meropenem, ceftarolina, tigeciclina, claritromicina, moxifloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol, cefuroxime, axetila, ciprofloxacina, rifampina, minociclina, espiamicina e cefixima ou uma combinação de dois ou mais dos mesmos.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

ESQUEMA 1. SÍNTESE DO COMPOSTO 3



[292] A uma solução do intermediário **10** e intermediário **33** em DMF é adicionada N,N-di-isopropiletilamina. TBTU é adicionado enquanto se mantém a temperatura da reação. A reação é amornada até a temperatura ambiente e agitada por 4 a 8 horas. A reação é diluída com água, e o sólido resultante formado é coletado por centrifugação. O sólido é lavado com água duas vezes e, então, dissolvido em DCM e tratado com resina de siliabondtiol e carvão ativado para remover impurezas à base de Pd. A resina e o carvão são removidos por filtração e lavados com MeOH/DCM. Os filtrados são evaporados até secar, e o resíduo purificado por cromatografia em gel de sílica com o uso de metanol/DCM. As frações puras são combinadas e evaporadas até secar.

EXEMPLO 2. EXPERIMENTOS POLIMÓRFICOS DO COMPOSTO 3

TABELA 1. ESTUDOS POLIMÓRFICOS DO COMPOSTO 3, O MATERIAL DE PARTIDA É O COMPOSTO DESORDENADO 3, A MENOS QUE INDICADO DE OUTRA FORMA.

Solvente	Condições	Observações	Resultado de XRPD
Acetona	FE	Vidro amarelo, sem B/E	-
	SE	Vidro transparente amarelo	-
	Δ (~40 °C)	Agulhas em solução amarela	Forma B
ACN	FE	Vidro amarelo pálido, sem B/E	-
	SE	Agulhas	Forma D
	VR à ET/SC	Solução isenta de sólidos	-
	Sonicação	Solução isenta de sólidos	-
CH ₂ Cl ₂	SE	Vidro amarelo, sem B/E	-
CH ₂ Cl ₂ (seco)	SC (~45 °C)	Solução amarela forte, sem sólidos	-
	Sonicação	Filme amarelo claro	-
CH ₂ Cl ₂	Δ (~40 °C)	Vidro amarelo	-
	Δ (~45 °C)	Vidro amarelo	-
	~ 75% de RH/RT	Vidro amarelo	-
	Δ (~45 °C)	Vidro amarelo	-
EtOH	SC	Solução amarela pálida, sem sólidos	-
	Amostra deixada à RT	Agulhas em solução	-
	FE	Sólidos vítreos com algumas agulhas finas, s.s.	-
EtOH/H ₂ O [40:60]	CP/Pasta fluida à RT	Amostra imediatamente tornou-se turva com introdução de H ₂ O. Algumas agulhas finas + óleo	Forma B + 2 picos menores

Solvente	Condições	Observações	Resultado de XRPD
		aparente presente na solução. Agulhas brancas resultaram.	(10,5, 19,5 °2 θ)
EtOH/Heptano	CP	Nenhum sólido gerado imediatamente a partir da solução. Sólidos opacos amarelos (sem B/E) resultaram	Forma A
EtOAc	FE	Vidro amarelo pálido, sem B/E	-
	Pasta fluida à RT	Sólidos opacos amarelos, sem B/E	-
	Pasta fluida à RT, saturação, ppt	-	Forma A
	Pasta fluida a ~ 50 °C, saturação, ppt	-	Forma A
	Sólidos em contato com EtOAc, ~ 50 °C	Lote 258-182-4 usado como material de partida. Sólidos opacos amarelos (sem B/E) + agulhas	Forma A
EtOAc (seco)	SC (~50 °C)	Filme amarelo claro em solução amarela	-
	Δ (~40 °C)	Vidro amarelo em solução amarela	-
	Δ (~45 °C)	Agulhas pequenas com vidro amarelo	Forma B + Forma C

Solvente	Condições	Observações	Resultado de XRPD
EtOAc/Heptano	RT, Ppt	Sem ppt imediata, a amostra se tornou turva	-
IPA	SC (~60 °C)	Pequenas quantidades de sólidos persistiram na solução (não dissolvidos). Sólidos não dissolvidos persistentes + agulhas (s.s.)	-
		As agulhas dissolveram. Massa opaca branca e agulhas foram geradas com o tempo.	-
	FE	Mistura de material vítreo + agulhas	Forma A pouco cristalina
	Pasta fluida à RT	Sólidos opacos amarelos, sem B/E	Forma A – picos adicionais presentes não encontrados no material de partida
IPA: Éter	CP	A amostra permaneceu isenta de sólidos. Amostra foi tampada e deixada à RT. Nenhum sólido gerado ao longo do tempo.	-
	FE	Agulhas	Forma A

Solvente	Condições	Observações	Resultado de XRPD
IPA/H ₂ O	FE	Agulhas	Forma H
IPA/Heptano	RT, Ppt	Sem ppt imediata	-
IPA/H ₂ O [80:20]	Pasta fluida à RT	Uma solução transparente resultou	-
IPA/H ₂ O [95:5]	Pasta fluida à RT	Sólidos amarelos; sem B/E	Forma A
MeOH	FE	Vidro amarelo escuro, sem B/E	-
	SE	Vidro transparente amarelo	-
	Δ (~40 °C)	Vidro amarelo em solução amarela	-
	Δ (~45 °C)	Vidro amarelo	-
	~ 75% de RH/RT	Vidro amarelo	-
	Δ (~45 °C)	Vidro amarelo	-
MEK	FE	Vidro amarelo pálido, sem B/E	-
MEK (seco)	SC (~50 °C)	Solução amarela clara, sem sólidos	-
	Sonicação	Agulhas finas em solução amarela	-
	FE	Sólidos vítreos; elementos de B/E	-
	Δ (~40 °C)	Sólidos opacos amarelos, sem B/E	Forma C
MTBE	Pasta fluida à RT	Sólidos opacos amarelos, sem B/E	Forma I
	Sólidos em contato com MTBE, ~ 50 °C	Lote 258-182-4 usado como material de partida. Sólidos opacos amarelos, sem B/E	-

Solvente	Condições	Observações	Resultado de XRPD
MTBE/Heptano	RT, Ppt	Sem ppt imediata, a amostra se tornou turva	-
THF	VR à ET/SC	Sem sólidos na solução	-
	Sonicação	Vidro amarelo claro	-
THF/Heptano	CP	A amostra tornou-se opaca com a introdução de heptano. Óleo formou-se rapidamente. Sólidos opacos amarelos (sem B/E) formaram-se ao longo do tempo	Forma A
Tolueno	Pasta fluida à RT	Sólidos opacos amarelos, sem B/E	-
	Sólidos em contato com tolueno, ~ 50 °C	Lote 258-182-4 usado como material de partida. Sólidos opacos amarelos (sem B/E) + agulhas	Forma A
Tolueno/Heptano	RT, Ppt	Sem ppt imediata	-
H ₂ O	Pasta à ET (~ 60 °C)	Tabletes pequenos	Altamente desordenado
	Sólidos em contato com H ₂ O, ~ 50 °C	Lote 258-182-4 usado como material de partida. Vidro em camadas, sem B/E	Forma B + Forma A menor

*Padrão indexado com sucesso

FE: Evaporação rápida

ET: Evaporação rápida à temperatura elevada

SE: Evaporação lenta

VR: Redução de volume

SC: Resfriamento lento

ppt à RT: precipitação à temperatura ambiente

CP: Precipitação por colisão

SVD: Difusão em sólido-vapor

Roto-vap: Evaporação Rotativa

[293] Os procedimentos para as condições na Tabela 1 são discutidos abaixo.

EVAPORAÇÃO RÁPIDA (FE)

[294] Foi preparada uma solução do Composto **3** e solvente/sistema de solvente de interesse. A amostra foi filtrada e deixada sob condições ambientes até secar.

EVAPORAÇÃO LENTA (SE)

[295] Foi preparada uma solução do Composto **3** e solvente/sistema de solvente de interesse. A amostra foi filtrada. A amostra foi coberta com folha de alumínio perfurada com 5 orifícios. A amostra foi deixada sob condições ambientes até secar.

REDUÇÃO DE VOLUME (VR)

[296] Foi preparada uma solução do Composto **3** e solvente/sistema de solvente de interesse. A amostra foi filtrada e deixada sob condições ambientes, mas não foi deixada secar completamente. A amostra foi monitorada quanto à geração de sólidos dentro da solução.

REDUÇÃO DE VOLUME (VR) À TEMPERATURA ELEVADA (ET)

[297] Foi preparada uma solução do Composto **3** e solvente/sistema de solvente de interesse à temperatura elevada. A amostra foi filtrada, à temperatura. A evaporação ocorreu, mas a amostra não foi deixada secar completamente. A amostra foi monitorada quanto à geração de sólidos dentro da solução.

PASTA FLUIDA - TEMPERATURA AMBIENTE (RT) OU ELEVADA (ET)

[298] Foi preparada uma solução do Composto **3** e solvente/sistema de solvente de interesse. Os sólidos persistiram na solução. As amostras foram colocadas em uma placa de agitação à temperatura ambiente (RT) ou elevada (ET).

As amostras foram monitoradas para garantir que os sólidos persistissem durante o processo de pasta fluida. Os sólidos foram coletados por meio de filtração a vácuo e secos sob condições ambientes.

RESFRIAMENTO LENTO (SC)

[299] Foi preparada uma solução do Composto **3** e solvente/sistema de solvente de interesse. As amostras foram agitadas à temperatura elevada. As soluções foram monitoradas para garantir que os sólidos persistissem por todo o processo de agitação. As amostras foram filtradas à temperatura em frascos equilibrados na temperatura especificada. A fonte de calor foi desligada, e as amostras foram deixadas resfriar lentamente até à temperatura ambiente.

PRECIPITAÇÃO (PPT) À TEMPERATURA AMBIENTE (RT)

[300] Soluções saturadas do Composto **3** em um solvente de interesse foram preparadas à temperatura ambiente. A solução foi filtrada em um antissolvente à temperatura ambiente, ou o antissolvente foi adicionado à solução do Composto **3**. As amostras foram monitoradas quanto a qualquer sinal de geração de sólidos.

PRECIPITAÇÃO POR COLISÃO (CP)

[301] Soluções saturadas do Composto **3** em um solvente de interesse foram preparadas à temperatura elevada. A solução foi filtrada em um antissolvente mantido a uma temperatura mais baixa. As amostras foram monitoradas quanto a qualquer sinal de geração de sólidos.

ESTRESSE DE UMIDADE RELATIVA (RH)

[302] O Composto **3** foi colocado em frascos que foram vedados em câmaras contendo soluções salinas saturadas. As amostras foram mantidas sob essas umidades relativas por um período de dias e, então, verificadas quanto a sinais de diferenças morfológicas.

DIFUSÃO EM SÓLIDO-VAPOR (SVD)

[303] O Composto **3** foi colocado em frascos que foram vedados em câmaras contendo solventes orgânicos. As amostras foram mantidas sob essas condições por um período de dias e, então, verificadas quanto a sinais de alterações morfológicas.

AQUECIMENTO (Δ)

[304] Soluções saturadas do Composto **3** ou sólidos gerados a partir de tentativas de cristalização foram preparadas. Uma pequena quantidade da amostra foi colocada em um forno ajustado a uma temperatura especificada. As amostras foram monitoradas, microscopicamente, quanto a sinais de cristalização.

SONICAÇÃO

[305] A sonicação de sonda foi executada utilizando um Processador Ultrassônico Cole-Parmer (modelo CP130) com uma sonda de 3 mm. As configurações foram: amplitude 40, pulso 2 segundos. As soluções foram sonicadas cinco vezes e, então, vedadas e deixadas sob condições ambientes.

TÉCNICAS INSTRUMENTAIS

[306] Os métodos a seguir não foram validados quanto à conformidade com o Título 21 do CFR 211.165(e) para esse composto.

DIFRAÇÃO DE RAIOS-X EM PÓ (XRPD)

[307] A maioria dos padrões de XRPD foi coletada com um difratômetro PANalytical X'Pert PRO MPD com o uso de um feixe incidente de radiação de Cu K α produzido com o uso de uma fonte de foco fino e longo e um filtro de níquel. O difratômetro foi configurado com o uso da geometria simétrica de Bragg-Brentano. Antes da análise, um espécime de silício (NIST SRM 640e) foi analisado para verificar se a posição observada do pico Si 111 é consistente com a posição certificada por NIST. Um espécime da amostra foi preparado como uma fina camada circular centralizada em um substrato de silício de fundo zero. Fendas antidispersão (SS) foram usadas para minimizar o fundo gerado pelo ar. Fendas Soller para os feixes incidentes e difratados foram usados para minimizar o alargamento da divergência axial. Os padrões de difração foram coletados com o uso de um detector sensível à posição de varredura (X'Celerator) localizado a 240 mm da amostra e do software Data Collector v. 2.2b.

[308] Alguns padrões de XRPD foram coletados com um difratômetro PANalytical X'Pert PRO MPD com o uso de um feixe incidente de radiação de Cu produzido com o uso de uma fonte de foco fino e longo Optix. Um espelho de múltiplas camadas elípticamente aplainado foi usado para focalizar raios X de Cu K α através do espécime e para o detector. Antes da análise, um espécime de silício (NIST SRM 640e) foi analisado para verificar se a posição observada do pico Si

111 é consistente com a posição certificada por NIST. Um espécime da amostra foi ensanduichado entre filmes de 3 µm de espessura e analisado em geometria de transmissão. Uma extensão antidispersão curta de parada de feixe e uma borda de faca antidispersão foram usadas para minimizar o ruído gerado pelo ar. Fendas Soller para os feixes incidentes e difratados foram usados para minimizar o alargamento da divergência axial. Os padrões de difração foram coletados com o uso de um detector sensível à posição de varredura (X'Celerator) localizado a 240 mm do espécime e do software Data Collector v. 2.2b.

CALORIMETRIA DE VARREDURA DIFERENCIAL (DSC)

[309] DSC foi realizada com o uso de um calorímetro de varredura diferencial TA Instruments 2920 ou Q2000. A calibração da temperatura foi realizada com o uso de metal índio rastreável por NIST. A amostra foi colocada em um recipiente de DSC de alumínio, coberta com uma tampa, e o peso foi registrado com precisão. Um recipiente de alumínio pesado configurado na medida em que o recipiente de amostra foi colocado no lado de referência da célula. O código do método no termograma é uma abreviatura para a temperatura inicial e final, bem como a taxa de aquecimento; *por exemplo*, -30-250-10 significa “de -30 °C a 250 °C, a 10 °C/min”. A tabela a seguir resume as abreviações usadas em cada imagem para configurações de recipiente:

ABREVIATURA (NOS COMENTÁRIOS)	SIGNIFICADO
T0C	Recipiente crimpado Tzero
HS	Tampa hermeticamente vedada
HSLP	Tampa hermeticamente selada e perfurada com um orifício de laser
T0HSLP	Recipiente Tzero, tampa hermeticamente vedada e perfurada com um orifício de laser
C	Tampa crimpada
NC	Tampa não crimpada

ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG)

[310] As análises TG foram realizadas com o uso de um analisador termogravimétrico TA Instruments Q5000 IR. A calibração de temperatura foi realizada com o uso de níquel e Alumel™. Cada amostra foi colocada em um recipiente de alumínio. A amostra foi hermeticamente vedada, a tampa perfurada, então, inserida na fornalha TG. A fornalha foi aquecida sob nitrogênio. O código do método no termograma é uma abreviatura para a temperatura inicial e final, bem como a taxa de aquecimento; por exemplo, 00-350-10 significa “de 25 °C a 350 °C, a 10 °C/min”.

MICROSCOPIA DE ESTÁGIO QUENTE (HS)

[311] A microscopia de estágio quente foi realizada com o uso de um estágio quente Linkam (FTIR 600) montado em um microscópio Leica DM LP equipado com uma câmera digital colorida SPOT Insight™. As calibrações de temperatura foram realizadas com o uso de padrões de ponto de fusão USP. As amostras foram colocadas em um vidro de cobertura, e um segundo vidro de cobertura foi colocado em cima da amostra. Na medida em que o estágio foi aquecido, cada amostra foi visualmente observada com o uso de uma objetiva de 20× com polarizadores cruzados e um compensador vermelho de primeira ordem. As imagens foram capturadas com o uso do software SPOT (v. 4.5.9).

ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE SOLUÇÃO DE PRÓTON (¹H)

[312] Os espectros de RMN de solução foram adquiridos com um espectrômetro Agilent DD2-400. As amostras foram preparadas dissolvendo-se cada amostra em DMSO-*d*₆ contendo TMS.

[313] Também foi executado um estudo de forma de habilitação (Tabela 2).

TABELA 2. ESTUDO DE FORMA DE HABILITAÇÃO PARA FORMAS MÓRFICAS DO COMPOSTO 3

Solvente	Condições	Observações*	Resultado de XRPD
EtOAc	Pasta fluida à	Solubilidade de ~14,5	Forma B

Solvente	Condições	Observações*	Resultado de XRPD
	RT	mg/ml	
IPA	Pasta fluida à RT	Solubilidade de ~5,6 mg/ml	Forma A
MTBE	Pasta fluida à RT	Solubilidade de ~1,2 mg/ml	Forma C
THF	Pasta fluida à RT	Solução isenta de sólidos	-
Tolueno	Pasta fluida à RT	Solubilidade de ~13,6 mg/ml	Forma C + Forma F

TABELA 3 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMAS DO COMPOSTO 3

Forma	Análise	Resultado
A	XRPD	Figura 3
	DSC	Depois de aquecer até ~ 100 °C, T _g aparente ~ 114 °C.
	TG	Perda de ~ 3,6% em peso até 250 °C
B	XRPD	Cristalino - Forma B *
	DSC	Endotérmico amplo, início ~ 176 °C
	TG	Perda de 1,3% em peso até 250 °C
C	XRPD	Forma C
	TG	Perda de 7,7% em peso até 175 °C Perda de 5,0% em peso, 175 a 250 °C
E	XRPD	Cristalino – Forma E
	TG	Perda de 1,4% em peso até 75 °C Perda de 0,7% em peso, 75 a 250 °C

G	XRPD	Cristalino – Forma G
	DSC	Início endotérmico ~ 131 °C, máximo ~ 142 °C Exotérmico, máximo ~ 174 °C Início endotérmico ~ 187 °C, máximo ~ 211 °C
	TG	Perda de 1,9% em peso até 250 °C
J	XRPD	Cristalino – Forma J*
	DSC	Início Endotérmico ~ 83 °C, máximo ~ 104 °C Deslocamento da linha de base exotérmico ~ 134 °C
	TG	Perda de 5,2% em peso até 75 °C Perda de 3,3% em peso, 75 a 150 °C Perda de 0,8% em peso, 150 a 250 °C
M	XRPD	Cristalino – Forma M*
	DSC	Início endotérmico ~205 °C, máximo ~211 °C
	TG	Perda de 1,4% em peso até 250 °C

TABELA 4 CARACTERIZAÇÃO ADICIONAL DAS FORMAS DO COMPOSTO 3

Forma	Térmica	Outra Análise
A	Fusão 133 a 150 °C Perda de 0,8% em peso até 250 °C	Espectro de RMN de ¹ H coletado
B	Fusão aparente, início ~ 176 °C Perda de 1,3% em peso até 250 °C	Espectro de RMN de ¹ H coletado Possível forma estável em ou abaixo da temperatura ambiente
C	Perda de 7,7% em peso até 175 °C	Os resultados de XRPD indicaram que um material desordenado estava

	Perda de 5,0% em peso, 175 a 250 °C	presente Resistiu à mudança da forma sólida com aquecimento moderado
D	-	Obtida em acetonitrila
E	Perda de 1,4% em peso até 75 °C Perda de 0,7% em peso, 75 a 250 °C	Obtida em acetonitrila
F	-	Os resultados de XRPD indicaram que um material desordenado estava presente Obtida como uma fase mista através de uma pasta fluida de material em tolueno Resistiu à mudança da forma sólida com aquecimento moderado
G	Fusão aparente, início ~131 °C Possível recristalização Possível fusão, início ~187 °C Perda de 1,9% em peso até 250 °C	Obtida através do aquecimento moderado da Forma E Convertida na Forma B em solução Quando aquecida a ~ 160 °C, é convertida na Forma M
H	-	Os resultados de XRPD indicaram que um material desordenado estava presente Gerada em álcool isopropílico/água
I	-	Os resultados de XRPD indicaram que um material desordenado estava presente

		Obtida através de uma pasta fluida em MTBE
J	Fusão aparente, início ~83 °C Deslocamento da linha de base exotérmico ~134 °C Perda de 5,2% em peso até 75 °C Perda de 3,3% em peso, 75 a 150 °C Perda de 0,8% em peso, 150 a 250 °C	Gerada a partir de uma pasta fluida em ACN
K	-	Estritamente relacionada à Forma J Gerada a partir de uma pasta fluida em ACN/H ₂ O [1:1]
I	-	Detectada apenas como uma mistura com a Forma J Mistura gerada a partir de uma pasta fluida de ACN/H ₂ O [95:5]
M	Início de fusão aparente ~205 °C Perda de 1,4% em peso até 250 °C	Gerada a partir do aquecimento da Forma G a ~160 °C Forma estável a ~50 °C

TABELA 5. EXPERIMENTOS DE ESTRESSE DE VAPOR À TEMPERATURA AMBIENTE

Solvente	Forma	Observações	Resultado de XRPD
EtOAc	A	Principalmente sólidos opacos amarelos (sem B/E) com agulhas	-

Solvente	Forma	Observações	Resultado de XRPD
		finas	
MTBE		Sólidos opacos amarelos; sem B/E	-
Tolueno		Principalmente sólidos opacos amarelos (sem B/E) com agulhas finas	-
H ₂ O		Sólidos opacos amarelos; sem B/E	-
EtOAc	Desordenada	Sólidos pegajosos (B/E)	Forma B
MTBE		Sólidos pegajosos, amarelos e opacos	Forma C
Tolueno		A amostra tornou-se vítrea; amostra deixada sob condições ambientes. Vidro amarelo resultou	-
		Amostra colocada em forno a ~50 °C	Sólidos opacos amarelos; sem B/E
H ₂ O		Sólidos opacos amarelos; sem B/E	Altamente Desordenado

TABELA 6. EXPERIMENTOS DE INTERCONVERSÃO PARA O COMPOSTO 3

Solvente	Condições	Observações	Resultado de XRPD
-	Forma C, ~ 50 °C	Nenhuma fusão detectada	Forma C
	Forma E, ~50 °C	Nenhuma fusão	Forma G

Solvente	Condições	Observações	Resultado de XRPD
		detectada	
	Forma F + C, ~50 °C	Nenhuma fusão detectada	Forma F + C
	Forma G, ~50 °C	Nenhuma fusão detectada	Forma G
	Forma G, ~160 °C	O material amoleceu e depois solidificou sem fundir completamente	Forma M
	Forma J + Forma L, ~50 °C	Nenhuma fusão detectada	Forma G
ACN	A versus B, Pasta fluida à RT	-	Forma E
EtOAc	A versus B, Pasta fluida à RT	-	Forma B
	A, B, G, Pasta fluida à RT	-	Forma B
	A, B, G, J e M, Pasta fluida à RT	Sólidos opacos amarelos, sem B/E	Forma B + Forma M
	B, G, M, Pasta fluida à RT	-	Forma B + Forma M
	A versus B, Pasta fluida a ~50 °C	-	Forma B
	B, G, M, Pasta fluida a ~50 °C	-	Forma M*

*Padrão indexado com sucesso

TABELA 7. TENTATIVAS DE GERAR FORMA E DO COMPOSTO 3 ADICIONAL

MATERIAL DE PARTIDA: COMPOSTO DESORDENADO 3

Solvente	Condições	Observações	Resultado de XRPD
ACN	Pasta fluida à RT	A amostra tornou-se um tampão sólido de sólidos – nenhuma agitação estava ocorrendo	Forma J*
ACN /H ₂ O[1:1]	Pasta fluida à RT	A amostra tornou-se um tampão sólido de sólidos – nenhuma agitação estava ocorrendo	Forma K
ACN/H ₂ O [95:5]	Pasta fluida à RT	A amostra tornou-se um tampão sólido de sólidos – nenhuma agitação estava ocorrendo	Forma J + Forma L menor

*Padrão indexado com sucesso

TABELA 8. TENTATIVAS DE GERAR FORMAS B E M DO COMPOSTO 3 ADICIONAIS

MATERIAL DE PARTIDA: COMPOSTO DESORDENADO 3

Solvente	Condições	Observações	Resultado de XRPD
EtOAc	Pasta fluida, 2 a 8 °C	Amostra transformada em pasta fluida por 7 dias	Forma B
	Pasta fluida ~ 50 °C	Amostra transformada em pasta fluida por 1 dia	Formas B + M
		Amostra transformada em pasta fluida por 3 dias	Forma M

*Padrão indexado com sucesso

[314] Treze padrões de XRPD exclusivos do Composto **3** foram gerados juntamente com o material desordenado. Os padrões de XRPD de três formas foram indexados (Formas B, J e M), indicando que uma única fase foi isolada. Além disso, quatro formas (Formas C, F, H e I) eram pouco cristalinas. Os padrões de XRPD para as Formas A e E indicam uma estrutura bidimensional.

[315] A análise térmica Forma E e Forma J do Composto **3** indicou que essas formas foram solvatadas/hidratadas. O aquecimento suave (aproximadamente 50 °C) da Forma E e da Forma J/Forma L produziu a Forma G.

[316] Os experimentos de pasta fluida competitivos foram executados nas Formas A e G e na Forma B. A Forma B pareceu ser a forma mais estável tanto em temperatura ambiente quanto elevada (aproximadamente 50 °C) de acetato de etila. Os mesmos experimentos executados com as Formas B e M indicaram que a Forma M era a mais estável em temperatura elevada (aproximadamente 50 °C). À temperatura ambiente, as Formas B e M estão ambas presentes após quase uma semana de transformação em pasta fluida. Isso indica que provavelmente existe um sistema enantiotrópico entre essas duas formas com uma temperatura de transição próxima à ambiente.

[317] O Composto **3** parece formar solvatos e hidratos. As formas altamente solvatadas/hidratadas geradas durante as análises todas secaram até uma única forma sólida, a Forma G. O aquecimento da Forma G à temperatura elevada (aproximadamente 160 °C) gerou a Forma M. As Formas B e M foram transformadas em pasta fluida por longos períodos de tempo à temperatura ambiente e não se converteram indicando que um sistema enantiotrópico está provavelmente presente com uma temperatura de transição próxima à ambiente. Ambas as Formas B e M foram aumentadas com sucesso (aproximadamente 250 mg).

[318] O Composto **3** forma a forma A altamente estável.

[319] As formas mórficas do Composto **3** são caracterizadas pelos padrões de XRPD e DSC fornecidos nas Figuras 1 a 24.

30

EXEMPLO 3: TESTE DE TENSÃO DO COMPOSTO 3

[320] O Composto **3** tem as seguintes características relacionadas à sua estabilidade:

Aparência	Esbranquiçado
Fluidez	Fluxo fraco (Índice de Carr:>20 a 25%)
Tfusão	Início a 141 °C e pico a 152 °C
Tg	114 °C
Estabilidade Térmica por TGA:	Perda de ~0,8% em peso até 250 °C
Capacidade higroscópica:	Não higroscópico (absorção de umidade inferior a 5% a 60% de RH)
Armazenamento Sugerido:	Bolsas duplas de PE em recipiente de Al com dessecante
Teste de Estresse de Estado Sólido	
Temperatura elevada (105 °C - 24 horas)	Sem degradação
Umidade (40 °C /75% de RH)	Sem degradação
Armazenamento à temperatura ambiente	Sem degradação
Fotoestabilidade (exposição a UV visível)	Sem sensibilidade à luz
Teste de estresse de solução	
Degradação ácida (HCl 0,1 N)	Degradação observada
Degradação básica (NaOH 0,1 N)	Degradação observada
Degradação oxidativa (H ₂ O ₂)	Não suscetível à oxidação
Experimentos de pH	

1,2 pH	389,37 µg/ml (degrada)
4,0 pH	56,68 µg/ml
6,0 pH	54,60 µg/ml
7,4 pH	53,41 µg/ml
SIF pH = 6,5	80,77 µg/ml
SGF pH = 1,6	96,35 µg/ml
Experimentos com Solventes	
DMSO	104,2 mg/ml
Acetona	34,3 mg/ml
Etanol	8,38 mg/ml
Heptano	0,865 mg/ml
Água UPLC	1,04 mg/ml
Propriedades Adicionais	
Caco2: A-B ~17x10 ⁻⁶ cm/s	
Razão de efluxo (B-A/A-B): 2,2	
Solubilidade de FaSSIF: 75,4 ug/ml	
Solubilidade de FeSSIF: 153,1 ug/ml	
Número de dose para a dose de 100 mg: 3 a 7	
Composto BCS II	

EXEMPLO 4: TESTE DE TENSÃO DO COMPOSTO 2

[321] O Composto **2** tem as seguintes características relacionadas à sua estabilidade:

Aparência	Esbranquiçado
Fluidez	Fluxo fraco (Índice de Carr:>20 a 25%)

Tfusão	Início a 248 °C e pico a 255 °C
Tg	122 °C
Estabilidade Térmica por TGA:	Perda de ~0,2% em peso até 150 °C
Teste de Estresse de Estado Sólido	
Temperatura elevada (105 °C - 7 dias)	Amorfo se cristaliza, degradação observada
Umidade (70 °C /75% de RH)	Amorfo se cristaliza
Estabilidade Química (70 °C/75% de RH)	Sem degradação
Armazenamento a 40 °C/75% de RH em frascos com tampa de rosca	Mantém a amorficidade de raio X e estabilidade química
Fotoestabilidade (exposição a UV visível)	Sem sensibilidade à luz
Teste de estresse de solução	
Degradação ácida (HCl 0,1 N)	Degradação observada (~8% 7 dias à RT)
Degradação básica (NaOH 0,1 N)	Degradação observada (~18% 2 dias à RT)
Degradação oxidativa (H ₂ O ₂)	Não suscetível à oxidação
Propriedades Adicionais	
Caco2: A-B ~26x10 ⁻⁶ cm/s	
Razão de efluxo (B-A/A-B): 1,2	

Composto BCS II
Solubilidade em FaSSIF: 2,6 ug/ml
Solubilidade em FeSSIF: 4,7 ug/ml
Número de Dose (para 125 mg): 106 a 190

EXEMPLO 5: ESTABILIDADE ICH DO COMPOSTO AMORFO 2

[322] O Composto 2 armazenado em bolsa dupla de LDPE com gel de sílica em receptáculo de alumínio com tampa tinha as características de estabilidade descritas na Tabela 9 a seguir.

TABELA 9. CARACTERÍSTICAS DE ESTABILIDADE DO COMPOSTO 2 DURANTE O ESTUDO DE ESTABILIDADE ICH

Teste	Armazenamento	Tempo Zero	2 semanas	1 mês	3 meses
Nível de água	5 °C/NR RH	1,9%	---	2,5%	2,3%
	25 °C/60% de RH	1,9%	2,7%	3,0%	3,1%
	40 °C/75% de RH	1,9%	3,5%	4,0%	3,8%
Ensaio	5 °C/NR RH	97,2%	---	97,3%	97,5%
	25 °C/60% de RH	97,2%	99,5%	97,0%	97,8%
	40 °C/75% de RH	97,2%	99,8%	97,5%	96,4%
Impurezas Totais	5 °C/NR RH	1,9%	---	1,9%	1,7%
	25 °C/60% de RH	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%
	40 °C/75% de RH	1,9%	1,9%	1,9%	1,6%

RH					
XRPD	5 °C/NR RH	amorfo	---	amorfo	amorfo
	25 °C/60% de RH	amorfo	amorfo	amorfo	amorfo
	40 °C/75% de RH	amorfo	amorfo	amorfo	amorfo

EXEMPLO 6. CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DA FORMA A DO COMPOSTO

3

[323] As amostras da Forma A do Composto **3** foram completamente caracterizadas por XRPD, XRPD de umidade variável (VH-XRPD), XRPD de temperatura variável (VH-XRPD), microscopia de luz polarizada, análise térmica gravimétrica/térmica diferencial (TG/DTA), calorimetria de varredura diferencial (DSC) e sorção dinâmica de vapor (DVS). A análise de XRPD, TG e DSC foram comparáveis aos resultados para a Forma A discutidos na Tabela 3 e na Tabela 4 do Exemplo 5. Os métodos adicionais são discutidos abaixo. O material também foi caracterizado por RMN de ^1H , RMN de HSQC, HPLC e HPLC-MS.

DIFRAÇÃO DE RAIOS-X EM PÓ DE UMIDADE VARIÁVEL (VH-XRPD)

[324] A análise de VT-XRPD foi realizada em um difratômetro Philips X'Pert Pro Multipurpose equipado com uma câmara de umidade. As amostras foram varridas entre 4 e 35,99 °2 θ com o uso de radiação de Cu K ($\alpha_1 \lambda = 1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1,54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1,39225 \text{ \AA}$; razão entre $\alpha_1 : \alpha_2 = 0,5$) funcionando em geometria de Bragg-Brentano (tamanho de etapa 0,008 °2 θ) com o uso de configurações do gerador de 40 kV/40 mA. A Tabela 10 detalha o programa de umidade usado. A VH-XRPD não mostrou alterações na forma entre 0 e 90% de RH.

TABELA 10: PROGRAMA DE UMIDADE DE VH-XRPD PARA A FORMA A DO COMPOSTO 3

% de RH alvo	Tempos de varredura
40	Inicial, 30 min
50	60 min

60	Inicial, 60, 120, 150 e 180 min
90	Inicial, 60 min
6 (limite do instrumento)	Inicial, 60 min
40	Inicial, 60 min
XRPD pós-análise com o uso do instrumento PANalytical	

DIFRAÇÃO DE RAIO-X EM PÓ DE TEMPERATURA VARIÁVEL (VT-XRPD)

[325] A análise de VT-XRPD foi realizada em um difratômetro Philips X'Pert Pro Multipurpose equipado com uma câmara de temperatura. As amostras foram varridas entre 4 e 35,99 °2θ com o uso de radiação de Cu K ($\alpha_1 \lambda = 1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1,54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1,39225 \text{ \AA}$; razão entre $\alpha_1 : \alpha_2 = 0,5$) funcionando em geometria de Bragg-Brentano (tamanho de etapa 0,008 °2θ) com o uso de configurações do gerador de 40 kV/40 mA. A Tabela 11 detalha o programa de temperatura usado para a Forma A. A Forma A do Composto **3** mostrou fundir entre 125 a 170 ° C com o uso de VT-XRPD. Nenhum evento de recristalização foi observado após o resfriamento da amostra.

TABELA 11: PROGRAMA DE UMIDADE DE VT-XRPD PARA A FORMA A DO COMPOSTO 3

Temperatura (°C)	Taxa de Aquecimento (°C/min)	Tempos de varredura
30	0	Varredura Inicial
40	10	Inicial e após 5 min de espera
50	10	Inicial e após 5 min de espera
125	10	Inicial e após 5 min de espera
170	10	Inicial e após 5 min de espera
30	-10	Inicial e após 5 min de espera
100	10	Inicial e após 5 min de espera

145	10	Inicial e após 5 min de espera
30	-10	Inicial e após 5 min de espera

MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA (PLM)

[326] A presença de cristalinidade (birrefringência) foi determinada com o uso de um microscópio Olympus BX50, equipado com lentes de polarização cruzada e câmera Motic. As imagens foram capturadas com o uso de Motic Images Plus 2.0. Todas as imagens foram gravadas com o uso da objetiva de 20x, a não ser que determinado de outro modo. Todas as amostras foram preparadas com o uso de óleo de silicone e cobertas com uma lamínula antes da análise de PLM ter sido concluída. A análise de PLM mostrou aglomerados birrefringentes (Figura 28).

ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA/TÉRMICA DIFERENCIAL (TG/DTA)

[327] Aproximadamente 5 mg de material foram pesados em um recipiente de alumínio aberto e carregados em um analisador termogravimétrico/térmico diferencial simultâneo (TG/DTA) e mantidos à temperatura ambiente. A amostra foi, então, aquecida a uma taxa de 10 °C/min de 20 °C a 400 °C, durante esse tempo, a alteração no peso da amostra que ocorreu foi registrada juntamente com quaisquer eventos térmicos diferenciais (DTA). Nitrogênio foi usado como o gás de purga a uma taxa de fluxo de 300 cm³/min.

[328] O traço de DTA mostrou múltiplos eventos endotérmicos fracos com inícios de aproximadamente 139 e 154 °C que provavelmente estavam relacionados à fusão do material. Um evento endotérmico amplo adicional de 209 a 296 °C provavelmente associado à decomposição da amostra foi observado. O traço de TG mostrou uma perda de massa de 0,8% a aproximadamente 200 °C em relação à perda de água (0,3 equivalente de água) antes da degradação acima de 250 °C (Figura 29).

SORÇÃO DINÂMICA DE VAPOR (DVS)

[329] Aproximadamente, 10 a 20 mg de amostra foram colocados em um recipiente de balança de sorção de vapor de malha e carregados em uma balança de sorção dinâmica de vapor DVS Intrinsic por Sistemas de Medição de Superfície. A amostra foi submetida a um perfil de elevação de 40 a 90% de umidade relativa (RH) em incrementos de 10%, mantendo a amostra em cada etapa até um peso

estável ter sido atingido (dm/dt 0,004%, extensão mínima de etapa 30 minutos, extensão máxima de etapa 500 minutos) a 25 °C. Após a conclusão do ciclo de sorção, a amostra foi seca com o uso do mesmo procedimento até 0% de RH e, então, um segundo ciclo de sorção de volta para 40% de RH. Dois ciclos foram realizados. A alteração de peso durante os ciclos de sorção/dessorção foi plotada, permitindo que a natureza higroscópica da amostra fosse determinada. A análise de XRPD foi, então, executada em qualquer sólido retido.

[330] Aproximadamente, 10 mg de amostra foram colocados em um recipiente de balança de sorção de vapor de malha e carregados em uma balança de sorção dinâmica de vapor DVS-1 por Sistemas de Medição de Superfície. A amostra foi submetida a um perfil de elevação de 40 a 90% de umidade relativa (RH) em incrementos de 10%, mantendo a amostra em cada etapa até um peso estável ter sido atingido (dm/dt 0,004%, extensão mínima de etapa 30 minutos, extensão máxima de etapa 500 minutos) a 25 °C. Após a conclusão do ciclo de sorção, a amostra foi seca com o uso do mesmo procedimento até 0% de RH e, então, um segundo ciclo de sorção de volta para 40% de RH. Dois ciclos foram realizados. A alteração de peso durante os ciclos de sorção/dessorção foi plotada, permitindo que a natureza higroscópica da amostra fosse determinada. A análise de XRPD foi, então, executada em qualquer sólido retido.

[331] A análise de DVS constatou que o material é higroscópico com uma absorção total de 6,9% (2,5 equivalentes de água) a 90% de RH. Entre 50 a 60% de RH, uma absorção acentuada de 3,0% (1,0 equivalente de água) foi observada. Em ambos os ciclos de dessorção, observou-se que o material perdeu toda a umidade que foi adsorvida a uma umidade mais alta (Figura 30). A plotagem cinética de DVS (Figura 31) mostrou um aumento acentuado de massa entre 50 a 60% de RH, em que um equivalente de água foi absorvido pelo material. Isso poderia indicar a formação de uma forma hidratada. Entretanto, a VH-XRPD confirmou que não há nenhuma alteração de forma mediante a absorção de 1,0 equivalente de água, e nenhuma forma hidratada do Composto **3** foi observada.

30 Esse aumento acentuado de massa foi observado no segundo ciclo de sorção.

[332] A análise KF retornou uma média (ao longo de 3 injeções) de 0,5% de água. Esse valor está de acordo com os dados gerados a partir da análise de DVS

em RH ambiente.

EXEMPLO 7. ESTUDOS DE ESTABILIDADE DA FORMA A DO COMPOSTO 3

[333] A estabilidade inicial da Forma A do Composto **3** mostrou que o material era estável a 80 °C sem redução na pureza por HPLC (área relativa). O material que foi armazenado a 40 °C/75% de RH (sem tampa) resultou predominantemente na Forma A. Não houve nenhuma alteração de pureza observada nessa amostra. Uma repetição do estudo de estabilidade a 40 °C/75% de RH resultou em material de Forma A fracamente cristalino (WC) de frascos tampados e destampados. O armazenamento da Forma A a 25 °C/60% de RH retornou a Forma A fracamente cristalina de um frasco destampado e o material de Forma A de um frasco tampado. O Composto **3** liofilizado não mostrou nenhuma recristalização mediante o armazenamento a 40 °C/75% de RH ou 25 °C/60% de RH em um frasco tampado ou destampado.

[334] Um estudo de hidratação da Forma A do Composto **3** foi conduzido com o uso de 4 sistemas solventes de 2-propanol/água de a_w diferente. Aproximadamente 20 mg da Forma A do Composto **3** foram pesados em quatro frascos de vidro de 2 ml. Um volume apropriado de sistema de solvente foi adicionado aos sólidos, e as amostras foram agitadas por cerca de 48 horas sob condições ambientes. Após 48 horas, os sólidos foram isolados com o uso de filtração centrífuga e analisados por XRPD. O estudo de hidratação da Forma A do Composto **3** transformada em pasta fluida em sistemas selecionados de 2-propanol/água mostrou que houve uma perda na cristalinidade na medida em que a atividade da água aumentou. (FIGURA 32)

TABELA 12: HIDRATAÇÃO DA FORMA A DO COMPOSTO 3

Atividade de água (a_w)	Resultados de XRPD
0,354	Forma A
0,526	Forma A
0,704	Predominantemente amorfo
0,910	Predominantemente amorfo

[335] O material da Forma A do Composto **3** foi moído com o uso de um Homogeneizador Precellys® Evolution SUPER. Aproximadamente 50 mg da Forma A do Composto **3** foram pesados em frascos de moinho de microesferas de 2 ml de plástico 2 × e microesferas de metal de 2,4 min 5 × foram colocadas em cada frasco. A amostra 1 foi moída com o uso dos seguintes: RPM = 5.000; Ciclos = 2 × 60 segundos; Pausa = 10 segundos (entre ciclos). A amostra 2 foi moída com o uso do método acima, mas com ciclos de 5 × 60 segundos em vez de 2 × 60 segundos. Após a moagem, uma subamostra foi retirada de cada uma e analisada por XRPD e PLM. O procedimento acima foi repetido, e as amostras resultantes foram analisadas por XRPD e análise de DSC.

[336] A Tabela 13 abaixo detalha os resultados dos experimentos de moagem conduzidos na Forma A do Composto **3**. A moagem da Forma A retornou material predominantemente amorfo por análise de XRPD, mas a birrefringência foi observada dentro da análise de PLM indicando que o material provavelmente consistia em pequenas partículas cristalinas (Figura 33 e Figura 34A - Figura 34B são resultados de XRPD e PLM do processo de moagem inicial).

TABELA 13. RESULTADOS DA MOAGEM DA FORMA A DO COMPOSTO

3

Moagem		Caracterização		
		XRPD	PLM	DSC
Inicial	2 min	Predominantemente amorfo com picos de Forma A	Aglomerados birrefringentes pequenos	N/A
	5 min	Forma A	Aglomerados pouco birrefringentes pequenos	N/A
Repetição	2 min	Amorfo	Aglomerados não birrefringentes	N/A

1			pequenos	
	5 min	Amorfo	Aglomerados não birrefringentes pequenos	N/A
Repetição 2	2 min	Predominantemente amorfo com sinais da Forma A	N/A	Nenhuma recristalização de material amorfo foi observada
	5 min	Predominantemente amorfo com sinais da Forma A	N/A	Nenhuma recristalização de material amorfo foi observada

[337] O material de Forma A do Composto **3** foi comprimido com o uso de uma prensa specac. Aproximadamente 125 mg da Forma A do Composto **3** foram pesados em um frasco de vidro de 20 ml. O material foi, então, transferido para uma matriz IR e prensado a 2,5 KN por aproximadamente 5 segundos. O material resultante foi (ligeiramente triturado para quebrar o disco que foi retornado e) analisado por XRPD e PLM. O material foi, então, colocado de volta na matriz e prensado a 5,0 KN (por aproximadamente 5 segundos). O material resultante foi ligeiramente triturado para quebrar o disco que foi retornado e analisado por XRPD e PLM. O detalhe de procedimento foi repetido, com o uso de bateladas separadas de sólido para experimentos de 2,5 KN e 5,0 KN. A análise de XRPD e a análise de PLM foram concluídas no material retornado após a prensagem. A Tabela 14 lista os resultados dos estudos de compressão da Forma do Composto **3**. Todas as amostras retornaram material de Forma A por XRPD e consistiam em pequenas partículas birrefringentes sem morfologia transparente por PLM (Figura 35A a Figura 35C).

TABELA 14: RESULTADOS DE COMPRESSÃO DA FORMA A DO COMPOSTO 3

Compactação		Caracterização	
		XRPD	PLM
Inicial	2,5KN	Forma A	Partículas birrefringentes pequenas sem morfologia transparente
	5,0KN	Forma A	Partículas birrefringentes pequenas sem morfologia transparente
Repetição	2,5KN	Forma A	Partículas birrefringentes pequenas sem morfologia transparente
	5,0KN	Forma A	Partículas birrefringentes pequenas sem morfologia transparente

[338] A solubilidade da Forma A do Composto **3** em meios selecionados também foi testada, e os resultados são mostrados na Tabela 15. A solubilidade dentro dos meios selecionados (FaSSIF, FeSSIF, FaSSGF, citrato de pH 4 e fosfato de pH 6,8) foi medida como sendo < 0,01 mg/ml. Os resultados de XRPD do estudo são mostrados na Figura 36.

TABELA 15. RESULTADOS DA SOLUBILIDADE DA FORMA A DO COMPOSTO 3

Meios	Resultados de XRPD	Resultado de HPLC (mg/ml)
FaSSIF	Forma A	< 0,01
FeSSIF	Forma A	< 0,01
FaSSGF	Forma A	< 0,01
Tampão de citrato de pH 4	Forma A	Não detectado
Tampão de fosfato de pH 6,8	Forma A	< 0,01

[339] O tampão de citrato de pH 4 foi preparado dissolvendo-se citrato de sódio (987 mg) e ácido cítrico (1,28 g) em 100 ml de H₂O. O pH foi ajustado a 4. O tampão de fosfato de pH 6,8 foi preparado dissolvendo-se fosfato de sódio dibásico di-hidratado (873 mg) e fosfato de sódio monobásico mono-hidratado (708 mg) em 100 ml de H₂O. O pH foi ajustado a 6,8. O meio FaSSIF foi preparado com hidróxido de sódio (108 mg), cloreto de sódio (1,55 g) e fosfato de sódio monobásico di-hidratado (1,12 g) em H₂O (0,25 l), e o pH ajustado a 6,5. FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF (0,56 g) foi dissolvido no tampão e misturado até se tornar opalescente. O meio FeSSIF foi preparado dissolvendo-se hidróxido de sódio (1,01 g), cloreto de sódio (2,96 g) e ácido acético glacial (2,97 g) em H₂O (0,25 l), e o pH ajustado a pH 5. FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF (2,81 g) foi dissolvido no tampão e cuidadosamente misturado. O meio FaSSGF foi preparado dissolvendo-se FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF (0,06 g) em uma solução de cloreto de sódio (2,00 g) dissolvida em H₂O (1 l) e misturando cuidadosamente.

EXEMPLO 8. SOLUBILIDADE EM SOLVENTE DA FORMA A DO COMPOSTO 3

[340] Uma tela de solubilidade em solvente foi conduzida com o uso de 32 sistemas solventes. Aproximadamente 360 mg da Forma A do Composto **3** foram pesados em um frasco de vidro de 20 ml e dissolvidos com o uso de 18 ml de 1,4-dioxano. 0,5 ml da solução foi, então, dispensado em trinta e quatro frascos de vidro

de 2 ml (aproximadamente 10 mg por frasco). As soluções da Forma A do Composto **3** foram então congeladas (a -50 °C) e secas por liofilização com o uso de um miniliofilizador Lablyo. Após a liofilização, uma subamostra foi retirada e analisada por XRPD. O material foi tornado amorfo com sucesso por liofilização.

[341] O material produzido a partir da liofilização foi usado para a avaliação da solubilidade. A solubilidade foi estimada por uma técnica de adição de solvente. O estudo de solubilidade foi concluído da seguinte forma:

- Cada sistema de solvente foi adicionado ao frasco apropriado em alíquotas de 5 volumes até que 100 volumes tivessem sido adicionados ou até que o API se dissolvesse;
- Entre cada adição, as amostras foram aquecidas até 40 °C para verificar a dissolução a temperaturas elevadas;
- Se 100 volumes de solvente forem adicionados sem dissolução, a solubilidade foi calculada como sendo abaixo deste ponto.

[342] As amostras em que a dissolução não foi observada foram isoladas com o uso de filtração centrífuga, e os sólidos analisados por XRPD. As amostras em que a dissolução foi observada foram evaporadas sob condições ambientes para retornar sólidos. Quando aplicável, os sólidos foram analisados por XRPD. A Tabela 16 detalha as observações e os resultados de XRPD dos experimentos de evaporação após a avaliação de solubilidade. Os sólidos recuperados mediante evaporação de solvente eram exclusivamente a Forma A.

[343] A Forma A do Composto **3** liofilizado mostrou alta solubilidade (≥ 200 mg/ml) na maioria dos sistemas solventes investigados: 1,4-dioxano, 1-butanol, 2-metil tetra-hidrofurano, 95% de 2-propanol/5% de água ((% em v/v) a_w calculada = 0,5); acetona, acetonitrila, 95% de acetonitrila/5% de água ((% em v/v) a_w calculada = 0,4), clorofórmio, diclorometano, dimetilsulfóxido, acetato de etila (seco), etanol, acetato de isopropila, metanol, metiletil cetona, metilisobutil cetona, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, tetra-hidrofurano e 95% de metanol/5% de água ((% v/v) a_w calculada = 0,2). Em certos solventes (2-propanol, 95% de 2-propanol/5% de heptano (% em v/v), 70% de 2-propanol/30% de heptano (% em v/v) e tolueno), uma dissolução (≥ 200 mg/ml) foi observada a temperaturas elevadas.

[344] As misturas do sistema de solvente contendo heptano (50% de 2-propanol/50% de heptano (% em v/v) e 50% de etanol/50% de heptano (% em v/v)) mostraram uma solubilidade ligeiramente inferior de > 100 mg/ml. Antissolventes comuns, tais como n-heptano e éter terc-butilmetílico, éter etílico, água e misturas de solvente/água (50% de 2-propanol/50% de água ((% em v/v) $a_w = 0,7$) e 40% etanol/60% de água ((% em v/v) a_w calculada = 0,7)) mostraram baixa solubilidade de < 10 mg/ml.

TABELA 16: OBSERVAÇÕES E RESULTADOS DE XRPD DA AVALIAÇÃO DE EVAPORAÇÃO PÓS-SOLUBILIDADE

Sistema de solvente	Observações após 120 horas de evaporação	Resultados de XRPD
1,4-Dioxano	Óleo	N/A
1-Butanol	Sólido Branco	Forma A
2-Metil tetra-hidrofurano	Sólido Branco	Material insuficiente para análise de XRPD
2-Propanol	Sólido Branco	Forma A
95% de 2-Propanol/5% de heptano (% em v/v)	Sólido Branco	Forma A
70% de 2-Propanol/30% de heptano (% em v/v)	Sólido Branco	Forma A
50% de 2-Propanol/50% de heptano (% em v/v)	Sólido Branco	Amorfo
95% de 2-Propanol/5% de água (% em v/v) a_w calculada = 0,5	Sólido Branco	Forma A
50% de 2-Propanol/50% de água (% em v/v) $a_w = 0,7$	Goma (não evaporada)	N/A
Acetona		Material insuficiente para

	Sólido Branco	análise de XRPD
Acetonitrila	Sólido Branco	Amorfo
95% de Acetonitrila/5% de água (% em v/v) a_w calculada = 0,4	Goma	N/A
Éter terc-Butilmetílico	Emulsão	Amorfo
Clorofórmio	Goma	N/A
Diclorometano	Óleo	N/A
Dimetilsulfóxido	Goma	N/A
Acetato de Etila (seco)	Goma	N/A
Etanol	Sólido Branco	Alguns picos da Forma A
40% de Etanol / 60% de água (% em v/v) a_w calculada = 0,7	Goma	N/A
50% de Etanol/50% de Heptano (% em v/v)	Sólido Branco	Forma A
Éter Etílico	Goma	N/A
n-Heptano	Pasta fluida branca	Amorfo
Acetato de Isopropila	Goma	Forma A fracamente cristalina
Metanol	Óleo	Amorfo após secagem
Metiletil Cetona	Cristais semelhantes à agulha presentes dentro de uma goma	N/A
Metilisobutil Cetona	Sólido Branco	Predominantemente amorfo com possíveis picos da Forma M

N,N'-Dimetilformamida	A evaporação parou após 7 dias	N/A
N,N'-Dimetilacetamida	A evaporação parou após 7 dias	N/A
Tetra-hidrofurano	Sólido vítreo	N/A
Tolueno	Goma	N/A
Água	Pasta fluida branca	Amorfo
95% de Metanol/5% de água (% em v/v) a_w calculada = 0,2	Óleo	N/A

EXEMPLO 9. ESTUDOS POLIMÓRFICOS DA FORMA A DO COMPOSTO

3

[345] Aproximadamente 960 mg da Forma A do Composto **3** foram pesados em um frasco de vidro de 20 ml e dissolvidos com o uso de 12 ml de 1,4-dioxano. 0,5 ml da solução foi, então, dispensado em vinte e quatro frascos de vidro de HPLC de 1,5 ml (aproximadamente 40 mg por frasco). As soluções da Forma A do Composto **3** foram então congeladas (a -50 °C) e secas por liofilização com o uso de um miniliofilizador Lablyo. Após a liofilização, uma subamostra foi retirada e analisada por XRPD. O material foi tornado amorfo com sucesso por liofilização.

[346] Um estudo polimórfico foi concluído com o uso de 24 sistemas solventes diferentes e quatro técnicas de cristalização diferentes: ciclagem de temperatura, adição de antissolvente de resfriamento por colisão e evaporação de solvente. Cada um dos mesmos é descrito abaixo.

CICLAGEM DE TEMPERATURA

[347] Um volume apropriado de solvente (os sistemas solventes são detalhados na Tabela 17) foi adicionado aos sólidos liofilizados. As amostras foram submetidas à ciclagem de temperatura entre ambiente e 40 °C (ciclos de 4 horas) por cerca de 72 horas. Observações foram feitas após 72 horas de ciclagem de temperatura. Mais solvente foi adicionado às amostras para produzir uma pasta

fluida móvel, e as pastas fluidas foram agitadas a 40 °C por aproximadamente 18 horas adicionais. Uma subamostra de sólido (quando aplicável) foi analisada por XRPD. As amostras foram aquecidas com o uso de uma pistola de calor para ajudar na dissolução e garantir que as soluções saturadas fossem produzidas. As soluções saturadas foram filtradas com seringa para remover qualquer material de semente potencial (como uma precaução) e divididas entre três diferentes condições de cristalização: resfriamento, evaporação e adição de antissolvente (volumes de soluções saturadas por condição podem ser encontrados na Tabela 17).

TABELA 17. VOLUMES DE SOLVENTE USADOS PARA CONDIÇÕES NO EXPERIMENTO DE CICLAGEM DE TEMPERATURA

Sistema de solvente	Volume de solvente por condição (µl)				
	Ciclagem de temperatura (total)		Adição de antissolvente	Resfriamento	Evaporação
	Volume inicial	Volume adicional			
1,4-Dioxano	150	0	25	25	0
1-Butanol	100	400	100	100	100
2-Metil Tetra-hidrofurano	100	400	100	100	100
2-Propanol	200	400	100	100	100
95% de 2-Propanol/5% de heptano (% em v/v)	200	400	100	100	100
70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	1.000	400	100	100	100

Amostra preparada novamente de 70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	500	0	100	100	100
50% de 2-Propanol/50% de Heptano (% em v/v)	200	400	50	50	25
95% de Heptano/5% de 2-Propanol (% em v/v)	1.000	400	200	200	200
70% de 2-Propanol/30% de água (% em v/v) $a_w = 0,8$	200	400	100	100	100
Acetona	100	400	100	100	100
Acetonitrila	100	400	50	50	50
50% de Acetonitrila/50% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,9	100	200	50	50	50
Éter terc-Butilmetílico	1.000	0	100	100	100
Acetato de Etila	100	400	100	100	100

(seco)					
40% de Etanol: 60% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,7	300	400	100	100	100
50% de Etanol : 50% de Heptano (% em v/v)	200	400	100	100	100
Etanol	100	400	100	100	100
95% de Metanol: 5% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,2	100	400	100	100	100
Metanol	100	400	100	100	100
Metiletil Cetona	100	400	100	100	100
Metilisobutil Cetona	100	400	100	100	100
n-Heptano	1.000	0	100	100	100
Tolueno	200	400	100	100	100
Tetra-hidrofurano	100	300	100	100	100

[348] A Forma A foi devolvida da maioria dos sistemas solventes após ciclagem de temperatura. Dois novos padrões foram revelados, o padrão N isolado de 40% de etanol/60% de água (% em v/v) e o padrão O isolado de metanol. Duas formas vistas anteriormente também foram isoladas, a Forma B de acetona e a Forma J de acetonitrila. A Figura 37 mostra os difratogramas de XRPD dos padrões N e O isolados juntamente com a Forma B e a Forma J isoladas. A caracterização da Forma B e da Forma J correspondeu às caracterizações descritas na Tabela 3 e na Tabela 4 do Exemplo 5. Especificamente, para a Forma B, o traço DT mostrou

um evento endotérmico com um início de aproximadamente 180 °C relacionado à fusão do material (início de relatório SSCl = ~176 °C). O traço TG mostrou que o material se degradou acima de aproximadamente 270 °C. Para a Forma J, o traço de TG mostrou uma perda de massa de 3,5% em peso (0,5 equivalente de acetonitrila) quando aquecido até aproximadamente 120 °C, e o material se degradou acima de 250 °C.

[349] O padrão N foi caracterizado com TG/DTA. O traço de DT (Figura 38) mostrou eventos térmicos fracos complexos com um início de aproximadamente 135 °C possivelmente relacionado à fusão do material. A partir do traço de TG, nenhuma perda de massa foi observada antes da degradação (aproximadamente 270 °C), sugerindo que o material era anidro. O padrão O foi caracterizado por um evento endotérmico com um início de aproximadamente 180 °C (pico 190 °C) relacionado à fusão do material que foi visto dentro do traço de DT (Figura 39). A partir do traço de TG, nenhuma perda de massa foi observada antes da degradação (aproximadamente 270 °C), sugerindo que o material era anidro.

[350] A Tabela 18 detalha as observações e os resultados de XRPD após 72 horas de ciclagem de temperatura.

TABELA 18. OBSERVAÇÕES E RESULTADOS DE XRPD PRODUZIDOS A PARTIR DE CICLAGEM DE TEMPERATURA DE 72 HORAS

Sistema de solvente	Observações após adição de solvente	Observações após aproximadamente 72 horas de ciclagem de temperatura	Resultados da análise de XRPD após ciclagem de temperatura
1,4-Dioxano	Solução transparente	Solução transparente	N/A
1-Butanol	Solução transparente	Sólido branco, sem licor-mãe	Forma A
2-Metil Tetra-hidrofurano	Solução transparente	Sólido branco, sem licor-mãe	Forma A

2-Propanol	Goma	Sólido branco, sem licor-mãe	Forma A
95% de 2-Propanol/5% de heptano (% em v/v)	Goma	Sólido branco, sem licor-mãe	Forma A
70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Goma	Sólido branco, sem licor-mãe	Predominantemente amorfo, traços da Forma B
Amostra preparada novamente de 70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Goma	Pasta fluida branca	Forma A
50% de 2-Propanol/50% de Heptano (% em v/v)	Goma	Sólido branco, sem licor-mãe	Predominantemente amorfo, traços da Forma A
95% de Heptano/5% de 2-Propanol (% em v/v)	Goma	Sólido branco, sem licor-mãe	Predominantemente amorfo, traços da Forma A
70% de 2-Propanol/30% de água (% em v/v) $a_w = 0,8$	Goma	Pasta fluida branca	Forma A
Acetona	Solução transparente	Sólido esbranquiçado, sem licor-mãe	Forma B
Acetonitrila	Solução transparente	Sólido branco, sem licor-mãe	Forma J
50% de			

Acetonitrila/50% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,9	Solução transparente	Solução transparente	N/A
Éter terc-Butilmetílico	Pasta fluida	Pasta fluida branca	Amorfo
Acetato de Etila (seco)	Solução transparente	Sólido branco, sem licor-mãe	Amorfo
40% de Etanol: 60% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,7	Goma	Pasta fluida branca + sólido branco preso ao fundo do frasco	Novo Padrão - Padrão N
50% de Etanol: 50% de Heptano (% em v/v)	Goma	Sólido branco, sem licor-mãe	Amorfo
Etanol	Solução transparente	Sólido branco, sem licor-mãe	Amorfo
95% de Metanol : 5% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,2	Solução transparente	Goma	Amorfo
Metanol	Solução transparente	Sólido branco, sem licor-mãe	Novo Padrão - Padrão O
Metiletil Cetona	Solução transparente	Sólido branco, sem licor-mãe	Forma A
Metilisobutil Cetona	Solução transparente	Sólido esbranquiçado	Predominantemente amorfo, traços da Forma A
n-Heptano	Goma	Goma	Amorfo
Tolueno	Solução	Goma	Amorfo

	transparente		
Tetra-hidrofurano	Solução transparente	Solução transparente	N/A

RESFRIAMENTO POR COLISÃO

[351] Soluções saturadas do Composto **3** produzidas a partir de experimentos de ciclagem de temperatura foram colocadas em um refrigerador para resfriar por colisão até 4 °C. Após cerca de 4 dias, observações foram feitas, e os sólidos produzidos foram isolados com o uso de filtração centrífuga e analisados por XRPD. Quando nenhum sólido foi recuperado, as soluções foram colocadas em um congelador (-20 °C) por 14 dias. Quaisquer sólidos produzidos foram isolados por filtração centrífuga e analisados por XRPD (Tabela 19).

[352] Tabela 19 Observações detalhadas e resultados de XRPD retornados de experimentos de resfriamento por colisão. Quando o material cristalino foi precipitado, o material da Forma A foi visto por análise de XRPD. Nenhuma nova forma foi observada nos experimentos de resfriamento por colisão. O material também foi submetido a XRPD após 14 dias de armazenamento a -20 °C, mas nenhuma nova forma foi observada após 14 dias.

TABELA 19: OBSERVAÇÕES E RESULTADOS DE XRPD APÓS APROXIMADAMENTE 96 HORAS DE ARMAZENAMENTO A 4 °C

Sistema de solvente	Observações após ~96 horas de armazenamento a 4 °C	Análise de XRPD
1,4-Dioxano	Solução transparente	N/A
1-Butanol	Sólido	Forma A
2-Metil Tetra-hidrofurano	Solução transparente	N/A

2-Propanol	Sólido	Forma A
95% de 2-Propanol/5% de heptano (% em v/v)	Sólido	Forma A
70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Solução transparente	N/A
Amostra preparada novamente de 70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Sólido	Amorfo
50% de 2-Propanol/50% de Heptano (% em v/v)	Solução transparente	N/A
95% de Heptano/5% de 2-Propanol (% em v/v)	Solução transparente	N/A
70% de 2-Propanol/30% de água (% em v/v) $a_w = 0,8$	Sólido	Forma A
Acetona	Solução transparente	N/A
Acetonitrila	Solução transparente	N/A
50% de Acetonitrila/50% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,9	Solução transparente	N/A
Éter terc-Butilmetílico	Sólido	Forma A
Acetato de Etila (seco)	Sólido	Amorfo
40% de Etanol: 60% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,7	Sólido	Forma A
50% de Etanol: 50% de Heptano (% em v/v)	Sólido	Predominantemente Amorfo
Etanol	Solução	N/A

	transparente	
95% de Metanol : 5% de Água (% em v/v) aw calculada = 0,2	Solução transparente	N/A
Metanol	Solução transparente	N/A
Metiletil Cetona	Solução transparente	N/A
Metilisobutil Cetona	Solução transparente	N/A
n-Heptano	Sólido	Amorfo
Tolueno	Solução transparente	N/A
Tetra-hidrofurano	Solução transparente	N/A

ADIÇÃO DE ANTISOLVENTE

[353] As adições de antissolvente foram concluídas em soluções saturadas do Composto **3** produzidas a partir de experimentos de ciclagem de temperatura. Foi observada precipitação de sólidos (antes que as adições de antissolvente fossem concluídas) a partir de sistemas solventes selecionados quando armazenados sob condições ambientes. Os sólidos precipitados foram analisados por XRPD e redissolvidos com o uso de aquecimento suave e adição de solvente mínimo. Um antissolvente apropriado foi adicionado a cada solução saturada em alíquotas de 50 µl até que a precipitação foi observada ou um total de 1 ml de antissolvente foi adicionado. As amostras em que os sólidos foram precipitados foram isoladas com o uso de filtração centrífuga e analisadas por XRPD. As amostras em que uma solução transparente permaneceu foram colocadas em um refrigerador (4 °C) para induzir a precipitação por aproximadamente 48 horas. As amostras em que os sólidos foram precipitados foram isoladas com o uso de filtração centrífuga e analisadas por XRPD (Tabela 20A e Tabela 20B).

[354] A Tabela 20A e a Tabela 20B listam observações e resultados de XRPD retornados da adição de antissolvente a soluções saturadas do Composto **3**. O material da Forma A foi retornado da maioria das amostras em que o material cristalino foi retornado. Uma mistura dos Padrões L e M foi retornada de 70% de 2-propanol/30% de heptano (% em v/v) e 40% de etanol/60% de água (% em v/v). Nenhuma nova forma foi observada a partir dos experimentos de adição de antissolvente.

TABELA 20A. OBSERVAÇÕES DE ANTISSOLVENTE E RESULTADOS DE XRPD

Sistema de solvente	Antissolvente usado	Observações adição de antissolvente	Análise de XRPD
1,4-Dioxano	Heptano	Solução turva	Sólido insuficiente para análise
1-Butanol	Heptano	Sólido presente antes das adições*	Predominantemente amorfo, sinais da forma A*
2-Metil Tetra-hidrofurano	Heptano	Solução turva	Sólido insuficiente para análise
2-Propanol	Heptano	Sólido presente antes das adições*	Forma A*
95% de 2-Propanol/5% de heptano (% em v/v)	Heptano	Sólido presente antes das adições*	Forma A*
70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Heptano	Sólido presente antes das adições	Mistura L e M*
Amostra preparada			

novamente de 70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Heptano	Soluções transparentes	
50% de 2-Propanol/50% de Heptano (% em v/v)	Heptano	Sólido presente antes das adições*	Forma A WC*
95% de Heptano/5% de 2-Propanol (% em v/v)	Heptano	Solução transparente	
70% de 2-Propanol/30% de água (% em v/v) $a_w = 0,8$	Heptano	Solução transparente	
Acetona	Heptano	Sólido presente antes das adições*	Forma A*
Acetonitrila	terc-Butilmetila Éter	Solução transparente	
50% de Acetonitrila/50% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,9	Éter terc-Butilmetílico	Precipitação	Sólido insuficiente para análise
Éter terc-Butilmetílico	Heptano	N/A	Heptano
Acetato de Etila (seco)	Heptano	Sólido presente antes das adições*	Heptano
40% de Etanol: 60%		Sólido presente	

de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,7	Heptano	antes das adições*	Heptano
50% de Etanol: 50% de Heptano (% em v/v)	Heptano	Sólido presente antes das adições*	Heptano
Etanol	Heptano	Sólido presente antes das adições*	Heptano
95% de Metanol : 5% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,2	Éter terc- Butilmetílico	Solução transparente	Éter terc-Butilmetílico
Metanol	Éter terc- Butilmetílico	Solução transparente	Éter terc-Butilmetílico
Metiletil Cetona	Heptano	Pasta fluida	Heptano
Metilisobutil Cetona	Heptano	Pasta fluida	Heptano
n-Heptano	Éter terc- Butilmetílico	N/A	Éter terc-Butilmetílico
Tolueno	Heptano	Pasta fluida	Heptano
Tetra-hidrofurano	Heptano	Pasta fluida	Heptano

* = sólidos que precipitaram sob condições ambientes após 8 dias

TABELA 20B. OBSERVAÇÕES DE ANTISSOLVENTES ADICIONAIS E RESULTADOS DE XRPD PARA SOLVENTES SELECIONADOS

Sistema de solvente	Observação após a redissolução e	Observações após armazenamento no refrigerador	Análise de XRPD após a redissolução e
------------------------	--	---	---

	adição de antissolvente	por aproximadamente 48 horas	armazenamento a 4 °C por aproximadamente 48 horas
1-Butanol	Solução transparente incolor	Precipitação de sólido branco	Forma A WC
2-Propanol	Solução transparente incolor	Precipitação de sólido branco	Forma A
95% de 2- Propanol/5% de heptano (% em v/v)	Solução branca turva	Solução branca turva	Forma A
70% de 2- Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Solução transparente	Solução transparente	
Amostra preparada novamente de 70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)		Solução transparente	
50% de 2- Propanol/50% de Heptano (% em v/v)	Solução transparente	Solução transparente	
95% de Heptano/5% de 2- Propanol (% em v/v)		Solução transparente	
70% de 2- Propanol/30% de		Solução	

água (% em v/v) a_w = 0,8		transparente	
Acetona	Solução branca turva	Precipitação de sólido branco	Forma A
Acetonitrila		Solução transparente	
Acetato de Etila (seco)	Precipitação de sólido branco	Sólido Branco	Amorfo
40% de Etanol: 60% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,7	Solução branca turva	Precipitação de sólido branco	Mistura L e M
50% de Etanol: 50% de Heptano (% em v/v)	Solução branca turva	Precipitação de sólido branco	Forma A
Etanol	Solução branca turva	Precipitação de sólido branco	Forma A
95% de Metanol : 5% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,2		Solução transparente	
Metanol		Solução transparente	

EVAPORAÇÃO

[355] As Soluções saturadas do Composto **3** produzidas a partir de

experimentos de ciclagem de temperatura foram evaporadas sob condições ambientes. Após aproximadamente 4 dias, observações foram feitas, e os sólidos recuperados foram analisados por XRPD (Tabela 21).

[356] As observações e os resultados de XRPD de sólidos retornados de experimentos de evaporação sob condições ambientes podem ser encontrados na Tabela 21 abaixo. O material cristalino retornado dos experimentos de evaporação revelou ser apenas a Forma A, mas a maioria dos sólidos recuperados eram amorfos.

TABELA 21: OBSERVAÇÕES DE EVAPORAÇÃO E RESULTADOS DE XRPD

Sistema de solvente	Observações após ~96 horas de evaporação sob condições ambientes	Análise de XRPD
1,4-Dioxano	N/A	N/A
1-Butanol	Sólido	Forma A Pouco Cristalina
2-Metil Tetra-hidrofurano	Sólido	Forma A Pouco Cristalina
2-Propanol	Sólido	Forma A
95% de 2-Propanol/5% de heptano (% em v/v)	Sólido	Forma A
70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	N/A	N/A
Amostra preparada novamente de 70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Sólido	Material insuficiente para análise
50% de 2-Propanol/50% de	Sólido	Amorfo

Heptano (% em v/v)		
95% de Heptano/5% de 2-Propanol (% em v/v)	Sólido	Amorfo
70% de 2-Propanol/30% de água (% em v/v) $a_w = 0,8$	Sólido	Amorfo
Acetona	Sólido	Forma A Pouco Cristalina
Acetonitrila	Sólido	Amorfo
50% de Acetonitrila/50% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,9	Sólido	Amorfo
Éter terc-Butilmetílico	Sem sólidos	N/A
Acetato de Etila (seco)	Sólido	Amorfo
40% de Etanol: 60% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,7	Sólido	Amorfo
50% de Etanol: 50% de Heptano (% em v/v)	Sólido	Amorfo
Etanol	Sólido	Forma A Pouco Cristalina
95% de Metanol : 5% de Água (% em v/v) a_w calculada = 0,2	Sólido	Amorfo
Metanol	Sólido	Amorfo
Metiletil Cetona	Sólido	Amorfo
Metilisobutil Cetona	Sólido	Amorfo
n-Heptano	Sem sólidos	Amorfo
Tolueno	Sólido	Amorfo
Tetra-hidrofurano	Sem sólidos	N/A - nenhum sólido retornou

[357] As amostras produzidas a partir de experimentos de ciclagem térmica, resfriamento e evaporação foram secas a 50 °C por aproximadamente 24 horas para avaliar qualquer dessolvatação/desidratação. A partir de experimentos de ciclagem de temperatura, 3 amostras convertidas mediante secagem:

- Amostra de acetonitrila convertida da Forma J em amorfa;
- 40% de etanol/60% de água (% em v/v) convertidos da Forma N na Forma P; e
- Amostra de metanol convertida da Forma O em amorfa.

[358] O padrão de XRPD do padrão P é mostrado na Figura 40.

[359] Nenhuma alteração significativa foi observada mediante a secagem das amostras isoladas de resfriamento e evaporação a 50 °C por aproximadamente 24 horas.

[360] A partir das quatro técnicas, a Forma A foi a forma predominante produzida. As Formas B e J foram observadas após experimentos de ciclagem de temperatura de sistemas solventes de acetona e acetonitrila, respectivamente. Três novos padrões foram observados (padrão N, O e P) de 40% de etanol : 60% de água (% em v/v) e sistemas solventes de metanol. As propriedades de estado sólido dos padrões N, O e P eram fracas e não foram observadas a partir de quaisquer outros experimentos de cristalização. Uma mistura dos padrões L e M foi observada por meio da precipitação de uma solução saturada sob condições ambientes de 70% de 2-propanol/30% de heptano (% em v/v) e 40% de etanol : 60% de água (% em v/v). O padrão E fracamente cristalino foi retornado da evaporação do éter terc-butilmetílico. A Tabela 22A é um resumo dos resultados das quatro técnicas usadas no estudo polimórfico, e a Tabela 22B é uma comparação das propriedades das Formas observadas.

TABELA 22A. RESUMO DOS RESULTADOS DAS TÉCNICAS DE CRISTALIZAÇÃO

Sistema de solvente	Técnica de cristalização			
	Maturação	Adições de antissolvente	Resfriamento	Evaporações

1,4-Dioxano	Solução transparente	Sólido insuficiente para XRPD	Sólido insuficiente para XRPD	Sólido insuficiente para XRPD
1-Butanol	Forma A	Forma A (WC) *	Forma A	Amorfo
2-Metil Tetra-hidrofurano	Forma A	Sólido insuficiente para XRPD	Solução transparente	Forma A (WC)
2-Propanol	Forma A	Forma A*	Forma A	Amorfo
95% de 2-Propanol/5% de Heptano (% em v/v)	Forma A	Forma A*	Forma A	Forma A (WC)
70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Forma B (WC)	Mistura L + M*	Solução transparente	Sólido insuficiente para XRPD
50% de 2-Propanol/50% de Heptano (% em v/v)	Forma A (WC)	Forma A (WC) *	Forma A (WC)	Amorfo
95% de Heptano/5% de 2-Propanol (% em v/v)	Forma A (WC)	Sólido insuficiente para XRPD	Solução transparente	Amorfo
70% de 2-Propanol/30% de água (% em v/v) aw = 0,8	Forma A	Solução transparente	Solução transparente	Amorfo

Acetona	Forma B	Forma A*	Forma A	Forma A (WC)
Acetonitrila	Forma J	Sólido insuficiente para XRPD	Solução transparente	Amorfo
50% de Acetonitrila/50% de água (% em v/v) aw calculada = 0,9	Solução transparente	Sólido insuficiente para XRPD	Solução transparente	Amorfo
Éter terc- Butilmetílico	Amorfo	N/A	Solução transparente	WC (Padrão E)
Acetato de Etila (seco)	Amorfo	Forma A*	Amorfo	Amorfo
40% de Etanol / 60% de água (% em v/v) aw calculada = 0,7	Padrão N	Mistura L + M*	Amorfo	Amorfo
50% de Etanol/50% de Heptano (% em v/v)	Amorfo	Forma A*	Forma A	Amorfo
Etanol	Amorfo	Forma A*	Amorfo	Forma A (WC)
95% de Metanol/5% de água (% em v/v) aw calculada = 0,2	Amorfo	Solução transparente	Solução transparente	Amorfo
Metanol	Padrão O	Solução transparente	Solução transparente	Amorfo

Metiletil Cetona	Forma A	Forma A	Solução transparente	Amorfo
Metilisobutil Cetona	Forma A (WC)	Forma B	Solução transparente	Amorfo
n-Heptano	Amorfo	Solução transparente	Solução transparente	Amorfo
Tolueno	Amorfo	Amorfo	Amorfo	Amorfo
Tetra-hidrofurano	Solução transparente	Forma A	Solução transparente	Sólido insuficiente para XRPD

WC = fracamente cristalino; *sólidos que precipitaram sob condições ambientes

TABELA 22B. COMPARAÇÃO DE FORMAS E PADRÕES ISOLADOS

Material	Temperatura de Início (°C)	Perda de massa dentro do traço de TG	RMN de ¹H Residual Teor de Solvente	Eventos térmicos do relatório SSCI
Forma A	Fusão 139,4, fusão 153,9, decomposição 209,0	Perda de massa de 0,8% até 250 °C	Graxa	Fusão 133 a 150 °C, perda de massa de 0,8% até 250 °C
Forma B	Fusão 179,8	N/A	0,22% em peso de acetona + graxa	~ 176 °C perda de 1,3% em peso até 250 °C
Forma J	Perda de solvente 129,3, transição de	perda de 2,2% em peso até 150 °C	Graxa, pico de solvente residual de acetonitrila	Deslocamentos de linha de base exotérmicos ~ 134 °C, início de

	fusão 200,0		abaixo do pico de API	fusão aparente 83 °C. Perda de massa total de 9,3% em peso antes da degradação
Padrão N	Eventos térmicos fracos com um início de 134,7	N/A	Graxa	N/A
Padrão O	Fusão 179,6	N/A	Traços de metanol + graxa	N/A

EXEMPLO 10. ESTUDO POLIMÓRFICO DA FORMA B E FORMA J

FORMA B

[361] Um estudo polimórfico foi concluído para a Forma B. A produção da Forma B foi concluída por ciclagem de temperatura do Composto amorfo **3** em 125 µl de acetona (Forma B) com secagem do material sob condições ambientes por cerca de 24 horas.

[362] A Forma B foi caracterizada por XRPD, TG/DTA, DSC, DVS, VT-XRPD e PLM. A análise de XRPD, TG e DSC foram comparáveis aos resultados para a Forma B discutidos na Tabela 23 e na Tabela 24 do Exemplo 8. O material também foi caracterizado por RMN de ¹H, HPLC e FT-IR.

[363] O material da Forma B foi considerado ligeiramente higroscópico por análise de DVS, com uma absorção de 0,26% em peso (0,1 equivalente de água) até 90% de RH. A partir da plotagem isotérmica (Figura 41A), as isotermas eram do tipo 1, indicando adsorção reversível na superfície de partícula. A partir da plotagem cinética (Figura 41B), nenhum aumento ou diminuição significativa de massa foi observada, sugerindo que nenhum evento de recristalização ocorreu. A VT-XRPD mostrou que o material fundiu entre 150 °C e 250 °C. Nenhuma

recristalização foi observada mediante o resfriamento da amostra (Figura 42), e a análise de PLM mostrou que a Forma B era consistente com uma morfologia tipo haste birrefringente (Figura 43).

[364] Nenhuma alteração por pureza de HPLC ou XRPD foi observada quando o material foi armazenado a 40 °C/75% de RH, 80 °C ou sob condições ambientes. A Forma B era pouco solúvel nos meios selecionados de pH 4, pH 6,8, FaSSIF, FeSSIF e FaSSGF.

FORMA J

[365] Um estudo polimórfico foi concluído para a Forma J. A produção da Forma J foi concluída por ciclagem de temperatura do Composto amorfo **3** em acetonitrila (Forma B) com secagem do material sob condições ambientes por cerca de 24 horas. O procedimento exato com observações e resultados de XRPD para cada etapa é fornecido na Tabela 22.

TABELA 22. PROCESSO PARA A FORMAÇÃO DA FORMA J

Etapas nº	Procedimento	Observação	Resultado de XRPD
1	Liofilização	Sólido branco pós- liofilização	Amorfo
2	Ciclagem de temperatura 96 horas	Solução transparente amarelo pálido	N/A
3	Resfriamento rápido (4 °C)	Solução transparente amarelo pálido	N/A
4	Evaporação sob condições ambientes	Formação de crosta após aproximadamente 18 horas	Crosta = Forma J
5	Retransformação em pasta fluida em 5 ml de acetonitrila	Solução transparente	Forma J

		amarelo pálido	
6	Secagem a 40 °C sob vácuo 18 horas	Sólido Branco	Padrão G fracamente cristalino
7	Retransformação em pasta fluida em 1 ml de acetonitrila 18 horas	Pasta fluida imóvel	Forma J pouco cristalina
8	Retransformação em pasta fluida em 1,5 ml de acetonitrila 18 horas	Pasta fluida imóvel	Forma J
9	Ambiente de secagem sob vácuo 1 hora	Sólido Branco	Diminuição da cristalinidade da Forma J
10	Ambiente de secagem sob vácuo 2 horas	Sólido Branco	Predominantemente amorfo
11	Retransformação em pasta fluida em 4 ml de acetonitrila 18 horas	Pasta fluida imóvel	Forma J
12	Secagem ao ar 2, 5 e 24 horas	Sólido Branco	Forma J
13	Após 5 dias de armazenamento sob condições ambientes	Sólido Branco	Amorfo
14	Retransformação em pasta fluida em 4 ml de acetonitrila 18 horas	Pasta fluida imóvel	Forma J
15	Isolamento com o uso de funil		

	de Buchner (10 a 15 segundos no leito de filtro)	Sólido Branco	Amorfo
16	Retransformação em pasta fluida em 4 ml de acetonitrila 4 horas	Pasta fluida imóvel	Forma J
17	Isolamento com o uso de filtração centrífuga	Sólido Branco	Forma J
18	Secagem ambiente 18 horas	Sólido Branco	Forma J

[366] A Forma J foi caracterizada por meio de XRPD, TG, DCS, DVS, RMN de ¹H, HPLC, PLM e FT-IR. Os resultados de XRPD, TG e DSC foram comparáveis aos resultados na Tabela 3 e na Tabela 4 do Exemplo 8. A RMN de ¹H, FT-IR e HPLC eram características da Forma J.

[367] A análise de DVS mostrou que o material é uma forma higroscópica com uma absorção de 6,9% em peso (2,5 equivalentes de água) no primeiro ciclo de sorção e uma absorção de 5,2% em peso (1,8 equivalente de água) no segundo ciclo de sorção. Houve uma diferença de 2,2% em peso (perda de 0,3% em peso de acetonitrila) entre o início e o final da análise que é provavelmente devido à acetonitrila dentro da amostra. Foi observada uma isoterma do Tipo 1 que indicava adsorção reversível na superfície da partícula. A partir da plotagem cinética, a perda de massa inicial de 5% em peso (0,8 equivalente de acetonitrila) indicou a secagem/remoção do excesso de acetonitrila da amostra. A análise pós-DVS XRPD retornou o padrão D (Figura 44A a Figura 44C).

[368] Embora o padrão de XRPD fosse indicativo da Forma J, os resultados de VT-XRPD indicaram que a Forma J é um hemissolvato de acetonitrila que dessolvatoou por meio da Forma G para a Forma M após aquecimento a 170 °C (Figura 44D).

[369] A análise de PLM mostrou que a Forma J consistia em uma morfologia tipo haste birrefringente (Figura 44E).

[370] A Figura 45 é um diagrama dos estudos polimórficos descritos no

Exemplo 9 e no Exemplo 10.

EXEMPLO 11. PASTAS FLUIDAS COMPETITIVAS

[371] Cerca de 10 mg da Forma A, Forma B e Forma J foram pesados separadamente, e os sólidos foram combinados em um frasco. Um volume apropriado de solvente selecionado foi então adicionado para formar uma pasta fluida. As pastas fluidas foram então agitadas sob temperatura ambiente ou elevada por cerca de 48 horas. Após a agitação, os sólidos foram isolados com o uso de filtração centrífuga, e a análise de XRPD foi coletada. A Tabela 23 abaixo detalha os sistemas solventes selecionados e os volumes usados.

[372] O solvente foi reintroduzido (volumes de acordo com a Tabela 24) às amostras, e as amostras foram agitadas por mais 72 horas, uma vez que nenhuma forma polimórfica única retornou dos experimentos após 48 horas de agitação. Os sólidos foram isolados com o uso de filtração centrífuga, e a análise de XRPD foi coletada.

[373] As amostras foram repetidas em 2-propanol e 2-propanol/heptano (70/30% em v/v) a 60 °C com o uso do procedimento acima. As amostras foram agitadas por 24 horas, e os volumes de solvente podem ser encontrados na Tabela 24 abaixo. Nenhuma forma polimórfica transparente foi identificada como a forma mais estável. O isolamento de formas simples por meio de transformação em pasta fluida competitiva parecia ser dependente do solvente, na medida em que as Formas B e J foram produzidas a partir de acetona e acetonitrila, respectivamente. A transformação em pasta fluida prolongada nesses sistemas solventes resultou na conversão de ambas as formas na Forma A. A conversão da Forma B (observada inicialmente em acetona) na Forma A ao longo de 72 horas indicou que a Forma A pode ser a forma mais estável. Ambas as Formas A e B puderam ser isoladas de experimentos de transformação de pasta fluida competitivos de diferentes sistemas solventes, mas nenhuma era exclusivamente predominante a uma temperatura específica.

TABELA 24: SOLVENTES DE ENTRADA, TEMPERATURAS E VOLUMES USADOS PARA EXPERIMENTOS DE PASTA FLUIDA COMPETITIVOS INICIAIS

Sistema de	Material Usado	Temperatura (°C)	Volume de
------------	----------------	---------------------	-----------

solvente			solvente adicionado (μl)
Acetona	Forma A, Forma B e Forma J	Ambiente	150
		40	100
Acetonitrila		Ambiente	150
		60	100
2-Propanol		Ambiente	200
		60	100
70% de 2- propanol/30% de heptano (% em v/v)		Ambiente	200
		60	100
Água	Forma A e Forma B	Ambiente	400
		60	400
Heptano		Ambiente	400
		60	400
repetição de 70% de 2-propanol/30% de heptano (% em v/v)	Forma A, Forma B e Forma J	60	100
2-propanol		60	100

[374] Um experimento de transformação de pasta fluida competitiva adicional foi conduzido. Aproximadamente 20 mg da Forma A e da Forma B foram pesados em frascos separados. Os sólidos foram combinados, e 0,5 ml da solução do Composto **3** saturada filtrada (com o uso do solvente selecionado) foi adicionado para formar uma pasta fluida. A Tabela 25 detalha os sistemas solventes e as temperaturas selecionadas para experimentos de transformação de pasta fluida competitivos. As pastas fluidas foram agitadas (dentro de um agitador incubador) à

temperatura ambiente e elevada por cerca de 2 semanas. As subamostras foram isoladas com o uso de filtração centrífuga, e a análise de XRPD coletada para todos os sólidos retornou após 1 semana e 12 dias. A Tabela 25 detalha os solventes e as temperaturas do experimento de pasta fluida competitiva adicional, e a Tabela 26 detalha os resultados de XRPD. A Forma B foi recuperada das pastas fluidas da Forma A e da Forma B em acetona, água e heptano. A Forma A não foi recuperada como uma fase única de nenhum dos sistemas solventes testados, com a exceção de um pequeno número de picos correspondentes à Forma A em amostras amorfas. Isso indica que a Forma B é provavelmente a forma mais termodinamicamente estável. Uma mistura da Forma A e B foi retornada de todos os outros sistemas solventes após 2 semanas de agitação a uma temperatura específica. A Figura 46 é um diagrama do experimento de pasta fluida competitiva.

TABELA 25. SOLVENTES DE ENTRADA, TEMPERATURAS E VOLUMES USADOS PARA EXPERIMENTOS DE PASTA FLUIDA COMPETITIVOS ADICIONAIS

Sistema de solvente	Temperatura	Material de entrada
Acetona	Ambiente	A + B
2-Propanol	Ambiente	A + B
Água	Ambiente	A + B
Heptano	Ambiente	A + B
70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Ambiente	A + B
30% de 2-Propanol/70% de Heptano (% em v/v)	Ambiente	A + B
50% de 2-Propanol/50% de Heptano (% em v/v)	Ambiente	A + B
Acetona	40 °C	A + B
2-Propanol	60 °C	A + B
Água	60 °C	A + B

Heptano	60 °C	A + B
70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	60 °C	A + B
30% de 2-Propanol/70% de Heptano (% em v/v)	60 °C	A + B
50% de 2-Propanol/50% de Heptano (% em v/v)	60 °C	A + B

TABELA 26. RESULTADOS DO EXPERIMENTO DE PASTA FLUIDA COMPETITIVA ADICIONAL

Sistema de solvente	Temperatura	Resultados de XRPD 1 semana	Resultados de XRPD 2 semanas
Acetona	Ambiente	Forma B	N/A
2-Propanol	Ambiente	Mistura A + B	Mistura A + B
Água	Ambiente	Mistura A + B	Mistura A + B
Heptano	Ambiente	Mistura A + B	Mistura A + B
70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	Ambiente	Mistura A + B	Mistura A + B
30% de 2-Propanol/70% de Heptano (% em v/v)	Ambiente	Mistura A + B	Predominantemente amorfo com sinais de A + B
50% de 2-Propanol/50% de Heptano (% em v/v)	Ambiente	Mistura A + B	Mistura A + B

Acetona	40 °C	Forma B	Forma B *
2-Propanol	60 °C	Predominantemente A com alguns picos de B	Predominantemente A com alguns picos de B
Água	60 °C	Forma B	Predominantemente amorfo com sinais de B *
Heptano	60 °C	Forma B	Predominantemente amorfo com sinais de B *
70% de 2-Propanol/30% de Heptano (% em v/v)	60 °C	Predominantemente A com alguns picos de B	Predominantemente A com alguns picos de B
30% de 2-Propanol/70% de Heptano (% em v/v)	60 °C	Predominantemente A com alguns picos de B	Predominantemente A com alguns picos de B
50% de 2-Propanol/50% de Heptano (% em v/v)	60 °C	Predominantemente A com alguns picos de B	Predominantemente amorfo com sinais de A e B

* = Resultados de XRPD após 12 dias

[375] A Tabela 27A é um resumo das propriedades da Forma A, Forma B e Forma J, e a Tabela 27B é um resumo da estabilidade e solubilidade da Forma A, Forma B e Forma J.

TABELA 27A. PROPRIEDADES DA FORMA A, FORMA B E FORMA J DE

ESTUDOS POLIMÓRFICOS DO EXEMPLO 9 E DO EXEMPLO 10

Técnica de Caracterização	Material		
	Forma A	Forma B	Forma J
XRPD	Forma A	Forma B	Forma J com um pico adicional
VT-XRPD	Fusão entre 125 a 170 °C	Fusão entre 150 a 250 °C	Forma J dessolvatada para o Padrão G (120 °C). Padrão G convertido na Forma M e, então, fundido (190 °C a 230 °C).
PLM	Aglomerados birrefringentes	Hastes birrefringentes	Hastes birrefringentes
TG/DTA	Fusão 139,4 °C, fusão 153,9 °C, decomposição 209 °C	Fusão 178,4 °C	Perda de solvente 138,5 °C, fusão 206,7 °C
DSC	Fusão 138 °C (pico 151,4 °C)	Fusão 178,4 °C (pico 186,3 °C)	Perda de solvente 138,5 °C (pico 152,4 °C), fusão 202,9 °C (pico 213,3 °C)
DVS	Higroscópico 6,9% em peso (2,5 equivalentes de H ₂ O)	Higroscópico 0,26% em peso (0,1 equivalente de H ₂ O)	Higroscópico primeiro ciclo de sorção 6,9% em peso (2,5 equivalentes de H ₂ O) e 5,2% em

			peso (1,8 equivalente de H ₂ O) absorção a 90% de RH
XRPD após DVS	Forma A fracamente cristalina		Forma B
RMN de ¹ H	Consistente com a estrutura	Consistente com a estrutura	Consistente com a estrutura
Pureza de HPLC (área relativa)	99,7%	99,7	99,9%

TABELA 27B. SOLUBILIDADE E ESTABILIDADE DA FORMA A, FORMA B E FORMA J DE ESTUDOS POLIMÓRFICOS DO EXEMPLO 9 E DO EXEMPLO 10

		Material		
		Forma A	Forma B	Forma J
1 semana de estabilidade	XRPD a 40 °C/75% de RH (sem tampa)	Forma A WC	Forma B	Forma A + Forma J
	XRPD a 80 °C (com tampa)	Forma A	Forma B	Padrão D
	XRPD a 25 °C/60% de RH (sem tampa)	Forma A WC	N/A	N/A
	XRPD a condições ambientes (com tampa)	N/A	Forma B	Forma A + Forma J
	HPLC a 40 °C/75% de RH (sem tampa)	99,7% (por área relativa)	99,8% (por área relativa)	99,8% por área relativa
	HPLC a 80 °C (com tampa)	99,7% (por	99,9% (por	99,9% por

		área relativa)	área relativa)	área relativa
	HPLC a condições ambientes (com tampa)	N/A	99,8% (por área relativa)	99,9% por área relativa
Solubilidade (mg/ml)	FaSSIF	<0,01	<0,01	<0,01
	FeSSIF	<0,01	<0,01	<0,01
	FaSSGF	<0,01	<0,01	<0,01
	pH 4	Não detectado	Não detectado	Não detectado
	pH 6,8	<0,01	Não detectado	Não detectado

EXEMPLO 12. ESTUDO DE MOAGEM

[376] 10 mg do material do Composto **3** apropriado (detalhado na Tabela 28) foram pesados em frascos de HPLC separados. Os sólidos foram então triturados com o uso de um pilão e almofariz. Os materiais resultantes foram analisados por XRPD (Figura 47). Os resultados são mostrados na Tabela 28. De amostras em que misturas de formas foram usadas, misturas de formas foram recuperadas. Quando todas as 3 formas foram usadas, a Forma A não foi retornada, embora seja possível que o já pequeno tamanho de partícula da Forma A tenha sido reduzido ainda mais por trituração e, portanto, não detectado por análise de XRPD. A Forma B mediante trituração não mudou de forma.

TABELA 28. COMPOSIÇÃO DE MATERIAIS NO ESTUDO DE TRITURAÇÃO

Número da amostra	Formas	Resultados de XRPD
1	A + B	Mistura A + B
2	A + J	Mistura A + J
3	A + B + J	Mistura B + J

4	B	B
---	---	---

EXEMPLO 13. ESTUDO DE COMPRESSÃO

[377] Uma mistura da Forma A + Forma B e Forma B foi comprimida com o uso de uma prensa de matriz IR specac. Um total de aproximadamente 100 mg (50 mg de A + 50 mg de B e 100 mg de B) foram pesados em frascos de vidro de 2 ml separados. Os sólidos foram então colocados nas matrizes IR e pressionados sob 25 kN e 50 kN por cerca de 10 a 15 segundos. Após prensagem a 25 kN, o material foi removido das matrizes e ligeiramente triturado. Uma subamostra foi retirada, e a análise de XRPD foi coletada. O material foi então colocado de volta nas matrizes e prensado a 50 kN. Após prensagem a 50 kN, o material foi removido das matrizes e ligeiramente triturado antes da coleta da análise de XRPD. Os resultados do estudo de compressão são mostrados na Tabela 29, e os resultados de XRPD são mostrados na Figura 48A e na Figura 48B. Ambas as amostras observaram uma pequena mudança de cor de branco para esbranquiçado após serem prensadas a 25 kN. A Forma B não mudou sob pressão. Nenhuma forma única foi observada ao comprimir uma mistura da Formas A e material da Forma B, mas uma diminuição na cristalinidade foi observada ao se exercer 50 kN na mistura.

TABELA 29. RESULTADOS DO ESTUDO DE COMPRESSÃO

Material de Entrada	Pressão Exercida (kN)	Resultados de XRPD
Forma A + Forma B	25	Mistura A + B
	50	Mistura pouco cristalina A + B
Forma B	25	Forma B
	50	Forma B

EXEMPLO 14. ANÁLISE DE DSC DA MISTURA DE FORMA A + FORMA B

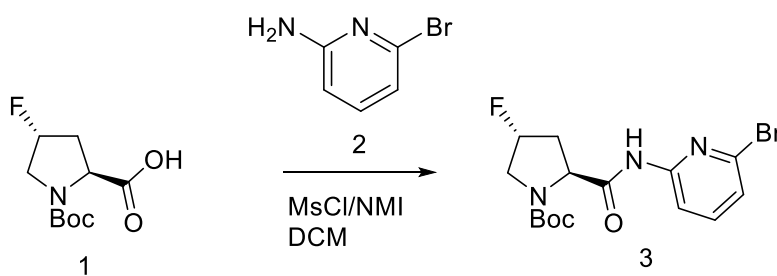
[378] Aproximadamente, 5 mg de uma mistura da Forma A e da Forma B foram pesados em um recipiente de alumínio de DSC e vedada de forma não

hermética com uma tampa de alumínio perfurada. O recipiente de amostra foi então carregado em um Seiko DSC6200 (equipado com um refrigerador). Uma vez que uma resposta de fluxo de calor estável foi obtida, a amostra e a referência foram aquecidas até 250 °C a uma taxa de varredura de 10 °C/min, e a resposta de fluxo de calor resultante monitorada. O nitrogênio foi usado como gás de purga, a uma taxa de fluxo de 50 cm³/min. Dois eventos endotérmicos foram observados dentro do ciclo de aquecimento da DSC. O primeiro evento endotérmico teve um início de aproximadamente 140 °C (transição de fusão da Forma A), e o segundo teve um início de cerca de 180 °C (transição de fusão da Forma B). A DSC é mostrada na Figura 49.

EXEMPLO 15. DESCRIÇÃO DO PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 3

[379] No Esquema 2 abaixo, boc-*trans*-4-fluoroprolina (intermediário **1**) foi reagida com 2-amino-6-bromo piridina (intermediário **2**) na presença de metilimidazol (NMI) e cloreto de metano sulfonila (MsCl). A conclusão da reação foi monitorada por HPLC, e o produto foi extraído com diclorometano e precipitado com diclorometano/*n*-heptano. O produto foi seco sob vácuo em uma secadora de bandeja a vácuo.

ESQUEMA 2. SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 3



[380] A descrição de processo é da seguinte forma: O reator foi carregado com DCM (seco) (20,0 volumes) e boc-*trans*-4-fluoroprolina (1,0 em p/p) a 25±5 °C sob atmosfera de N₂. A massa de reação foi resfriada até 0±5 °C e agitada por 15 minutos. O reator foi lentamente carregado com 1-metilimidazol (0,88 em p/p) a 0±5 °C e agitado por 15 minutos (uma alteração na temperatura foi observada de 0,8 °C para 3,8 °C). Cloreto de metano sulfonila (0,59 em p/p) foi lentamente adicionado no reator a 0±5 °C e agitado por 60 minutos. 2-Amino-6-bromo piridina foi adicionada (0,74 em p/p) a 0±5 °C, e a temperatura de massa foi mantida entre

0 °C a 25±5 °C e agitada até a reação ter sido concluída. Após a conclusão da reação, o reator foi carregado com água purificada (10,0 volumes), agitado por 20 minutos, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (20 volumes) e, então, com um adicional (10 volumes) de DCM. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de HCl 10% (água purificada 9,0 em p/p, HCl 1,0 em p/p), solução de bicarbonato de sódio (água purificada 9,5 em p/p, NaHCO₃ 0,5 em p/p) e salmoura (água purificada 9,0 em p/p, NaCl 1,0 em p/p). A camada orgânica foi concentrada sob vácuo abaixo de 40 °C até que nenhum destilado foi observado. O reator foi carregado com DCM (2 volumes) e *n*-heptano (6 volumes) e agitado por 30 minutos. A massa de reação foi resfriada até 25±5 °C e agitada por 1 hora. A massa foi filtrada através de um filtro Nutsche, e a torta foi lavada com *n*-heptano (2 volumes). A torta foi seco a vácuo no filtro por 40 a 50 minutos enquanto se mantinha o filtro Nutsche sob sucção. O material foi seco em uma secadora de bandeja a vácuo a 25±5 °C por 2 horas e, então, a 30±5 °C por 6 horas ou até o teor de água ter sido alcançado (critérios de aceitação: teor de água: NMT 1,0%). O produto foi armazenado em temperatura controlada.

[381] A Tabela 29 contém exemplos de quantidades de reagentes e rendimento do produto para as duas bateladas mais recentes.

TABELA 29. ESCALA E RENDIMENTOS DE DUAS BATELADAS DO INTERMEDIÁRIO 3

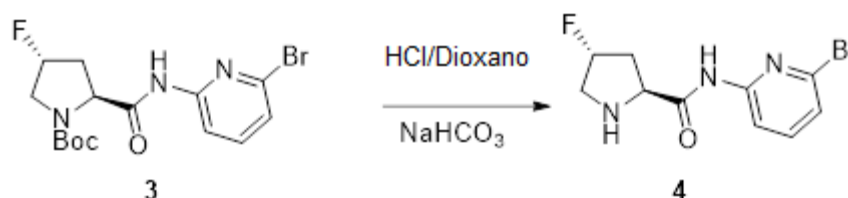
Nº de batelada do Intermediário 3	Intermediário 1	1-Metilimidazol	MsCl	Intermediário 2	HPLC	Rendimento	% de Rendimento
Lote 1	66,24 kg	58,29 kg	39,08 kg	49,01 kg	99,57%	98,28 kg	89,13
Lote 2	49,5 kg	43,56 kg	29,2 kg	36,63 kg	99,83%	72,3 kg	87,75

EXEMPLO 16. DESCRIÇÃO DO PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DO

INTERMEDIÁRIO 4

[382] No Esquema 3 abaixo, o intermediário **3** foi hidrolisado com ácido clorídrico em dioxano. A reação foi monitorada por HPLC quanto ao consumo do intermediário **3**. A mistura de reação foi tratada com NaHCO_3 , e o produto foi extraído com diclorometano. O diclorometano foi removido por destilação e substituído por diclorometano e heptano para precipitar o produto. Após o isolamento por filtração, a torta úmida foi lavada com heptano e, então, seca a vácuo em uma secadora de bandeja a vácuo.

ESQUEMA 3. SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 4



[383] A descrição do processo é da seguinte forma: HCl (4 M) em dioxano (6 volumes) e intermediário **3** (1,0 em p/p) foram carregados em um reator a 20 ± 5 °C sob atmosfera de nitrogênio, e a massa foi agitada a 20 ± 5 °C por 4 horas. Após a conclusão da reação, o reator foi carregado com DCM (20,0 volumes) e agitado por 15 minutos. A solução de NaHCO_3 (água purificada 22,5 em p/p, NaHCO_3 2,5 em p/p) foi lentamente adicionada à massa de reação, e o pH foi ajustado a 7 a 8 e agitada por 20 minutos. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (20,0 volumes x 2 vezes). A camada orgânica foi concentrada abaixo de 40 °C e coevaporada com n-heptano (5 volumes) abaixo de 50 °C. O reator foi carregado com DCM (2 volumes) e n-heptano (6 volumes) e agitado por 40 a 60 minutos. A massa resultante foi filtrada, e a torta foi lavada com n-heptano (2 volumes). A torta foi aspirada e seca por 2 horas. O material foi seco a 25 ± 5 °C por 2 horas em uma secadora de bandeja a vácuo e, então, a 45 ± 5 °C por 12 horas ou até o teor de água ser atingido.

[384] A Tabela 30 contém exemplos de quantidades de reagentes e rendimento do produto para as duas bateladas mais recentes.

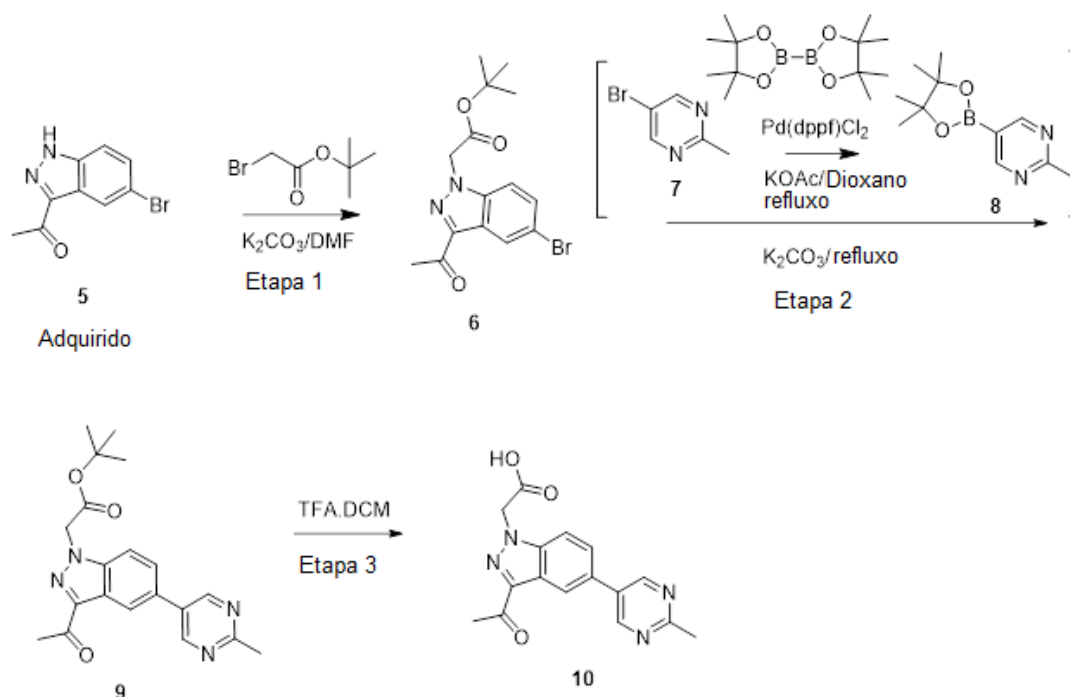
TABELA 30. ESCALA E RENDIMENTOS DE DUAS BATELADAS DO INTERMEDIÁRIO 4

Nº de batelada do Intermediário 4	Intermediário 3	HCl 4 M em dioxano	HPLC	Rendimento	% de Rendimento
Lote 1	70,0 kg	294,0 kg	99,58%	46,23 kg	88,66%
Lote 2	99,5 kg	471,0 kg	99,48%	63,54 kg	86,05%

EXEMPLO 17. DESCRIÇÃO DO PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 10

[385] No Esquema 4 abaixo, o intermediário **10** foi fabricado em três etapas começando a partir de 3-acetil-5-bromoindazol (intermediário **5**). O intermediário **5** foi alquilado com *tert*-butilbromoacetato e, então, acoplado ao éster de 2-metilpirimidina-5-boronato gerado *in situ* (intermediário **8**) para produzir o intermediário **9**. O éster *tert*-butílico foi então hidrolisado para gerar o ácido 2- (3-acetil-5-bromo-1*H*-indazol-1-il)acético (**10**) que foi então seco a vácuo. Essa rota é composta das Etapas 3 a 5 no esquema mostrado abaixo.

ESQUEMA 4. SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 10



SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 6

[386] No Esquema 4, Etapa 1, 3-acetil-5-bromoindazol (intermediário 5) foi alquilado com *tert*-butilbromoacetato em DMF na presença de carbonato de potássio. A reação foi monitorada quanto à conversão dos materiais de partida por HPLC. O produto foi precipitado com água purificada e isolado por filtração. Após lavagem com água purificada, acetato de etila e heptano, o produto foi seco a vácuo em uma secadora de bandeja a vácuo.

[387] A descrição do processo foi da seguinte forma: O vaso foi carregado com 1-(5-bromo-1H-indazol-3-il) etan-1-ona (1,0 em p/p) e DMF (7,0 volumes) a 25±5 °C sob atmosfera de nitrogênio e agitada por 15 minutos. O vaso foi, então, carregado com carbonato de potássio (1,15 em p/p) e agitado por 15 minutos. *tert*-Butilbromoacetato foi adicionado (0,97 em p/p) lentamente à massa de reação a 30±10 °C. A temperatura da massa de reação foi elevada para 50±5 °C e agitada por 1 hora a 50±5 °C. A massa de reação foi resfriada até 25±5 °C, e água purificada (21 volumes) foi adicionada lentamente. O sólido obtido foi agitado por 1 hora. A massa de reação foi filtrada, e o leito foi lavado com água purificada (3 volumes). A torta úmida foi agitada com água purificada (10 volumes) por 15 minutos. A torta foi

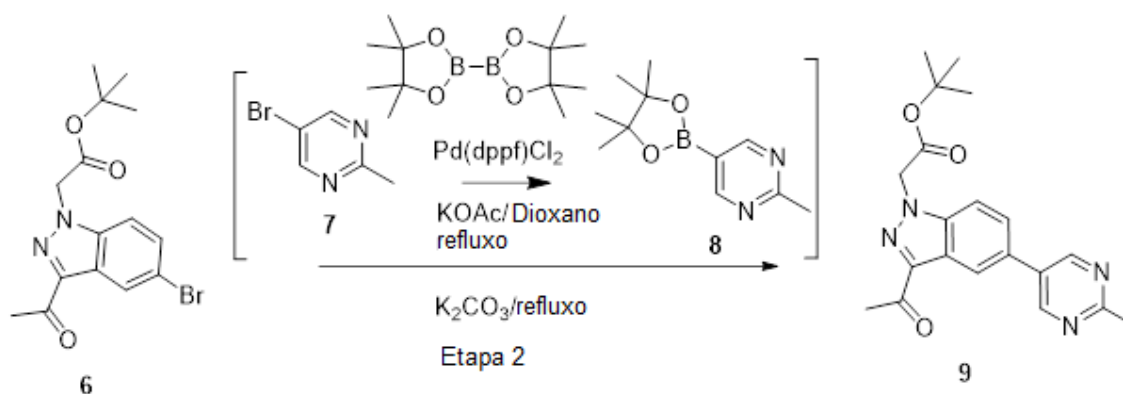
filtrada e lavada com água (3 volumes). Se a amostra tiver falhado, a torta úmida foi carregada em uma mistura de acetato de etila (10 volumes) e *n*-heptano (10 volumes). A massa foi agitada a 25 ± 5 °C por 1 hora. A massa foi filtrada, e a torta foi lavada com uma mistura de acetato de etila (0,1 volume) e *n*-heptano (0,9 volume). A torta foi seca a 25 ± 5 °C por 2 horas e, então, a 50 ± 5 °C por 12 horas em uma secadora de bandeja a vácuo.

[388] A Tabela 31 contém as quantidades de reagentes e o rendimento do produto para a campanha de duas bateladas mais recente.

TABELA 31. ESCALA E RENDIMENTOS DE DUAS BATELADAS DO INTERMEDIÁRIO 6

Nº de batelada do Intermediário 6	Intermediário 5	K ₂ CO ₃	Bromo acetato de t-butila	HPLC	Rendimento	% de Rendimento
Lote 1	69,5 kg	79,93 kg	67,42 kg	99,46 %	87,15 kg	84,9
Lote 2	95,74 kg	110,1 kg	92,87 kg	97,26 %	140,96 kg	99,6

SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 9



[389] No Esquema 4, Etapa 2, 5-bromo-2-metilpirimidina é reagida com *bis*-pinacolatodiborano em 1,4-dioxano na presença de um catalisador de paládio (Pd(dppf)Cl₂). A reação é monitorada quanto à conversão dos materiais de partida

por HPLC. O intermediário **6** é adicionado, e a reação de acoplamento é monitorada por HPLC quanto ao consumo do intermediário **6**. Após extração e tratamento com carbono, *L*-cisteína é adicionada para sequestrar paládio. Uma resina de tiol também pode ser usada para sequestrar paládio. Uma vez que níveis aceitáveis de Pd são alcançados, a mistura do produto é tratada com carvão, e o produto é precipitado com MTBE e heptano. Após ser isolada por filtração, a torta úmida é lavada com MTBE e heptano e, então, seca a vácuo em uma secadora de bandeja a vácuo.

[390] A descrição de processo é da seguinte forma: O reator foi carregado com 1,4-dioxano (20 volumes) e 5-bromo-2-metil pirimidina (1,0 em p/p) a 25 ± 5 °C sob atmosfera de nitrogênio. O reator foi carregado com *bis*-pinacolatodiborano (1,47 em p/p) e acetato de potássio (1,7 em p/p), e a massa foi agitada a 25 ± 5 °C por 15 minutos. A massa de reação foi desgaseificada com o uso de nitrogênio por 30 minutos. O reator foi carregado com Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,093 em p/p). A temperatura da massa foi elevada até 85 °C a 90 ± 5 °C, e a massa foi agitada até que o teor de pirimidina inicial fosse alcançado. Após a conclusão da reação, a massa foi resfriada a 25 ± 5 °C. O vaso foi carregado com o intermediário **6** (1,63 em p/p) e K₂CO₃ (2,39 em p/p). O vaso foi carregado com água purificada (1,0 em p/p). A massa de reação foi agitada a 25 ± 5 °C por 15 minutos. A massa de reação foi desgaseificada com o uso de nitrogênio por 30 minutos. A temperatura da massa foi elevada até 85 °C a 90 ± 5 °C, e a massa foi agitada até o teor de Material de Partida ser alcançado. Após a conclusão da reação, a massa foi resfriada a 25 ± 5 °C. O vaso foi carregado com acetato de etila (30,0 volumes) e resfriado até 15 ± 5 °C. Água purificada foi lentamente adicionada (20,0 em p/p) a 15 ± 5 °C. O vaso foi carregado com carvão ativado (0,15 em p/p). A temperatura da massa foi elevada até 25 ± 5 °C e agitada por 30 minutos. O material foi filtrado através de leito de celite, e o leito foi lavado com acetato de etila (4,5 volumes). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (10,0 volumes). As camadas orgânicas foram carregadas de volta para o reator. O reator foi carregado com uma solução de cloreto de sódio (água purificada 20,0 em p/p e NaCl 1,0 em p/p), e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi carregada com uma solução de *L*-cisteína 5% (água purificada 20,0 em p/p e *L*-cisteína 1,0 em p/p) e

agitada por 15 minutos. As camadas foram separadas. Uma amostra da camada orgânica após concentração foi submetida a QC para o teor de Pd. A camada orgânica foi carregada com uma solução de L-cisteína 5% (água purificada 20,0 em p/p e L-cisteína 0,6 em p/p) e agitada por 15 minutos. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi carregada com água purificada (20,0 em p/p) e agitada por 30 minutos. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi carregada com água purificada (20,0 em p/p) e agitada por 30 minutos. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi carregada com carvão ativado (0,1 em p/p) e agitada por 60 minutos. O material foi filtrado através de leito de celite, e o leito foi lavado com acetato de etila (3,0 volumes). O filtrado foi concentrado sob vácuo abaixo de 55 °C até que nenhum destilado foi observado. O filtrado foi coevaporado com *n*-heptano (2,0 volumes) sob vácuo abaixo de 55 °C até que nenhum destilado foi observado. O vaso foi carregado com MTBE (7,0 volumes), a temperatura foi elevada até 45±5 °C, e agitado por 60 minutos. *n*-Heptano foi lentamente adicionado (3,0 volumes) e agitado a 45±5 °C por 60 minutos. A massa foi resfriada até 10±5 °C e agitada por 60 minutos. A massa foi filtrada através de um filtro Nutsche, e a torta foi lavada com uma mistura de MTBE (1,0 volume) e *n*-heptano (3,0 volumes). Se a amostra não tiver passado nos critérios de aceitação, as etapas de purificação são repetidas. A torta úmida foi carregada a uma mistura de *n*-heptano (5,0 volumes) e MTBE (5,0 volumes) e agitada por 40 minutos a 25±5 °C. A massa foi filtrada, e a torta foi lavada com uma mistura de *n*-heptano (3,0 volumes) e MTBE (1,0 volume). O material foi seco em uma secadora de bandeja a vácuo a 25±5 °C por 2 horas e a 50±5 °C por 8 horas ou até o teor de água desejado ser alcançado (Critérios de aceitação: teor de água: NMT 5,0%).

[391] A Tabela 32 contém as quantidades de reagentes e o rendimento do produto para a campanha de cinco bateladas mais recente.

TABELA 32. ESCALA E RENDIMENTOS DE CINCO BATELADAS DO INTERMEDIÁRIO 9

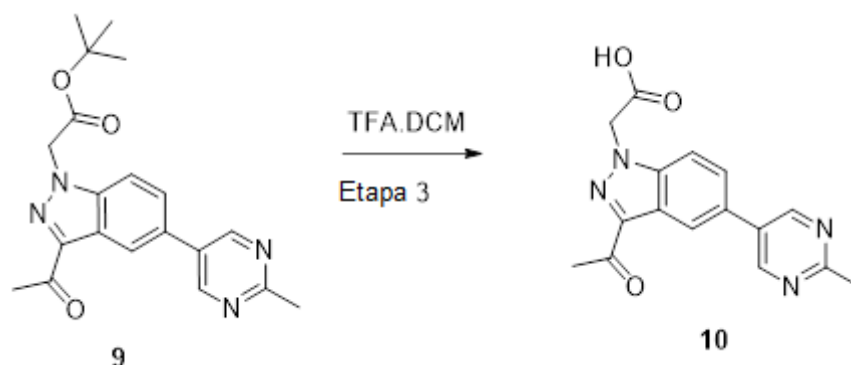
Nº de batela da do Interm	Interme diário 7	Potássio Acetato	Interme diário 6	Pd(dppf)Cl ₂ .DC M	Bis-pinacol atodiborano	HPLC	Rendi ment o (kg)	% de Rendi ment o*

intermediário 9								
Lote 1	40,0 kg	68,0 kg	73,2 kg	8,0 kg	56,0 kg	98,58 %	48,85	57,7
Lote 2	10,0 kg	17,0 kg	16,3 kg	0,9 kg	14,67 kg	96,91 %	14,41	68
Lote 3	10,0 kg	17,0 kg	16,33 kg	0,94 kg	14,67 kg	96,85 %	11,78	55,6
Lote 4	37,0 kg	62,97 kg	60,31 kg	3,44 kg	54,39 kg	95,78 %	46,54	59,4
Lote 5	36,0 kg	61,2 kg	58,68 kg	3,35 kg	52,92 kg	97,26 %	51,05	66,96
* Rendimento calculado com base na quantidade de pirimidina usada. O rendimento é ~80% com base no reagente limitante, 0,8 equivalente do intermediário 6								

[392] O intermediário **9** pode ser usado na síntese do Composto **1** ou Composto **3**. Por exemplo, na síntese do Composto **1** ou Composto **3**, o intermediário **9** foi sintetizado a partir do intermediário **6** por meio de uma reação de acoplamento cruzado de Suzuki/borilação de Miyaura catalisada por paládio em um recipiente. 4-Bromo-2-metilpirimidina (**7**) foi reagido com bis(pinacolato)diboro para proporcionar o éster de boronato **8**. Na presença do catalisador Pd(dppf)Cl₂, o intermediário **6** foi submetido a uma reação de Suzuki com o éster de boronato **8** para gerar o produto acoplado, o intermediário **9**.

[393] Esse acoplamento de Suzuki/borilação de Miyaura em um recipiente pode ser conduzido entre reagentes contendo bromo, reagentes contendo cloreto, reagentes contendo iodeto, reagentes contendo organotriflato ou qualquer combinação dos mesmos. Conforme descrito em Moleer et al. (*Journal of Organic Chemistry*, 2012, 72, 8.678 a 8.688), a reação também pode ser conduzida com catalisadores de Suzuki alternativos, incluindo, porém sem limitação, XPhos-Pd-

G1, XPhos-Pd-G2, XPhos ou CataCXium A conforme definido em Moleer et al. Em uma modalidade, a reação é conduzida com catalisadores de Suzuki XPhos-Pd-G1 e XPhos ou XPhos-Pd-G2 e XPhos. Além do bis(pinacolato)diboro, o reagente de borilação também pode ser selecionado dentre, porém sem limitação, pinacolborano ou ácido bis-borônico.



SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 10

[394] No Esquema 4, Etapa 3, o intermediário **9** foi hidrolisado com ácido trifluoroacético em diclorometano. A reação foi monitorada por HPLC quanto ao consumo do intermediário **9**. A mistura de reação foi tratada com NaHCO_3 para reduzir a impureza a RRT 0,86 que foi monitorado por HPLC. O produto foi isolado por filtração, a torta úmida foi lavada com água e MTBE e, então, seca a vácuo em uma secadora de bandeja a vácuo.

[395] A descrição do processo foi da seguinte forma: O vaso foi carregado com o intermediário **9** (1,0 em p/p) e DCM (7,0 volumes) a 25 ± 5 °C sob atmosfera de nitrogênio, e a massa foi agitada por 15 minutos. A massa de reação foi resfriada até 15 ± 5 °C. Ácido trifluoroacético (7,49 em p/p) foi lentamente adicionado a 15 ± 5 °C à massa de reação e agitado por 10 a 15 minutos a 15 ± 5 °C. A temperatura da massa foi elevada para 35 ± 5 °C e agitada por 2 horas a 35 ± 5 °C. A massa de reação foi concentrada para remover DCM e ácido trifluoroacético abaixo de 55 °C. O vaso foi carregado com DCM (10,0 volumes) e agitado para obter uma solução transparente. A massa acima foi carregada a uma solução de NaHCO_3 (água purificada 15,0 em p/p, NaHCO_3 1,5 em p/p) a 20 ± 5 °C. A massa foi agitada por 15 minutos a 25 ± 5 °C. O pH da massa foi verificado, e mais solução de NaHCO_3 foi adicionada se necessário (Critérios de aceitação: pH 7 a 8). A solução de NaHCO_3 foi lentamente adicionada (água purificada 10,0 em p/p, NaHCO_3 1,0 em p/p) e

agitada por 40 min ou até o teor de impureza a RRT 0,86 ter sido alcançado. À massa acima, foi adicionado HCl (0,8 a 2,0 em p/p) a 25 ± 5 °C para ajustar o pH a 2 a 3. O pH da massa foi verificado. A massa de reação foi agitada por 15 minutos. A massa foi centrifugada, e a torta foi lavada com água purificada (5,0 volumes). A massa foi seca por centrifugação por 3 a 4 horas. Se a amostra não satisfizesse os critérios de aceitação, a torta úmida era carregada a MTBE (15,0 volumes) e agitada a 25 ± 5 °C por 20 a 30 minutos. A massa foi centrifugada, e a torta foi lavada com MTBE (3,0 volumes). O material foi seco a 25 ± 5 °C por 2 horas e, então, a 55 ± 5 °C por 8 horas em uma secadora de bandeja a vácuo.

[396] A Tabela 33 contém as quantidades de reagentes e o rendimento do produto para a campanha de quatro bateladas mais recente.

TABELA 33. ESCALA E RENDIMENTOS DE QUATRO BATELADAS DO INTERMEDIÁRIO 10

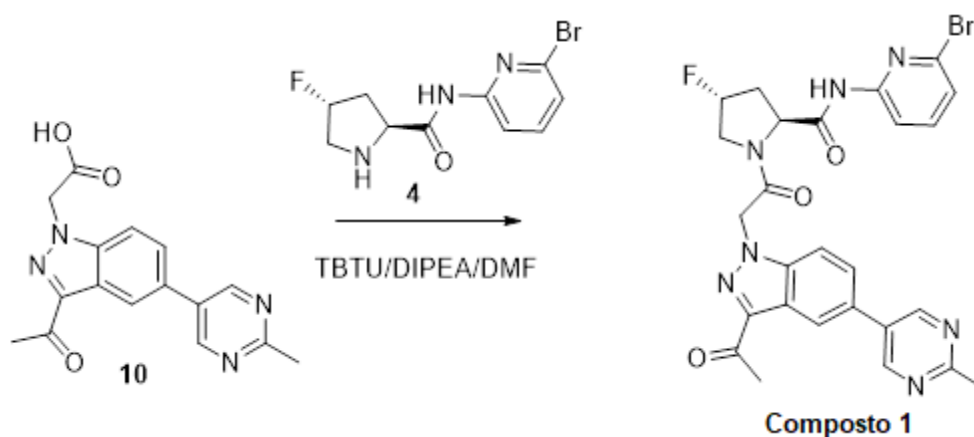
Nº de batelada do Intermediário 10	Intermediário 9	TEA	HPLC	Rendimento	% de Rendimento
Lote 1	48,7 kg	364,76 kg	98,41 %	41,05 kg	99,54%
Lote 2	46,0 kg	344,54 kg	98,5 %	40,56 kg	104,11%
Lote 3	25,8 kg	193,24 kg	97,89 %	21,8 kg	99,77%
Lote 4	50,0 kg	374,5 kg	98,2 %	42,4 kg	100,14%

EXEMPLO 18. DESCRIÇÃO DO PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DO COMPOSTO 1, COMPOSTO 2 E COMPOSTO 3

[397] No Esquema 5 abaixo, o intermediário **4** foi acoplado ao intermediário **10** na presença de TBTU/DIPEA em DMF para gerar a substância de fármaco do **Composto 1**. A reação de acoplamento foi monitorada por HPLC quanto ao consumo do intermediário **10**. Após extração em acetato de etila, a solução foi tratada com gel de sílica, carvão e, se necessário, carbonato de potássio aquoso e

resina SiliaMetS® Thiol até que níveis aceitáveis de flúor e Pd fossem alcançados. O acetato de etila foi removido por destilação e substituído por IPA para produzir o **Composto 1** cristalino. Adicionou-se heptano para ajudar no isolamento do produto. Após o isolamento por filtração, a torta úmida foi lavada com uma mistura de IPA e heptano e, então, seca a vácuo em uma VTD.

ESQUEMA 5. SÍNTESE EM LARGA ESCALA DO COMPOSTO 1



[398] A descrição do processo é da seguinte forma: um reator foi carregado com o intermediário **10** (1,0 em p/p) e DMF (7,0 volumes) a 25 ± 5 °C sob atmosfera de nitrogênio. O reator foi então carregado com o intermediário **4** (0,922 em p/p), agitado por 10 minutos, e a massa resultante foi resfriada até 10 ± 5 °C. O reator foi, em seguida, carregado com TBTU (1,35 em p/p), e N,N-di-isopropiletilamina (LR) (2,06 em p/p) foi lentamente à massa de reação a 10 ± 5 °C e agitada por 20 minutos. A temperatura foi elevada até 25 ± 5 °C e agitada por 6 horas. O reator foi carregado com acetato de etila (35 volumes) e agitado por 15 minutos. Água purificada (25 volumes) foi adicionada lentamente e agitada por 15 minutos. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (15 em p/p). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água purificada (20,0 volumes x 2 vezes).

[399] O solvente de uma pequena amostra (100 ml) foi evaporado, e a amostra foi submetida a QC para pico de ^{19}F por RMN de ^{19}F (critérios de aceitação: pico de flúor a -145 a -150 ppm ausente por RMN de ^{19}F). O pH da camada aquosa foi verificado (critérios de aceitação: pH 7 a 8), e a camada aquosa foi lavada continuamente se a amostra não satisfizesse os critérios de aceitação. A camada orgânica foi carregada com sulfato de sódio (0,25 em p/p) e gel de sílica (60 a

120)(0,5 em p/p), e a massa resultante foi agitada por 30 minutos a 25 ± 5 °C. (Em algumas bateladas, a pasta fluida com gel de sílica foi omitida). A massa de reação foi passada através de uma coluna de cromatografia de vidro com gel de sílica (40 kg em relação a 20 kg do intermediário **10** usado), e a coluna foi lavada com EtOAc. As frações contendo API foram carregadas com carvão ativado (0,05 em p/p), e a temperatura da massa foi elevada até 35 ± 5 °C por 60 a 70 minutos. A massa foi então resfriada até 25 ± 5 °C e filtrada através de celite. A torta foi lavada com acetato de etila (2,0 em p/p).

[400] Se o teor de Pd não tiver sido apropriado, o filtrado foi carregado com SiliaMetS® Thiol (0,25 em p/p) e gel de sílica(60-120)(0,25 em p/p) e agitado por 8 horas ou até o teor de Pd ter sido alcançado.

[401] A mistura foi então filtrada e lavada com acetato de etila (2,0 em p/p). O filtrado/solução foi passado através de um filtro de cartucho de 5,0 µ seguido por cartucho de 0,2 µ. A linha foi enxaguada com acetato de etila (1,0 em p/p), e o filtrado foi concentrado abaixo de 45 °C até que nenhum destilado fosse observado. O filtrado foi coevaporado com IPA (2,5 em p/p) abaixo de 55 °C até nenhum destilado ter sido observado. IPA (7 volumes) foi carregado ao vaso através de um filtro de cartucho de 5,0 µ seguido por cartucho de 0,2 µ, e a temperatura de massa era elevada até 60 ± 5 °C e agitada por 6 horas (API cristaliza nessa etapa). n-Heptano (3 volumes) foi lentamente adicionado ao vaso através de um filtro de cartucho de 5,0 µ seguido por cartucho de 0,2 µ a 60 ± 5 °C e agitado por 2 horas. A temperatura da massa foi resfriada até 25 ± 5 °C e agitada por 2 a 3 horas. A massa foi centrifugada, e a torta foi lavada com mistura de IPA (2,35 volumes) e n-heptano (2,5 volumes) filtrada por cartucho (filtro de cartucho de 5,0 µ seguido por cartucho de 0,2 µ).

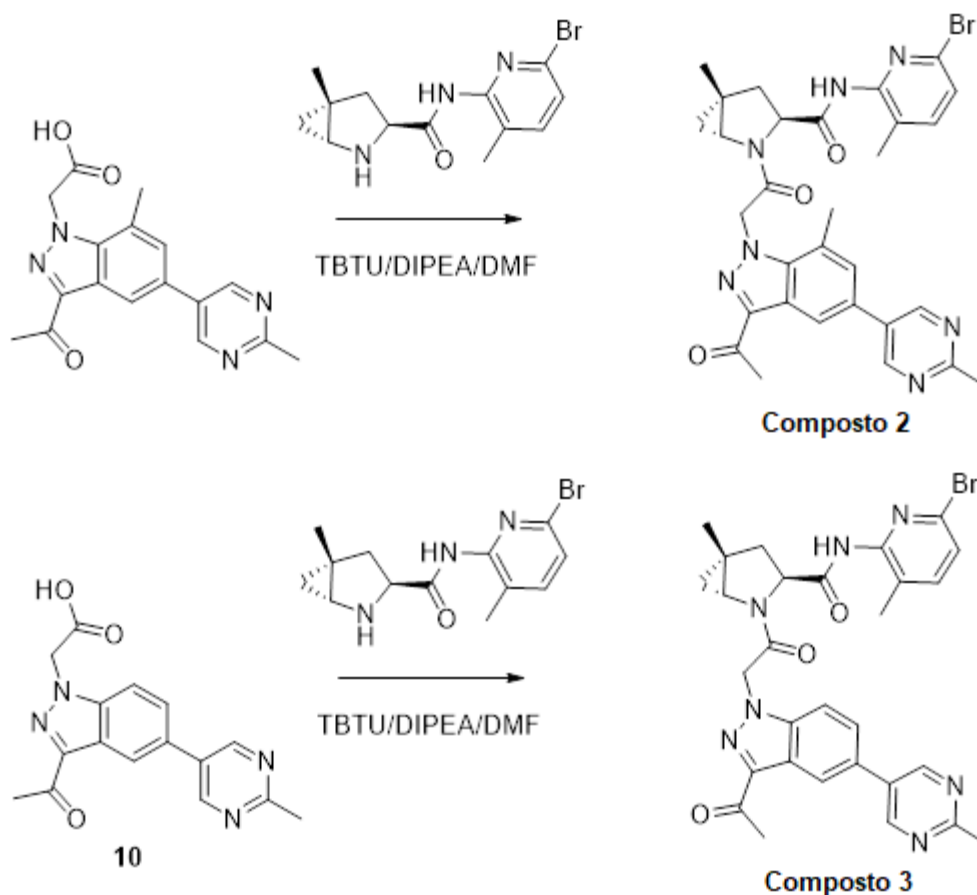
[402] Se o material não passasse nos critérios de aceitação, o material era dissolvido em DCM, evaporado, e o vaso era novamente carregado com IPA através de um filtro de cartucho de 5,0 µ seguido por cartucho de 0,2 µ, a temperatura de massa era elevada até 60 ± 5 °C e agitada por 6 horas. n-Heptano (3 volumes) foi lentamente adicionado ao vaso através de um filtro de cartucho de 5,0 µ seguido por cartucho de 0,2 µ a 60 ± 5 °C e agitado por 2 horas. A temperatura da massa foi resfriada até 25 ± 5 °C e agitada por 2 a 3 horas. A massa foi

centrifugada, e a torta foi lavada com mistura de IPA (2,35 volumes) e n-heptano (2,5 volumes) filtrada por cartucho (filtro de cartucho de 5,0 μ seguido por cartucho de 0,2 μ).

[403] O material foi seco a 25 ± 5 °C por 2 horas e, então, a 55 ± 5 °C por 16 horas em uma secadora de bandeja a vácuo. A secadora de bandejas foi resfriada a 25 ± 5 °C, o material foi moído e peneirado com o uso de uma malha nº 10.

[404] A Tabela 34 contém exemplos de quantidades de reagentes e rendimento do produto para as três bateladas mais recentes.

[405] O processo descrito acima pode ser aplicado ao Composto **2** e ao Composto **3** substituindo-se os intermediários 10 e 4 pelo grupo heteroarila apropriadamente substituído e pirrolidina, respectivamente.



[406] Uma vez formado, o Composto **3** pode ser preparado como forma mórfica A, B ou M com o uso dos métodos descritos acima. Essa forma mórfica pode, então, ser dissolvida em acetona, DCM ou etanol ou uma mistura dos mesmos para uso em dispersões secas por aspersão. O material resultante da dispersão seca por aspersão será amorfo, mas de maior pureza do que o Composto

3 originalmente sintetizado. Esse procedimento vantajoso pode ser conduzido com qualquer solvente volátil ou mistura de solventes voláteis que atinja o efeito desejado. Por exemplo, o Composto **3** pode ser dissolvido em uma mistura 90:10, 80:20 ou 50:50 de acetona e DCM. Em outra modalidade, o Composto **3** é dissolvido em uma mistura 90:10, 80:20 ou 50:50 de acetona e etanol. Em outra modalidade, o Composto **3** é dissolvido em uma mistura 90:10, 80:20 ou 50:50 de DCM e etanol.

TABELA 34. ESCALA E RENDIMENTOS DE TRÊS BATELADAS DO COMPOSTO 1

Nº de batelada do Composto 1	Interme diário 10	Interme diário 4	TBTU	DIPEA	HPLC	Rendim ento	% de Rendi mento
Lote 1	40,5 kg	37,34 kg	54,68 kg	83,43 kg	99,32%	55,69 kg	73,51%
Lote 2	40,0 kg	36,88 kg	54,0 kg	82,4 kg	99,48%	52,25 kg	69,83%
Lote 3	42,0 kg	38,72 kg	56,7 kg	86,52 kg	99,54%	60,01 kg	76,39%

[407] Em uma modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina ao fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** ao intermediário **10**) é uma di-imida, por exemplo: diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), di-isopropilcarbodi-imida (DIC), N-ciclo-hexila, N'-isopropilcarbodi-imida (CIC), N-terc-butila, N'-etilcarbodi-imida (BMC), N-terc-butila, N'-etilcarbodi-imida (BEC), N,N'-diciclopentilcarbodi-imida (CPC), bis[[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolil)]metil]carbodi-imida (BDDC), N-etila, N-fenilcarbodi-imida (PEC), N-fenila, N-isopropilcarbodi-imida (PIC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida * Hcl ou N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida.

[408] Em uma modalidade, a di-imida é usada em conjunto com um aditivo, por exemplo: 1-Hidroxibenzotriazol (HOBt), HCl de resina de 1-Hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometila (HCl de resina de HOBt-6-sulfonamidometila), 1-hidroxi-6-nitrobenzotriazol (6-nitro-HOBt), 6-trifluorometil-1-hidroxi benzotriazol (6-CF₃-

HOBt), 6-cloro-1-hidroxi benzotriazol (6-Cl-HOBt), Hidroxi-3,4-di-hidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HOOBt), N-Hidroxissuccinimida (HOSu), 1-Hidroxi-7-aza-1H-benzotriazol (HOAt), 4-aza-1-hidroxibenzotriazol (4-HOAt), 5-aza-1-hidroxibenzotriazol (5-HOAt), 6-aza-1-hidroxibenzotriazol (6-HOAt), 3,4-di-hidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HODhbt), 3-hidroxi-4-oxo-3,4-di-hidro-5-azabenzotriazeno (HODhat), 3-hidroxi-4-oxo-3,4-di-hidro-5-azabenzotriazeno (HODhad), N-hidroxi-5-norboreno-endo-2,3-dicarboxi-imida (HONB), 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol, 5-cloro-1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol, 5-acetil-1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol, 1-(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-ona, eti-1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (HOCT), 1-hidroxi-1H-1,2,3,5-tetrazol, 1-hidroxi-2 piridinona (HOPi), N-hidroxi-2-fenilbenzimidazol (HOBi), N-hidroxi-indolin-2-ona (HOI), 6-cloro-N-hidroxi-2-fenilbenzimidazol (6-CL-HOBi), 2-ciano-2-(hidroximino)acetato de etila (Oxima) ou 4-(N,N-Dimetilamino)piridina) (DMAP).

[409] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina com o fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** com intermediário **10**) é um éster ativo, por exemplo: éster p-nitrofenílico ativo, éster 2,4,5-triclorofenílico ativo, éster de pentafluoro ativo, éster de o-ftalimido ativo, éster de N-succinimida ativo, éster de N-hidroxi-5-norboreno-endo-2,3-dicarboximida ativo ou éster de 4-oxo-3,4-di-hidrobenzotriazinila ativo.

[410] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina ao fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** ao intermediário **10**) é um agente de cloração, por exemplo: cloreto de pivaloíla, cloreto de ftaloíla, cloreto de tionila, cloreto de oxalila, fosgênio, CC, DMCT, TPP, tetrametil-a-cloroenamina ou BTC.

[411] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina ao fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** ao intermediário **10**) é um agente de fluoração, por exemplo: fluoreto cianúrico (CF), tetrafluoroborato de 2-fluoro-1-etil piridínio (FEP), hexacloroantimonato de 2-fluoro-1-etil piridínio (FEPH), TFFH, BTFFH, hexafluoro-fosfato de 2-fluoro-1,3-dimetilimidazolidínio (FIP), HEFFH, DMFH, hexafluorofosfato de 1,2-dietil-3,3-tetrametileno fluoroformamidínio (DEFFH), hexafluorofosfato de 1,2-dimetil-3,3-tetrametileno-fluoroformamidínio (DMFFH) ou PTF.

[412] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina ao fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** ao intermediário **10**) é um reagente de fosfônio, por exemplo: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfônio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfônio (PiBOP), hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfônio (PiBrOP), hexafluorofosfato de 7-aza-benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidinofosfônio (PiAOP), hexafluorofosfato de etil ciano(hidroxi-imino)acetato-O2)-tri-(1-pirrolidinil)-fosfônio (PiOxim), 3-(Dietoxi-fosforiloxi)-1,2,3-benzo[d]triazin-4(3H)-ona (DEPBT), BrOP, PiClOP, PiBroP, ClOP, AOP, hexafluorofosfato de [(7-azabenzotriazol-1-il)oxi]tris(pirrolidino)fosfônio (PiAOP), PiNOP, hexafluorofosfato de [[6-(trifluorometil)benzotriazol-1-il]oxi]-tris(pirrolidino) fosfônio (PiFOP), hexafluorofosfato de [4-nitro-6-(trifluorometil)benzotriazol-1-il]-oxi]tris(pirrolidino) fosfônio (PiFNBOP), hexafluorofosfato de (6-cloro-benzotriazol-1-iloxi)tris(pirrolidino) fosfônio (PiClOK), hexafluorofosfato de (pentafluorofeniloxi)tris(pirrolidino) fosfônio (PiPOP), hexafluorofosfato de (piridil-2-tio)tris(pirrolidino) fosfônio (PiTOP), hexafluorofosfato de (pentafluorofeniloxi)tris(pirrolidino) fosfônio (PiDOP) ou hexafluorofosfato de [(3,4-di-hidro-4-oxo-5-azabenzotriazin-3-il)]tris(pirrolidino) fosfônio (PiDAOP).

[413] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina ao fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** ao intermediário **10**) é um reagente de amínio ou urânio-imônio, por exemplo: tetrafluoroborato/hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamínio (TBTU/HBTU), hexafluorofosfato de (2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamínio (HCTU), N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(5-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-dimetilamino-morfolino]-urônio (HDMC), tetrafluoroborato/hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamínio (TATU/HATU), hexafluorofosfato de 1-[1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoamino-oxi)-dimetilamino-morfolino]-urônio (COMU), tetrafluoroborato de 2-(1-oxi-piridin-2-il)-1,1,3,3-tetrametilisotiourônio (TOTT), hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidínio (TFFH), TDTU, HDTU, TDATU, HDATU, TPTU, HPTU, TSTU, HSTU, TPFTU, HPFTU, N-CF₃-TBTU, N-CF₃-HBTU, N-HATU, N-TATU, N-HATTU, HOTT, TOTU, HOTU, HTODC, HTODcC, HTOPC, TNTU, TPhTU BTCFH,

HBPpyU, HAPpyU, HDPpyU, HPyOPfp, HPySPfp, HAPpyTU, HPyONP, HPyOTCp, HBPIPpU, HAPIpU, TOPPIPpU, CIP, HBMDU, HAMDU, CPP, HBMTU, HAMTU, HBPTU, HAPTU, HBM₂PyU, HAM₂PyU, HBM₂PipU, HAM₂PipU, HBE₂PyU, HAE₂PyU, HBE₂PipU, HAE₂PipU, HBT₂U, HAT₂U, DMCH, HDMB, HDMA, HDMC, 4-HDMA, 6-HDMFB, HDMPfp, HDMP, HDTMA, HDTMB, HDMODC, HDMODcC, HDMOPC, HDmPyODC, HMPyODC, HDmPyODEc, HDmPyOC, HMPyOC, BOMI, BDMP, AOMP, BPMP, FOMP, SOMP ou DOMP.

[414] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina ao fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** ao intermediário **10**) é um reagente organofosforado, por exemplo: DECP, DEPB, DEPC, DPPA, MPTA, MPTO, fosfato de 2-5-dioxopirrolidin-1-il difenila, NDPP, FNDPP, Cpt-Cl, BMP-Cl, DEBP, BDP, bis(2-nitrofenil)fenilfosfonato, fosfinato de (5-nitro-piridil)difenila, DPOOP, BIODPP, ADP, BDOP, ADOP, BDTP, ADTP, DPPCl, FDPP, DEBPO, DOBPO, DOPBT, DEBPT, BOP-Cl, T3P, DEPAT, DPPAT, 4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-ilfosfonato de difenila, DOEPBI, DOPPBI, DPPBI, tris(4-nitrofenil)fosfonato, etil-bis(2-nitrofenil)fosfonato, fosfato de tripirimidin-2-ila, CDPOP, CDPP, fenilfosfonato de dipirimidin-2-ila, fenilfosfonato de bis(4-nitrofenila), bis(4-cianofenil)fenilfosfonato, fenilfosfonato de 4-nitrofenil fenila, fenilfosfonato de 3-nitrofenil fenila, metil(fenil)fosfinato de 4-nitrofenila, metoximetil(fenil)fosfinato de 4-nitrofenila, 4-nitrofenil-dimetilfosfinato, dietilfosfinato de 4-nitrofenila, FDMP, PiDPP ou TFMS-DEP.

[415] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina ao fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** ao intermediário **10**) é um reagente organofosforado, por exemplo: 1-((naftalen-2-ilsulfonil)metil)-1H-benzo-[d][1,2,3]triazol (NBs), 3-((naftalen-2-ilsulfonil)metil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-b]piridina (NAs), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il 4-nitrobenzeno-sulfonato (4-Nbs), 4-nitro-benzenossulfonato de 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ila (4-NAs), 4-metilbenzeno-sulfonato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ila (TBs), 4-metil-benzenossulfonato de 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ila (TAs), 2-nitrobenzeno-sulfonato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ila (2-NBs), 2-nitrobenzenossulfonato de 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ila (2-NAs), DNBs, DNAs, HCSP, HCSCP, PFNB, SMDOP, SPDOP e MSOxm.

[416] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina ao fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** ao intermediário **10**) é um reagente de triazina, por exemplo: DMCT, DMTMM, tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolínio (TBCR₁), tetrafluoroborato de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1-metil-piperidínio (TBCR₂), tetrafluoroborato de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)quinuclidínio (TBCR₃) ou TBCR₄.

[417] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina ao fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** ao intermediário **10**) é um reagente de piridínio, por exemplo: PS-EDC, PS-DCC, PS-TBTU, PS-DCT, PS-HOBt, PS-SO₂HOBt, PS-HOSu, PS-IIDQ ou PS-EEDQ.

[418] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida usado para conectar a pirrolidina com o fragmento de indazol (por exemplo, intermediário **4** com intermediário **10**) é um reagente suportado por polímero, por exemplo: reagente de mukaiyama, tetra-fluoroborato de 2-bromo-3-etil-4-metil tiazol (BEMT), tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etil piridínio (BEP), FEP, hexacloroanti-monato de 2-bromo-1-etil piridínio (BEPH) ou hexacloroantimonato de 2-fluoro-1-etil piridínio (FEPH).

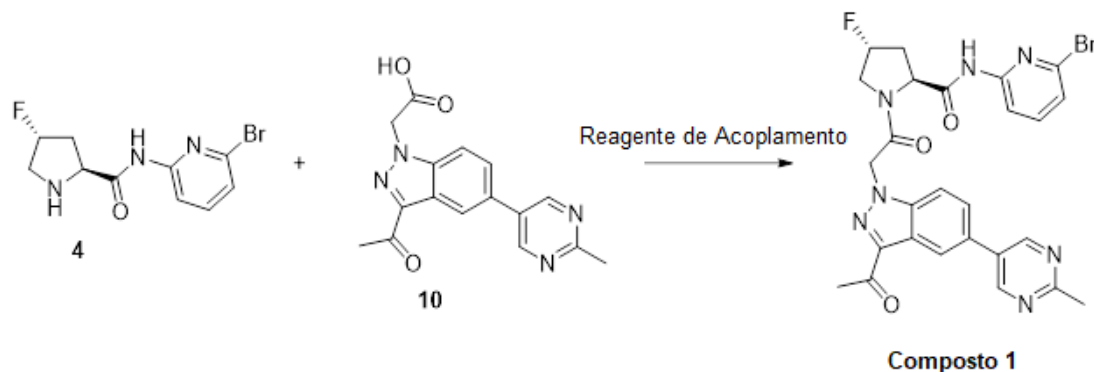
[419] Em outra modalidade, o reagente de acoplamento de amida é selecionado dentre: N-Etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-di-hidroquinolina (EEDQ), Anidrido de ácido 2-propanofosfônico (T3P), sais de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)- 4-metilmorfolínio (DMTMM), bis-Triclorometilcarbonato ou “Trifosgênio (BTC) ou 1,1'-Carbonildi-imidazol (CDI).

[420] Os métodos para usar e preparar esses reagentes são bem conhecidos na técnica, por exemplo, *Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup por El-Faham*, et. al., Chem. Rev. 2011, 111, 6.557 a 6.602 fornece diversos esquemas experimentais. Esse artigo está incorporado a título de referência.

[421] Os reagentes acima podem ser usados para a síntese do Composto **1**, Composto **2** ou Composto **3**.

[422] Os exemplos não limitantes dessas substituições de reagentes de acoplamento são mostrados abaixo para a etapa final na síntese do Composto **1**.

ESQUEMA 6. SÍNTESE DO COMPOSTO 1 COM REAGENTES DE ACOPLAMENTO ALTERNATIVOS



T3P

[423] O Intermediário **10** (10,8 g, 34,7 mmol) e o Intermediário **4** (10,0 g, 34,7 mmol) foram dissolvidos em DMF (70 ml). DIPEA (5 equivalentes) foi adicionado a 10±5 °C e agitado por 5 min a 10±5 °C. T3P (50% em DMF, 1,3 equivalente) foi adicionado lentamente mantendo-se a temperatura a 5 a 10 °C e agitada por 2 horas a 25±5 °C. A purificação por cromatografia em gel de sílica rendeu 18,5 g do Composto **1** (92 %).

TBTU

[424] O Intermediário **10** (10,8 g, 34,7 mmol) e o Intermediário **4** (10,0 g, 34,7 mmol) foram dissolvidos em DMF (70 ml). DIPEA (5 equivalentes) foi adicionado a 10±5 °C e agitado por 5 min a 10±5 °C. TBTU (1,3 equivalente) foi adicionado lentamente mantendo-se a temperatura a 5 a 10 °C e agitada por 2 horas a 25±5 °C. A purificação por cromatografia em gel de sílica rendeu 17,9 g do Composto **1** (89 %).

HATU

[425] O Intermediário **10** (10,8 g, 34,7 mmol) e o Intermediário **4** (10,0 g, 34,7 mmol) foram dissolvidos em DMF (70 ml). DIPEA (5 equivalentes) foi adicionado a 10±5 °C e agitado por 5 min a 10±5 °C. HATU (1,3 equivalente) foi adicionado lentamente mantendo-se a temperatura a 5 a 10 °C e agitada por 2 horas a 25±5 °C. A purificação por cromatografia em gel de sílica rendeu 18,3 g do Composto **1** (91 %).

MsCl

[426] O Intermediário **10** (10,8 g, 34,7 mmol) e o Intermediário **4** (10,0 g,

34,7 mmol) foram dissolvidos em DCM (200 ml). Imidazol (5 equivalentes) foi adicionado a 10 ± 5 °C e agitado por 5 min a 10 ± 5 °C. MsCl (1,3 equivalente) foi adicionado lentamente mantendo-se a temperatura a 5 a 10 °C e agitada por 2 horas a 25 ± 5 °C. A purificação por cromatografia em gel de sílica rendeu 15,7 g do Composto **1** (78 %).

HOBt, EDC

[427] O Intermediário **10** (10,8 g, 34,7 mmol) e o Intermediário **4** (10,0 g, 34,7 mmol) foram dissolvidos em DMF (70 ml). DIPEA (5 equivalentes) foi adicionado a 10 ± 5 °C e agitado por 5 min a 10 ± 5 °C. HOBt (1,3 equivalente) e EDC (1,3 equivalente) foram adicionados lentamente mantendo-se a temperatura a 5 a 10 °C e agitada por 2 horas a 25 ± 5 °C. A purificação por cromatografia em gel de sílica rendeu 15,1 g do Composto **1** (75 %).

EEDQ

[428] O Intermediário **10** (10,8 g, 34,7 mmol) e o Intermediário **4** (10,0 g, 34,7 mmol) foram dissolvidos em tolueno (80 ml). EEDQ (1,2 equivalente) foi adicionado a 10 ± 5 °C e agitado por 16 horas mantendo-se a temperatura a 60 a 65 °C. A purificação por cromatografia em gel de sílica rendeu 17,1 g do Composto **1** (85 %).

IBCF

[429] O intermediário **10** (10,8 g, 34,7 mmol) e TEA (6 equivalentes) foram dissolvidos em THF (250 ml), e IBCF (Cloroformato de isobutila, 1,3 equivalente) foi adicionado a -25 ± 5 °C e agitado por 1 hora a -25 ± 5 °C. O Intermediário **4** (10,0 g, 34,7 mmol) foi adicionado a -25 ± 5 °C, seguido por TEA a -25 ± 5 °C. A reação foi agitada por 3 a 4 horas a 25 ± 5 °C. A purificação por cromatografia em gel de sílica rendeu 5,44 g do Composto **1** (27 %).

OXIMA DE CIANOGLIOXILATO DE ETILA

[430] O Intermediário **10** (10,8 g, 34,7 mmol) e o Intermediário **4** (10,0 g, 34,7 mmol) foram dissolvidos em DMF (70 ml), e oxima de cianogloxilato de etila (1,3 equivalente) e EDC.HCl (1,3 equivalente) foram adicionados a 25 ± 5 °C. A reação foi agitada a 25 ± 5 °C por 12 horas. A purificação por cromatografia em gel de sílica rendeu 14,7 g do Composto **1** (73 %).

CLORETO CIANÚRICO

[431] O intermediário **10** (10,8 g, 34,7 mmol) e cloreto cianúrico (1,3 equivalente) foram dissolvidos em DCM (100 ml), e TEA (25 equivalentes) foi adicionado a 15±5 °C e agitado por 3 horas a 25±5 °C. O intermediário **4** foi adicionado e agitado por 3 horas a 25±5 °C. A purificação por cromatografia em gel de sílica rendeu 8,1 g do Composto **1** (40 %).

EXEMPLO 19: EXEMPLO REPRESENTATIVO DE USO DA FORMA A MÓRFICA NA DISPERSÃO SECA POR ASPERSÃO

[432] A Forma A mórfica do Composto **3** é dissolvida em acetona com agitação. A mistura é agitada até ser dissolvida. A mistura é então seca por aspersão com essa solução de aspersão com o uso de uma secadora por aspersão adequada e coletando o produto seco por aspersão resultante em um recipiente adequado. O produto seco por aspersão é então seco em uma secadora adequada. Um método similar pode ser empregado para a Forma B ou a Forma M, e o solvente pode ser substituído por outros solventes voláteis, tais como DCM ou etanol, ou uma mistura dos mesmos.

EXEMPLO 20. TABELAS DE PICO DE XRPD CORRESPONDENTES ÀS FIGURAS 51 A 55

[433] Os picos identificados da Figura 51 são exibidos na Tabela 35 abaixo.

TABELA 35 PICOS DE XRPD DA FORMA A DO COMPOSTO 3

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
2,62 ± 0,20	33,694 ± 2,572	100
3,61 ± 0,20	24,455 ± 1,354	62
3,81 ± 0,20	23,172 ± 1,216	38
4,05 ± 0,20	21,799 ± 1,076	8
5,26 ± 0,20	16,787 ± 0,638	5
5,79 ± 0,20	15,252 ± 0,526	4
6,01 ± 0,20	14,694 ± 0,489	5
6,65 ± 0,20	13,281 ± 0,399	5
7,69 ± 0,20	11,487 ± 0,298	5

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
7,90 ± 0,20	11,182 ± 0,283	7
8,20 ± 0,20	10,774 ± 0,262	4
8,49 ± 0,20	10,406 ± 0,245	6
9,26 ± 0,20	9,543 ± 0,206	6
9,78 ± 0,20	9,036 ± 0,184	5
10,28 ± 0,20	8,598 ± 0,167	2
10,73 ± 0,20	8,238 ± 0,153	4
11,05 ± 0,20	8,001 ± 0,144	3
11,64 ± 0,20	7,596 ± 0,130	4
12,05 ± 0,20	7,339 ± 0,121	3
12,76 ± 0,20	6,932 ± 0,108	3
13,23 ± 0,20	6,687 ± 0,101	4
13,65 ± 0,20	6,482 ± 0,095	3
14,54 ± 0,20	6,087 ± 0,083	4
15,01 ± 0,20	5,898 ± 0,078	3
15,51 ± 0,20	5,709 ± 0,073	6
15,86 ± 0,20	5,583 ± 0,070	3
16,44 ± 0,20	5,388 ± 0,065	4
17,37 ± 0,20	5,101 ± 0,058	3
18,92 ± 0,20	4,687 ± 0,049	7
19,30 ± 0,20	4,595 ± 0,047	9
19,73 ± 0,20	4,496 ± 0,045	5
20,11 ± 0,20	4,412 ± 0,043	5

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
20,75 ± 0,20	4,277 ± 0,041	6
21,01 ± 0,20	4,225 ± 0,040	6
21,44 ± 0,20	4,141 ± 0,038	7
21,92 ± 0,20	4,052 ± 0,037	9
22,57 ± 0,20	3,936 ± 0,034	5
23,07 ± 0,20	3,852 ± 0,033	5
23,68 ± 0,20	3,754 ± 0,031	5
24,30 ± 0,20	3,660 ± 0,030	5
24,85 ± 0,20	3,580 ± 0,028	4
25,54 ± 0,20	3,485 ± 0,027	6

[434] Os picos identificados da Figura 52 são exibidos na Tabela 36 abaixo.

TABELA 36 PICOS DE XRPD DA FORMA B DO COMPOSTO 3

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
4,52 ± 0,20	19,518 ± 0,862	79
8,27 ± 0,20	10,682 ± 0,258	60
9,30 ± 0,20	9,504 ± 0,204	21
9,61 ± 0,20	9,200 ± 0,191	35
12,04 ± 0,20	7,345 ± 0,122	31
12,61 ± 0,20	7,012 ± 0,111	5
13,65 ± 0,20	6,480 ± 0,094	14
13,97 ± 0,20	6,333 ± 0,090	14
15,66 ± 0,20	5,655 ± 0,072	87
16,10 ± 0,20	5,500 ± 0,068	60

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
16,21 ± 0,20	5,462 ± 0,067	100
16,41 ± 0,20	5,399 ± 0,065	19
17,08 ± 0,20	5,186 ± 0,060	20
17,44 ± 0,20	5,080 ± 0,058	64
17,97 ± 0,20	4,933 ± 0,054	29
18,31 ± 0,20	4,842 ± 0,052	46
18,67 ± 0,20	4,748 ± 0,050	49
19,08 ± 0,20	4,648 ± 0,048	24
19,33 ± 0,20	4,589 ± 0,047	7
19,77 ± 0,20	4,487 ± 0,045	11
20,39 ± 0,20	4,353 ± 0,042	7
20,62 ± 0,20	4,304 ± 0,041	14
21,08 ± 0,20	4,211 ± 0,039	52
21,69 ± 0,20	4,094 ± 0,037	30
21,98 ± 0,20	4,040 ± 0,036	62
22,62 ± 0,20	3,928 ± 0,034	79
22,97 ± 0,20	3,868 ± 0,033	25
23,51 ± 0,20	3,781 ± 0,032	29
23,88 ± 0,20	3,723 ± 0,031	44
24,37 ± 0,20	3,649 ± 0,029	28
25,06 ± 0,20	3,550 ± 0,028	15
25,31 ± 0,20	3,516 ± 0,027	8
25,79 ± 0,20	3,451 ± 0,026	20

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
26,41 ± 0,20	3,372 ± 0,025	20
26,49 ± 0,20	3,362 ± 0,025	21
27,54 ± 0,20	3,236 ± 0,023	40
27,78 ± 0,20	3,209 ± 0,023	12
28,01 ± 0,20	3,183 ± 0,022	30
28,24 ± 0,20	3,158 ± 0,022	28
28,67 ± 0,20	3,111 ± 0,021	16
29,16 ± 0,20	3,060 ± 0,021	13

[435] Os picos identificados da Figura 53 são exibidos na Tabela 37 abaixo.

TABELA 37 PICOS DE XRPD DA FORMA G DO COMPOSTO 3

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
4,05 ± 0,20	21,799 ± 1,076	48
5,07 ± 0,20	17,416 ± 0,687	41
5,35 ± 0,20	16,505 ± 0,617	31
6,47 ± 0,20	13,650 ± 0,422	36
7,29 ± 0,20	12,116 ± 0,332	57
7,52 ± 0,20	11,746 ± 0,312	26
8,03 ± 0,20	11,001 ± 0,274	69
9,00 ± 0,20	9,818 ± 0,218	25
9,65 ± 0,20	9,158 ± 0,189	26
10,20 ± 0,20	8,665 ± 0,169	43
10,72 ± 0,20	8,246 ± 0,153	29
11,33 ± 0,20	7,803 ± 0,137	28
11,50 ± 0,20	7,689 ± 0,133	26

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
12,16 ± 0,20	7,273 ± 0,119	19
12,50 ± 0,20	7,076 ± 0,113	21
13,06 ± 0,20	6,773 ± 0,103	45
14,77 ± 0,20	5,993 ± 0,081	58
15,02 ± 0,20	5,894 ± 0,078	100
15,33 ± 0,20	5,775 ± 0,075	33
16,07 ± 0,20	5,511 ± 0,068	57
16,26 ± 0,20	5,447 ± 0,067	59
16,51 ± 0,20	5,365 ± 0,065	25
17,07 ± 0,20	5,190 ± 0,060	17
18,12 ± 0,20	4,892 ± 0,054	24
18,90 ± 0,20	4,692 ± 0,049	26
19,34 ± 0,20	4,586 ± 0,047	27
19,62 ± 0,20	4,521 ± 0,046	32
20,24 ± 0,20	4,384 ± 0,043	24
21,02 ± 0,20	4,223 ± 0,040	34
21,21 ± 0,20	4,186 ± 0,039	30
21,94 ± 0,20	4,048 ± 0,036	31
22,25 ± 0,20	3,992 ± 0,035	29
22,74 ± 0,20	3,907 ± 0,034	29

[436] Os picos identificados da Figura 54 são exibidos na Tabela 38 abaixo.

TABELA 38 PICOS DE XRPD DA FORMA J DO COMPOSTO 3

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
3,57 ± 0,20	24,762 ± 1,389	6
4,80 ± 0,20	18,407 ± 0,767	88
6,42 ± 0,20	13,759 ± 0,428	79
7,15 ± 0,20	12,345 ± 0,345	75
7,35 ± 0,20	12,011 ± 0,326	41
7,85 ± 0,20	11,260 ± 0,287	30
9,63 ± 0,20	9,178 ± 0,190	12
10,30 ± 0,20	8,583 ± 0,166	13
10,75 ± 0,20	8,223 ± 0,153	5
11,23 ± 0,20	7,870 ± 0,140	4
12,04 ± 0,20	7,347 ± 0,122	12
12,54 ± 0,20	7,052 ± 0,112	22
12,87 ± 0,20	6,870 ± 0,106	7
13,39 ± 0,20	6,610 ± 0,098	100
14,48 ± 0,20	6,112 ± 0,084	33
14,73 ± 0,20	6,007 ± 0,081	18
15,75 ± 0,20	5,621 ± 0,071	8
16,52 ± 0,20	5,361 ± 0,064	11
16,82 ± 0,20	5,267 ± 0,062	7
17,34 ± 0,20	5,109 ± 0,058	9
18,27 ± 0,20	4,851 ± 0,053	17
18,76 ± 0,20	4,726 ± 0,050	18
18,85 ± 0,20	4,703 ± 0,049	16

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
19,44 ± 0,20	4,562 ± 0,046	23
19,63 ± 0,20	4,518 ± 0,046	30
19,92 ± 0,20	4,453 ± 0,044	29
20,25 ± 0,20	4,382 ± 0,043	11
20,72 ± 0,20	4,284 ± 0,041	13
21,04 ± 0,20	4,220 ± 0,040	21
21,41 ± 0,20	4,147 ± 0,038	28
21,87 ± 0,20	4,060 ± 0,037	16
22,25 ± 0,20	3,993 ± 0,035	13
22,59 ± 0,20	3,934 ± 0,034	14
22,94 ± 0,20	3,873 ± 0,033	11
23,33 ± 0,20	3,809 ± 0,032	53
23,80 ± 0,20	3,735 ± 0,031	17
24,26 ± 0,20	3,666 ± 0,030	18
24,65 ± 0,20	3,608 ± 0,029	18
24,87 ± 0,20	3,577 ± 0,028	21
25,17 ± 0,20	3,535 ± 0,028	15
25,76 ± 0,20	3,456 ± 0,026	27
27,08 ± 0,20	3,291 ± 0,024	28
28,02 ± 0,20	3,181 ± 0,022	9
28,36 ± 0,20	3,144 ± 0,022	8
29,27 ± 0,20	3,049 ± 0,020	15
29,69 ± 0,20	3,007 ± 0,020	11

[437] Os picos identificados da Figura 55 são exibidos na Tabela 39 abaixo.

TABELA 38 PICOS DE XRPD DA FORMA M DO COMPOSTO 3

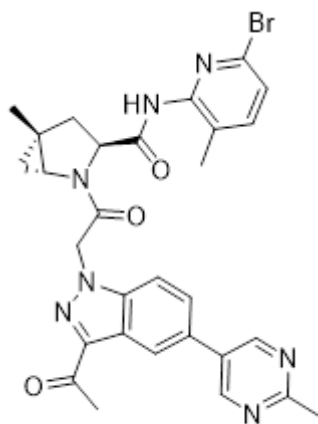
2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
5,16 ± 0,20	17,119 ± 0,663	62
7,19 ± 0,20	12,280 ± 0,341	68
7,45 ± 0,20	11,850 ± 0,318	85
8,28 ± 0,20	10,671 ± 0,257	62
10,36 ± 0,20	8,530 ± 0,164	9
13,15 ± 0,20	6,727 ± 0,102	15
14,44 ± 0,20	6,131 ± 0,084	25
14,95 ± 0,20	5,923 ± 0,079	100
15,39 ± 0,20	5,752 ± 0,074	21
16,27 ± 0,20	5,443 ± 0,066	9
18,34 ± 0,20	4,834 ± 0,052	20
18,50 ± 0,20	4,793 ± 0,051	32
19,14 ± 0,20	4,634 ± 0,048	67
19,80 ± 0,20	4,480 ± 0,045	31
20,21 ± 0,20	4,390 ± 0,043	31
20,86 ± 0,20	4,255 ± 0,040	20
21,19 ± 0,20	4,189 ± 0,039	26
21,74 ± 0,20	4,085 ± 0,037	49
21,91 ± 0,20	4,053 ± 0,037	37
22,81 ± 0,20	3,896 ± 0,034	52
23,79 ± 0,20	3,738 ± 0,031	72
24,12 ± 0,20	3,687 ± 0,030	17

2Teta (°)	Espaçamento d (Å)	Intensidade (%)
24,92 ± 0,20	3,571 ± 0,028	37
26,22 ± 0,20	3,396 ± 0,025	57
26,64 ± 0,20	3,344 ± 0,025	19
27,01 ± 0,20	3,299 ± 0,024	8
27,39 ± 0,20	3,254 ± 0,023	10
27,95 ± 0,20	3,190 ± 0,022	12
28,62 ± 0,20	3,116 ± 0,021	21
28,97 ± 0,20	3,079 ± 0,021	11
29,64 ± 0,20	3,012 ± 0,020	14

[438] Este relatório descritivo foi descrito com referência às modalidades da invenção. No entanto, um indivíduo de habilidade comum na técnica percebe que várias modificações e alterações podem ser realizadas sem se afastar do escopo da invenção conforme apresentado as reivindicações abaixo. De modo correspondente, o relatório descritivo deve ser considerado em um sentido ilustrativo em vez de restritivo, e todas tais modificações são concebidas como incluídas dentro do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina isolada B de composto 3:

**Composto 3**

caracterizada pelo fato de que um padrão de difração de raio-X em pó (PXRD) compreende pelo menos três valores de 2teta selecionados de $16,2 \pm 0,4^\circ$, $15,7 \pm 0,4^\circ$, $4,5 \pm 0,4^\circ$, $22,6 \pm 0,4^\circ$, $17,4 \pm 0,4^\circ$, $22,0 \pm 0,4^\circ$, $8,3 \pm 0,4^\circ$, $16,1 \pm 0,4^\circ$, $21,1 \pm 0,4^\circ$, $18,7 \pm 0,4^\circ$, $18,3 \pm 0,4^\circ$, $23,9 \pm 0,4^\circ$ e $27,5 \pm 0,4^\circ$.

2. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos quatro valores de 2teta selecionados de $16,2 \pm 0,4^\circ$, $15,7 \pm 0,4^\circ$, $4,5 \pm 0,4^\circ$, $22,6 \pm 0,4^\circ$, $17,4 \pm 0,4^\circ$, $22,0 \pm 0,4^\circ$, $8,3 \pm 0,4^\circ$, $16,1 \pm 0,4^\circ$, $21,1 \pm 0,4^\circ$, $18,7 \pm 0,4^\circ$, $18,3 \pm 0,4^\circ$, $23,9 \pm 0,4^\circ$ e $27,5 \pm 0,4^\circ$.

3. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos cinco valores de 2teta selecionados de $16,2 \pm 0,4^\circ$, $15,7 \pm 0,4^\circ$, $4,5 \pm 0,4^\circ$, $22,6 \pm 0,4^\circ$,

17,4 $\pm$ 0,4°, 22,0 $\pm$ 0,4°, 8,3 $\pm$ 0,4°, 16,1 $\pm$ 0,4°, 21,1 $\pm$ 0,4°, 18,7 $\pm$ 0,4°, 18,3 $\pm$ 0,4°, 23,9 $\pm$ 0,4° e 27,5 $\pm$ 0,4°.

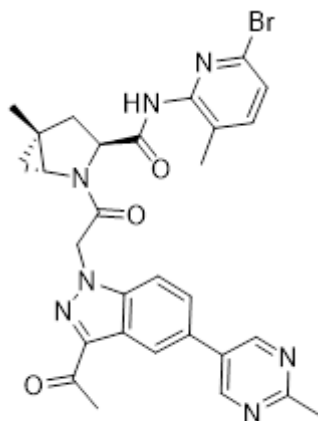
4. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos seis valores de 2teta selecionados de 16,2 $\pm$ 0,4°, 15,7 $\pm$ 0,4°, 4,5 $\pm$ 0,4°, 22,6 $\pm$ 0,4°, 17,4 $\pm$ 0,4°, 22,0 $\pm$ 0,4°, 8,3 $\pm$ 0,4°, 16,1 $\pm$ 0,4°, 21,1 $\pm$ 0,4°, 18,7 $\pm$ 0,4°, 18,3 $\pm$ 0,4°, 23,9 $\pm$ 0,4° e 27,5 $\pm$ 0,4°.

5. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos sete valores de 2teta selecionados de 16,2 $\pm$ 0,4°, 15,7 $\pm$ 0,4°, 4,5 $\pm$ 0,4°, 22,6 $\pm$ 0,4°, 17,4 $\pm$ 0,4°, 22,0 $\pm$ 0,4°, 8,3 $\pm$ 0,4°, 16,1 $\pm$ 0,4°, 21,1 $\pm$ 0,4°, 18,7 $\pm$ 0,4°, 18,3 $\pm$ 0,4°, 23,9 $\pm$ 0,4° e 27,5 $\pm$ 0,4°.

6. Forma cristalina isolada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos o valor de 2teta de 16,2 $\pm$ 0,4°.

7. Forma cristalina isolada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos o valor de 2teta de 15,7 $\pm$ 0,4°.

8. Forma cristalina isolada A de composto 3:

**Composto 3**

caracterizada pelo fato de que um padrão de difração de raio-X em pó (PXRD) compreende pelo menos um valor de 2teta selecionado de $2,6 \pm 0,4^\circ$, $3,6 \pm 0,4^\circ$ e $3,8 \pm 0,4^\circ$.

9. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos dois valores de 2teta selecionados de $2,6 \pm 0,4^\circ$, $3,6 \pm 0,4^\circ$ e $3,8 \pm 0,4^\circ$.

10. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende os valores de 2teta selecionados de $2,6 \pm 0,4^\circ$, $3,6 \pm 0,4^\circ$ e $3,8 \pm 0,4^\circ$.

11. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos seis valores de 2teta selecionados de $9,3 \pm 0,4^\circ$, $11,7 \pm 0,4^\circ$, $9,5 \pm 0,4^\circ$, $7,6 \pm 0,4^\circ$, $6,7 \pm 0,4^\circ$, $6,0 \pm 0,4^\circ$, $5,7 \pm 0,4^\circ$, $5,6 \pm 0,4^\circ$, $5,4 \pm 0,4^\circ$ e $4,2 \pm 0,4^\circ$.

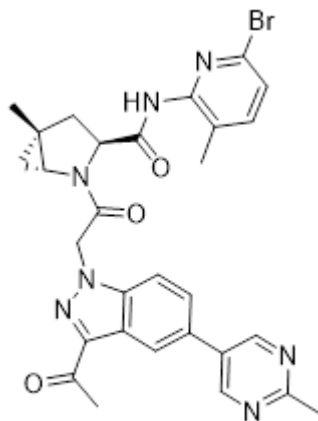
12. Forma cristalina isolada, de acordo com a

reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos sete valores de 2teta selecionados de $9,3\pm0,4^\circ$, $11,7\pm0,4^\circ$, $9,5\pm0,4^\circ$, $7,6\pm0,4^\circ$, $6,7\pm0,4^\circ$, $6,0\pm0,4^\circ$, $5,7\pm0,4^\circ$, $5,6\pm0,4^\circ$, $5,4\pm0,4^\circ$ e $4,2\pm0,4^\circ$.

13. Forma cristalina isolada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos o valor de 2teta de $2,6\pm0,4^\circ$.

14. Forma cristalina isolada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 13, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos o valor de 2teta de $3,6\pm0,4^\circ$.

15. Forma cristalina isolada M de composto 3:



Composto 3

caracterizada pelo fato de que um padrão de difração de raio-X em pó (PXRD) compreende pelo menos três valores de 2teta selecionados de $15,0\pm0,4^\circ$, $7,5\pm0,4^\circ$, $23,8\pm0,4^\circ$, $7,2\pm0,4^\circ$, $19,1\pm0,4^\circ$, $5,2\pm0,4^\circ$, $8,3\pm0,4^\circ$, $26,2\pm0,4^\circ$,

22,8±0,4°, 21,7±0,4° e 24,9±0,4°.

16. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos quatro valores de 2teta selecionados de 15,0±0,4°, 7,5±0,4°, 23,8±0,4°, 7,2±0,4°, 19,1±0,4°, 5,2±0,4°, 8,3±0,4°, 26,2±0,4°, 22,8±0,4°, 21,7±0,4° e 24,9±0,4°.

17. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos cinco valores de 2teta selecionados de 15,0±0,4°, 7,5±0,4°, 23,8±0,4°, 7,2±0,4°, 19,1±0,4°, 5,2±0,4°, 8,3±0,4°, 26,2±0,4°, 22,8±0,4°, 21,7±0,4° e 24,9±0,4°.

18. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos seis valores de 2teta selecionados de 15,0±0,4°, 7,5±0,4°, 23,8±0,4°, 7,2±0,4°, 19,1±0,4°, 5,2±0,4°, 8,3±0,4°, 26,2±0,4°, 22,8±0,4°, 21,7±0,4° e 24,9±0,4°.

19. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos sete valores de 2teta selecionados de 15,0±0,4°, 7,5±0,4°, 23,8±0,4°, 7,2±0,4°, 19,1±0,4°, 5,2±0,4°, 8,3±0,4°, 26,2±0,4°, 22,8±0,4°, 21,7±0,4° e 24,9±0,4°.

20. Forma cristalina isolada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos o valor de 2teta de $15,0 \pm 0,4^\circ$.

21. Forma cristalina isolada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, **caracterizada** pelo fato de que o padrão de PXRD compreende pelo menos o valor de 2teta de $7,5 \pm 0,4^\circ$.

22. Forma cristalina isolada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizada** pelo fato de que os picos estão dentro de $\pm 0,3^\circ$ 2teta.

23. Forma cristalina isolada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizada** pelo fato de que os picos estão dentro de $\pm 0,2^\circ$ 2teta.

24. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende a forma cristalina isolada, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, em um excipiente farmacêuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida.

25. Método para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da forma cristalina isolada ou composição farmacêutica da mesma, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23,

opcionalmente um excipiente farmacêuticamente aceitável para distribuição de dosagem sólida.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo é um ser humano.

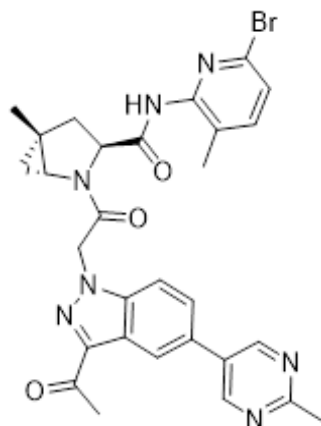
27. Forma cristalina isolada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, opcionalmente em um excipiente farmacêuticamente aceitável **caracterizada** pelo fato de que é destinada à distribuição de dosagem sólida, para uso no tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo.

28. Forma cristalina isolada, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizada** pelo fato de que o indivíduo é um ser humano.

29. Uso da forma cristalina isolada ou composição farmacêutica da mesma, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, opcionalmente em um excipiente farmacêuticamente aceitável **caracterizado** pelo fato de que é destinado à distribuição de dosagem sólida, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por fator complementar D em um indivíduo que necessita do mesmo.

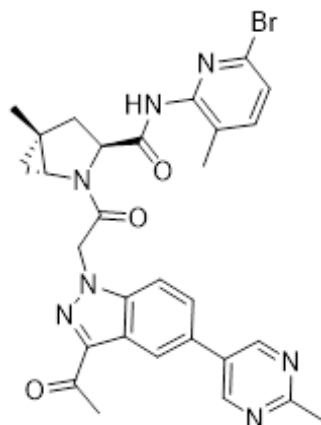
30. Uso, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo é um ser humano.

31. Processo para preparar composto amorfo 3:

**Composto 3**

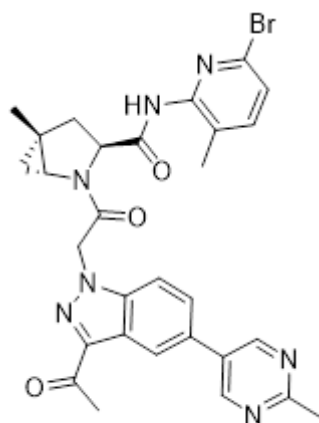
caracterizado pelo fato de que compreende dissolver a forma mórfica A de composto 3 em um solvente e secar por aspersão o mesmo para formar o composto amorfo 3.

32. Processo para preparar composto amorfo 3:

**Composto 3**

caracterizado pelo fato de que compreende a forma mórfica B de composto 3 em um solvente e secar por aspersão o mesmo para formar o composto amorfo 3.

33. Processo para preparar composto amorfo 3:

**Composto 3**

caracterizado pelo fato de que compreende dissolver a forma mórfica M de composto 3 em um solvente e secar por aspersão o mesmo para formar o composto amorfo 3.

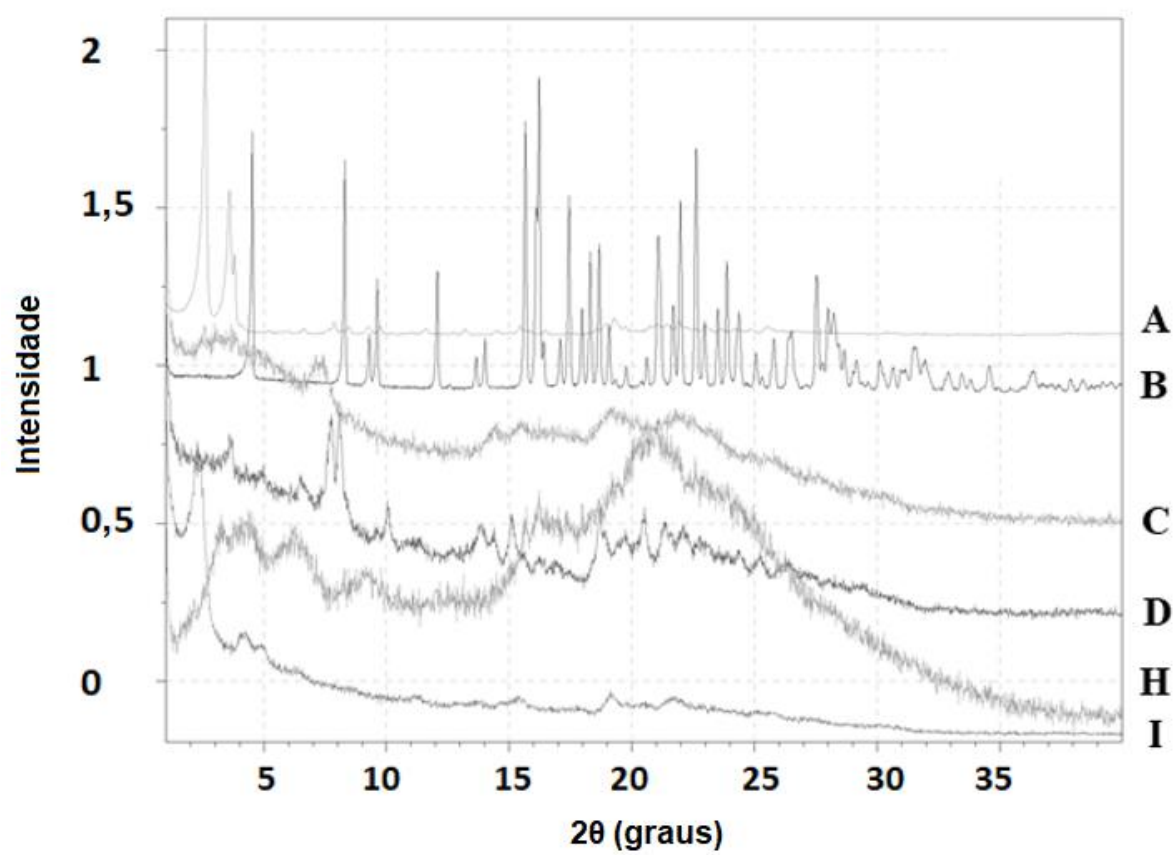


FIG. 1

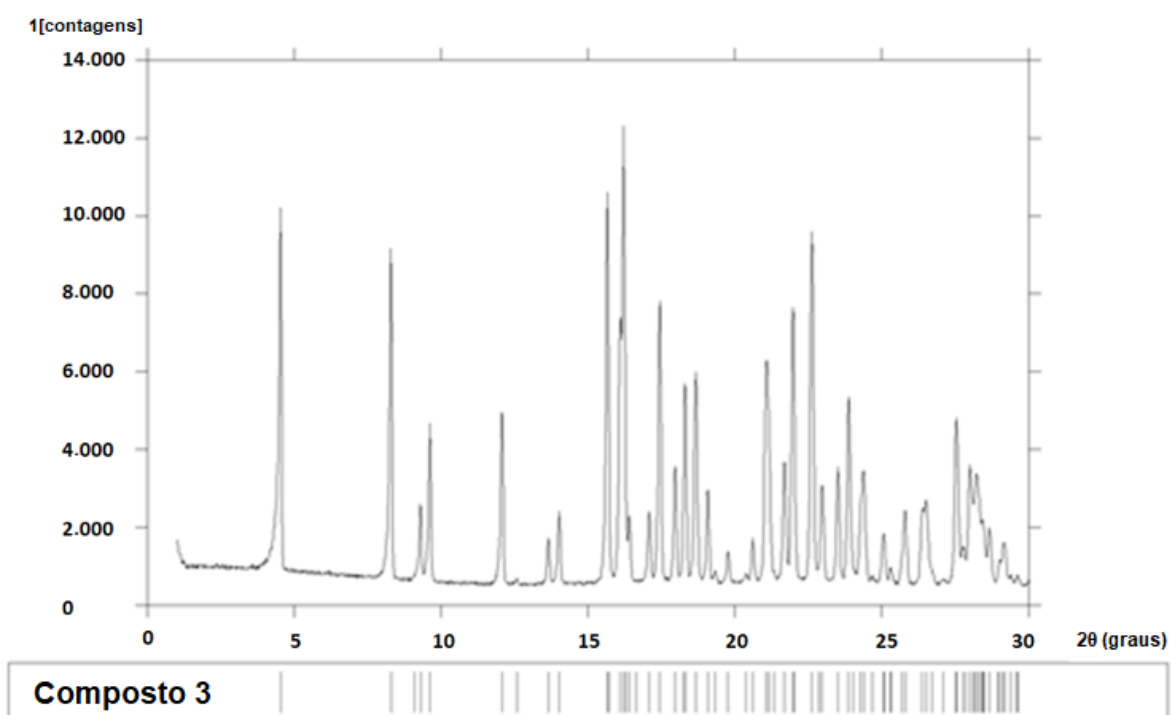


FIG. 2

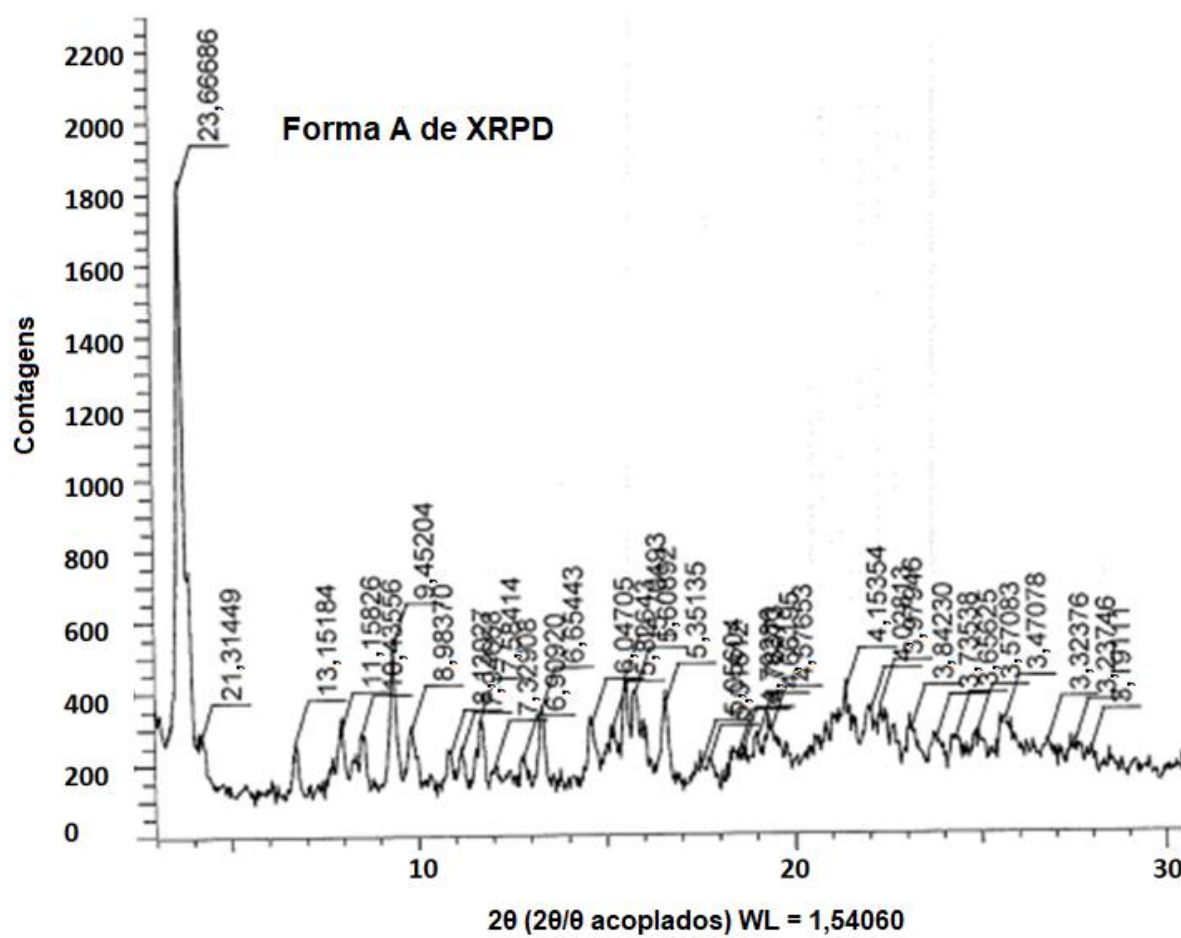


FIG. 3

24	21,375	4,15354	184	392	11,6 %
25	22,049	4,02813	125	336	7,9 %
26	22,322	3,97945	146	357	9,2 %
27	23,130	3,84230	77,6	285	4,9 %
28	23,802	3,73538	51,6	259	3,2 %
29	24,324	3,65625	52,9	265	3,3 %
30	24,916	3,57083	70,8	285	4,5 %
31	25,646	3,47078	97,8	311	6,2 %
32	26,801	3,32376	51,0	253	3,2 %
33	27,529	3,23746	54,0	243	3,4 %
34	27,937	3,19111	35,6	215	2,2 %
35	43,671	2,07101	44,1	162	2,8 %

FIG. 4B

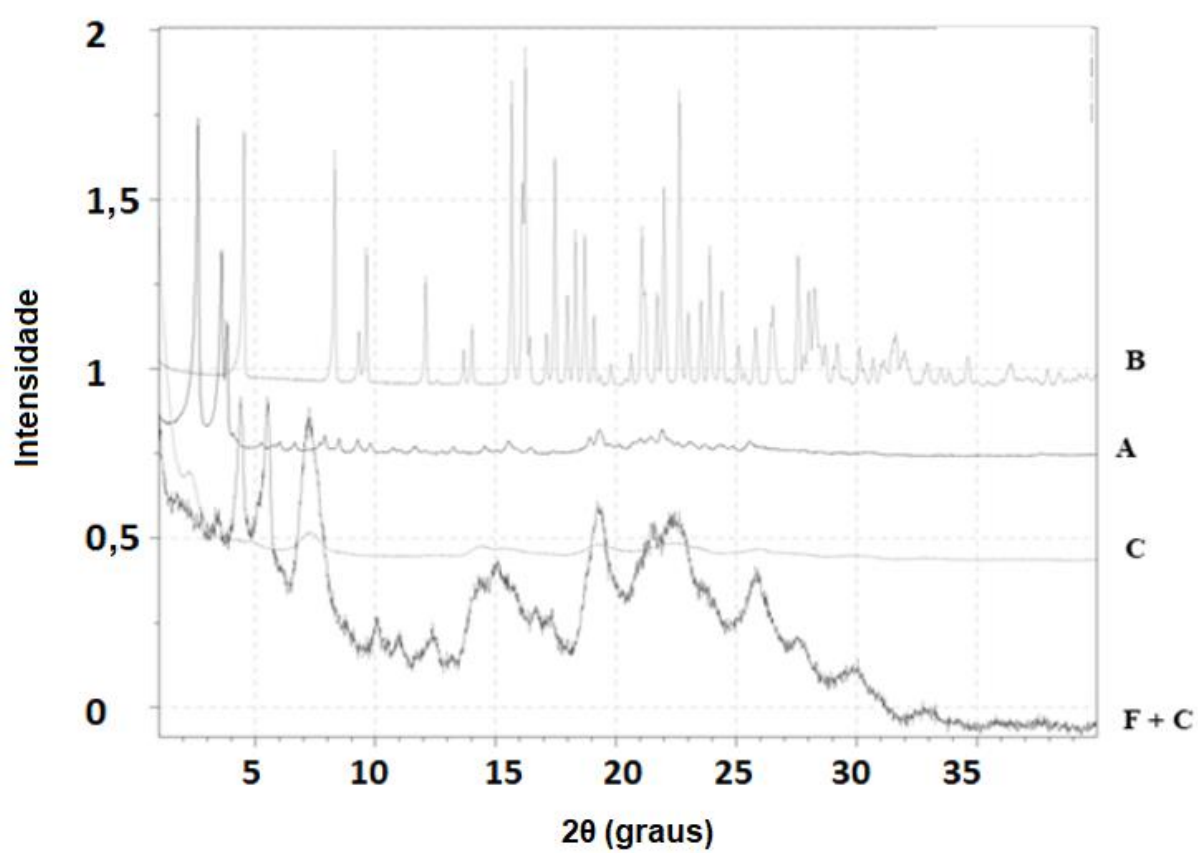


FIG. 5

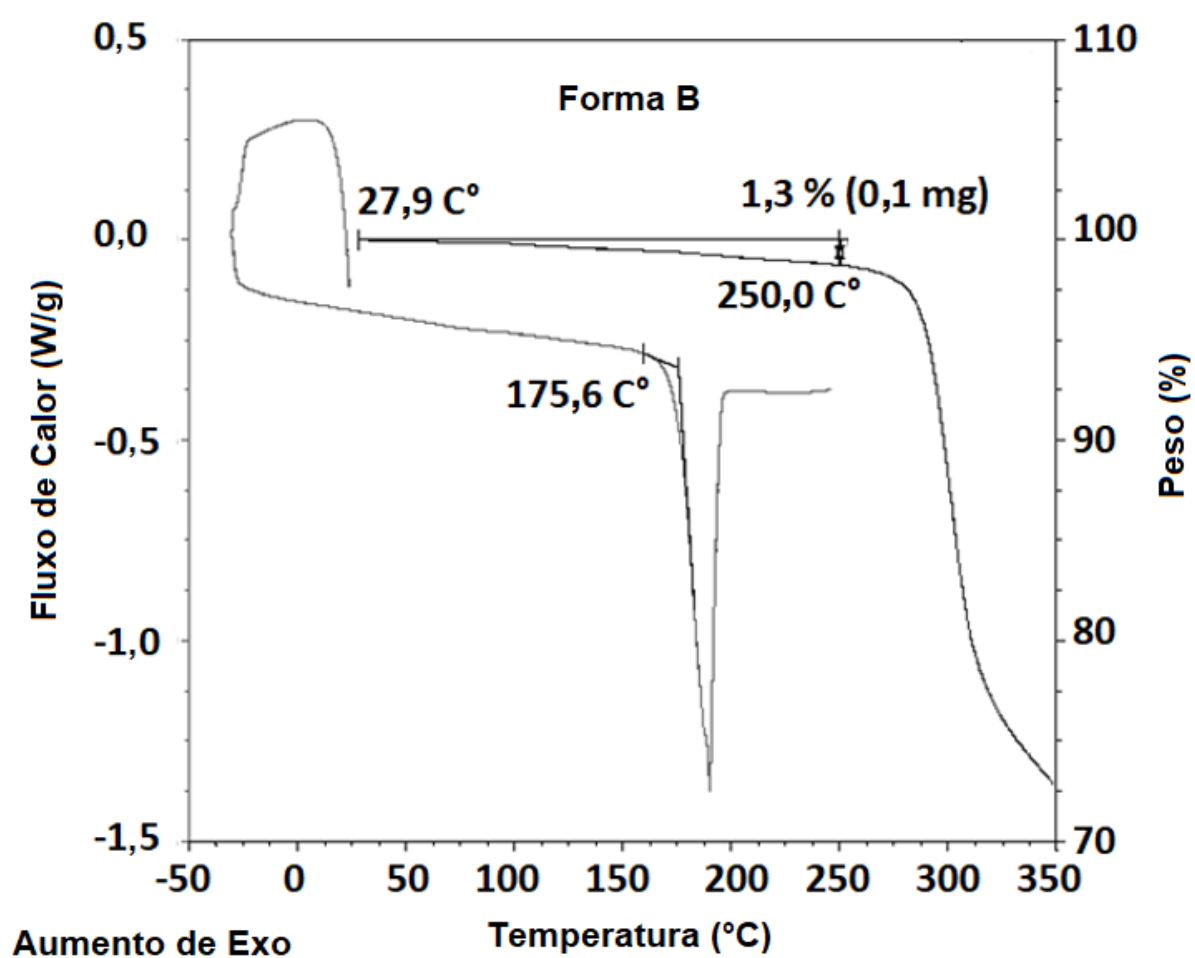


FIG. 6

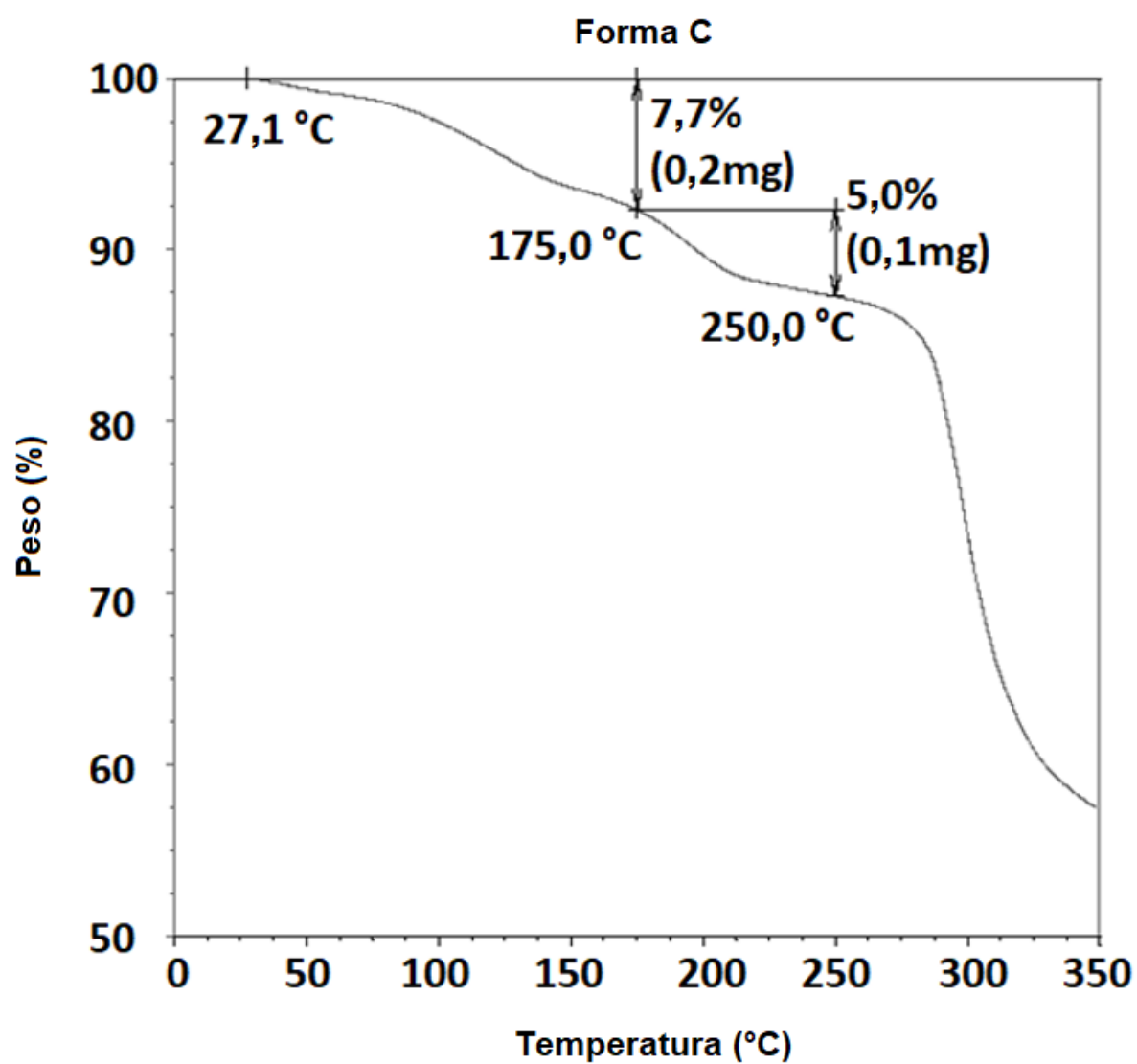


FIG. 7

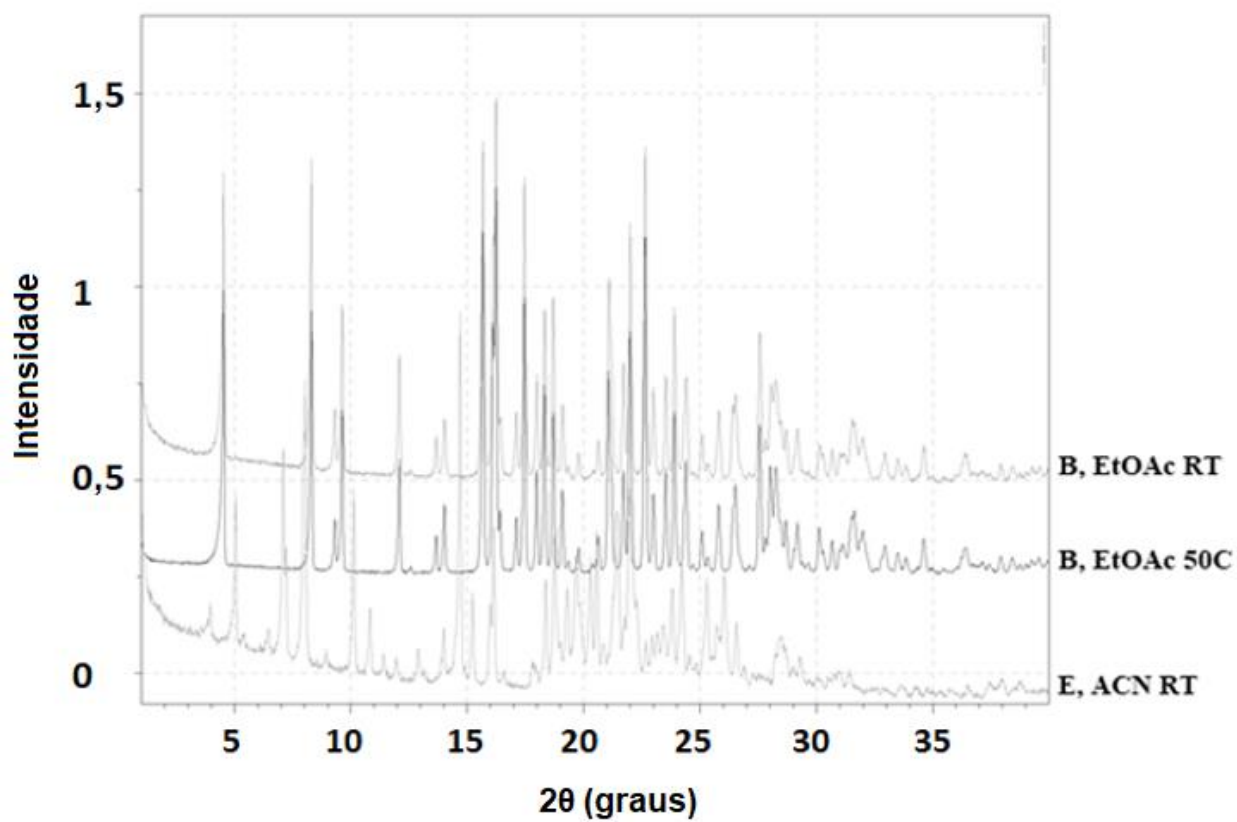


FIG. 8

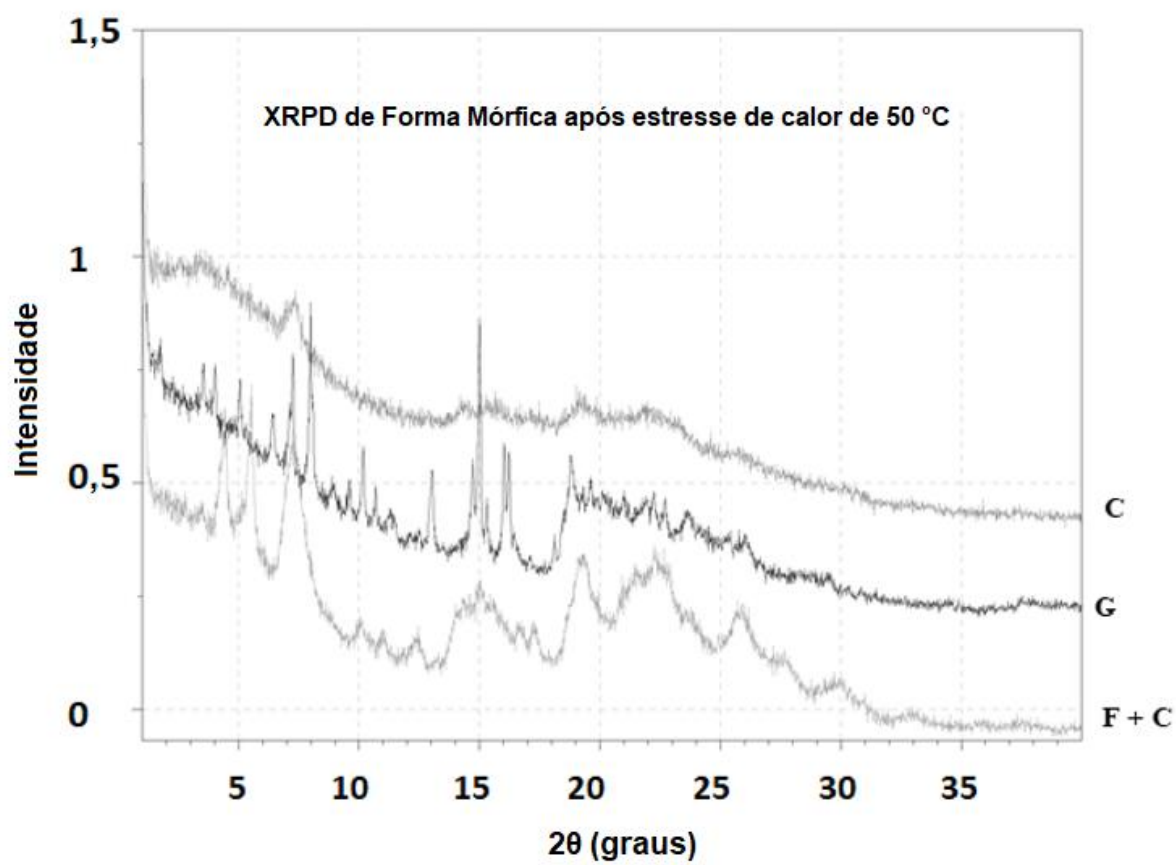


FIG. 9

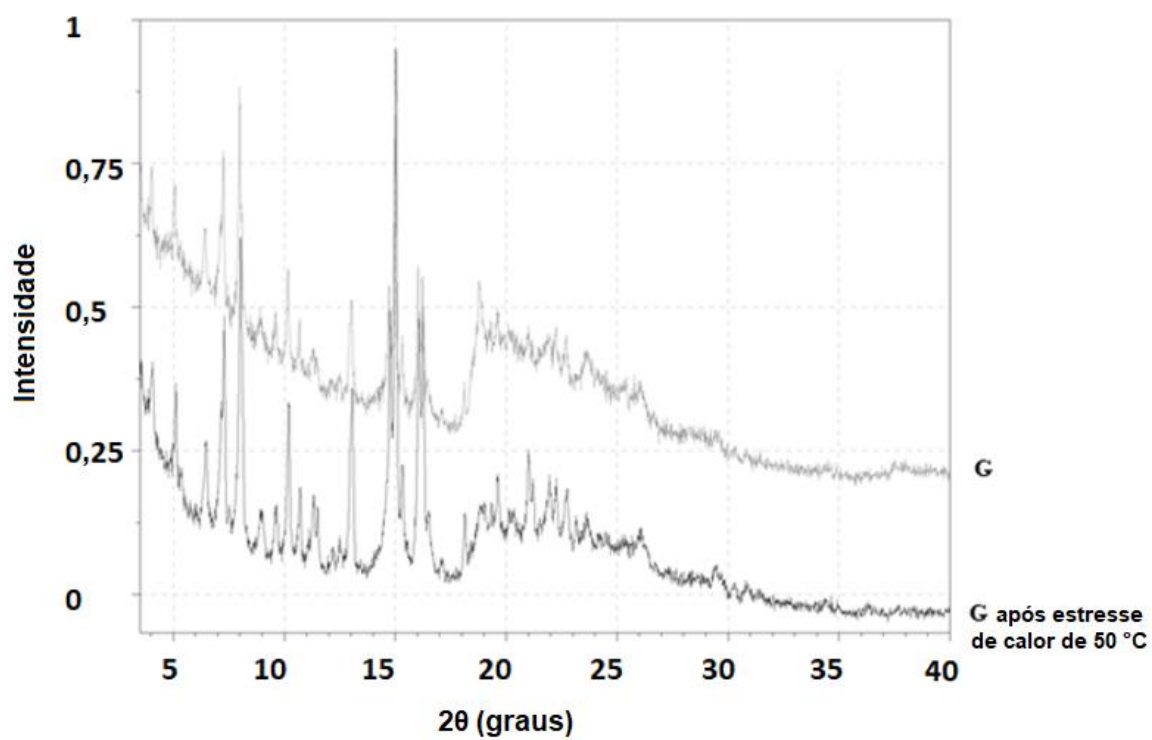


FIG. 10

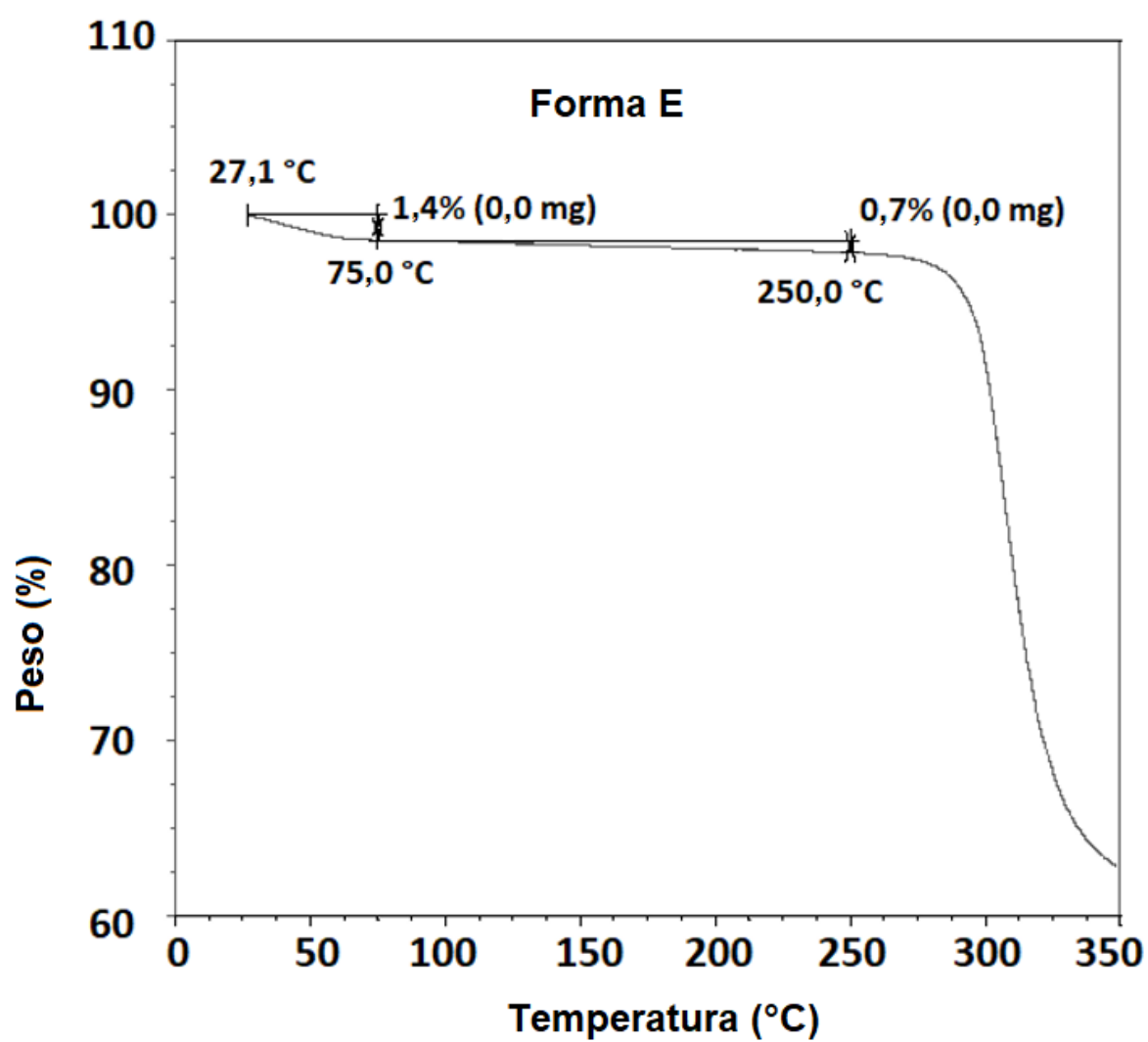


FIG. 11

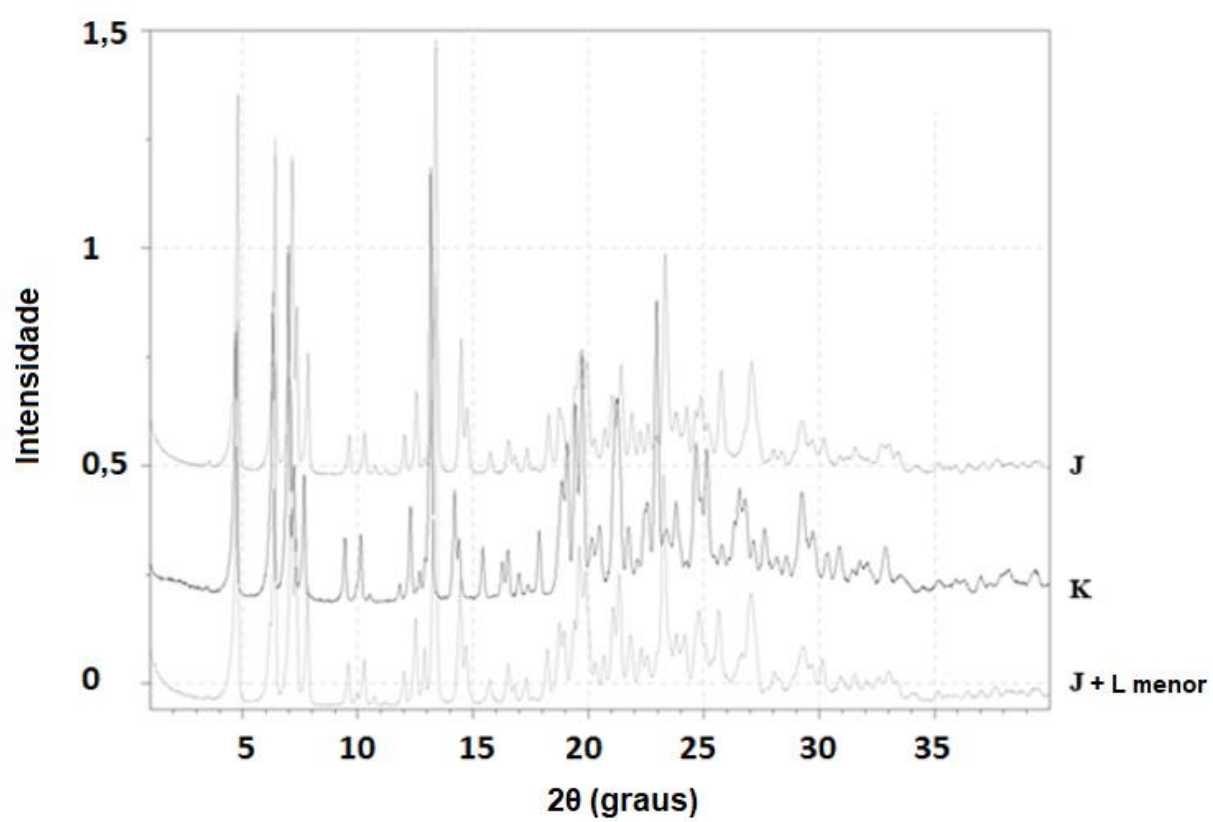


FIG. 12

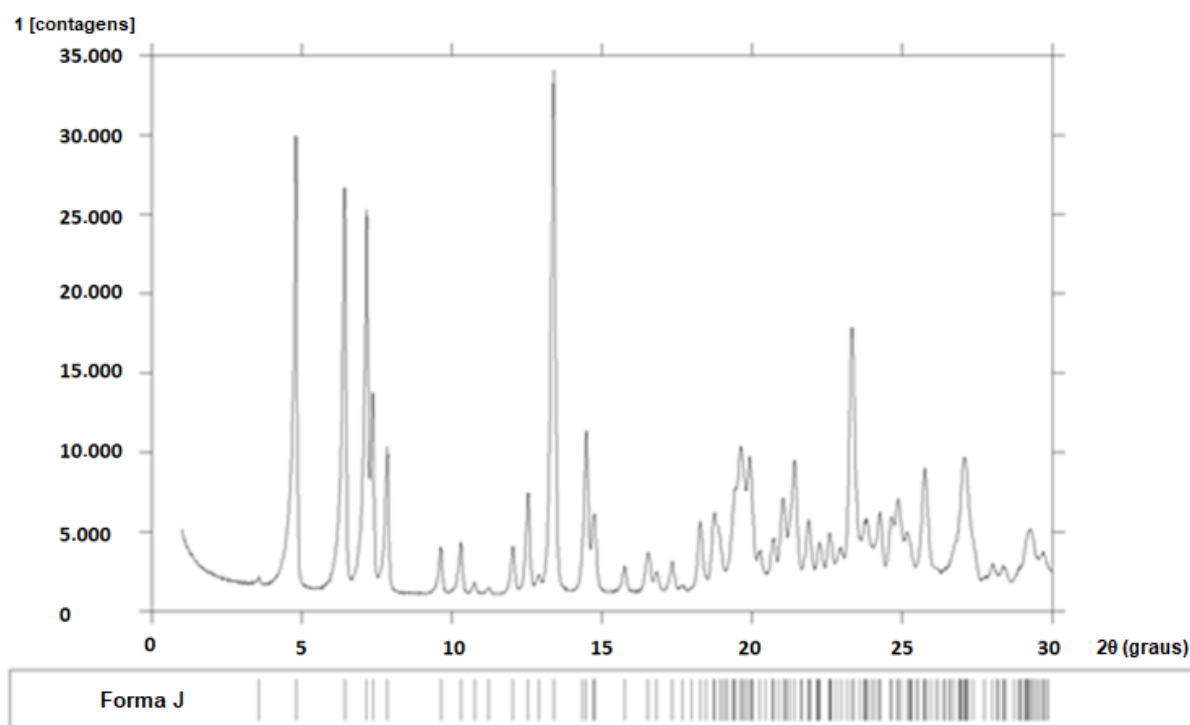


FIG. 13

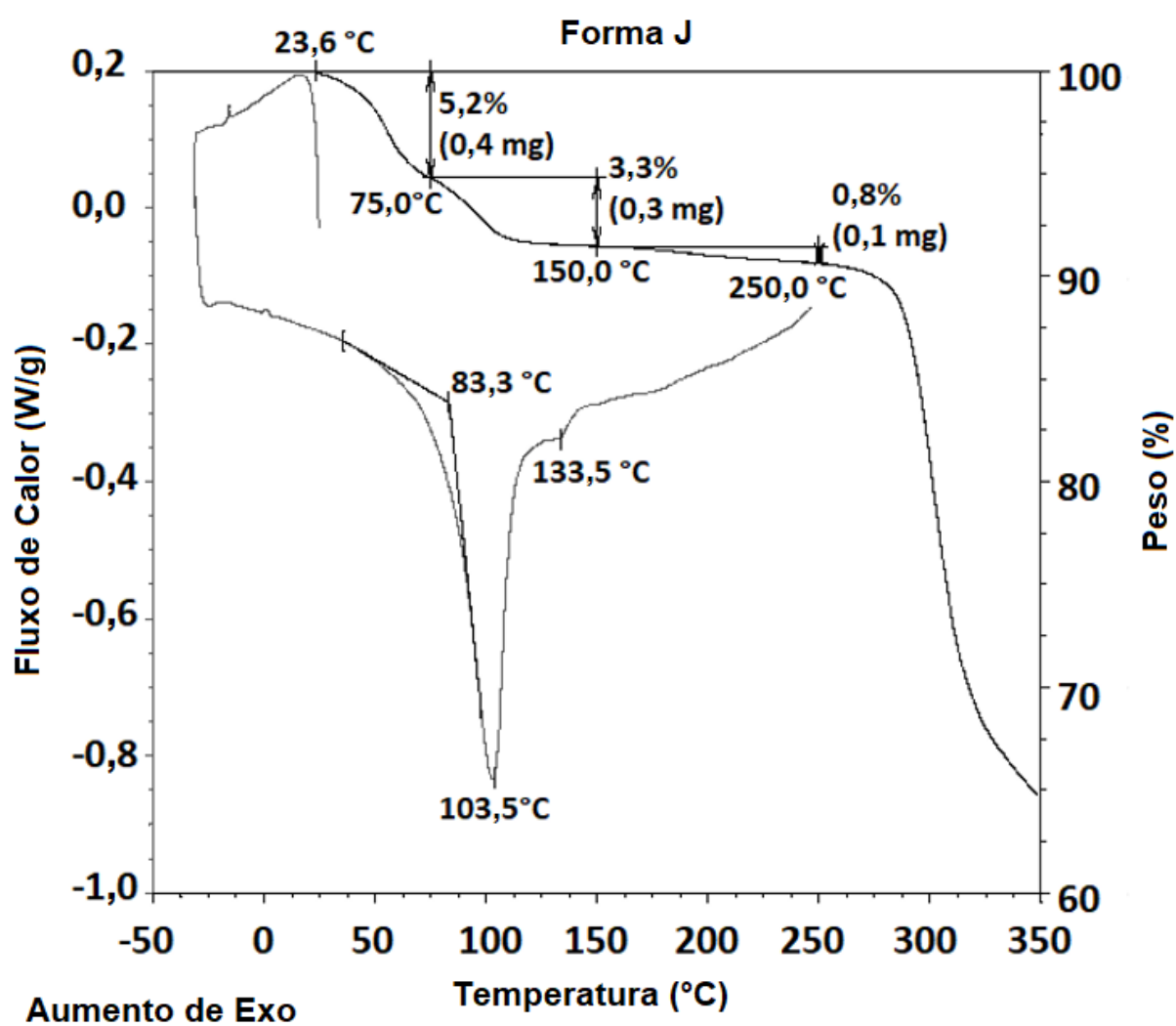


FIG. 14

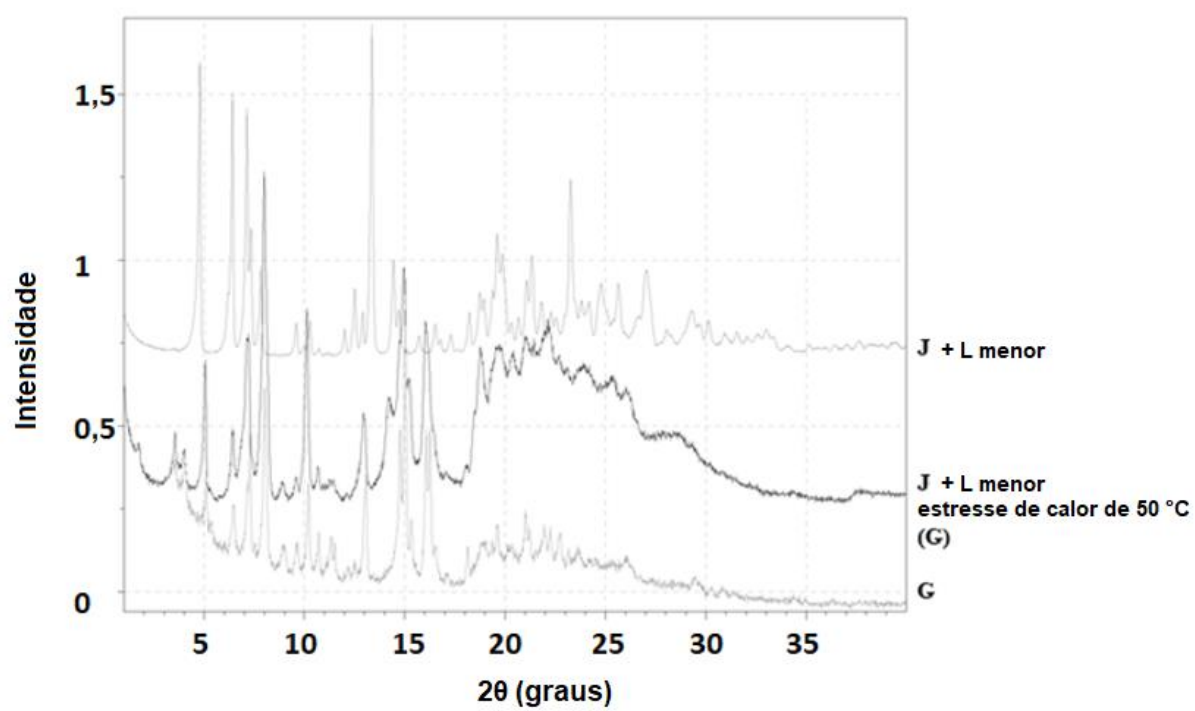


FIG. 15

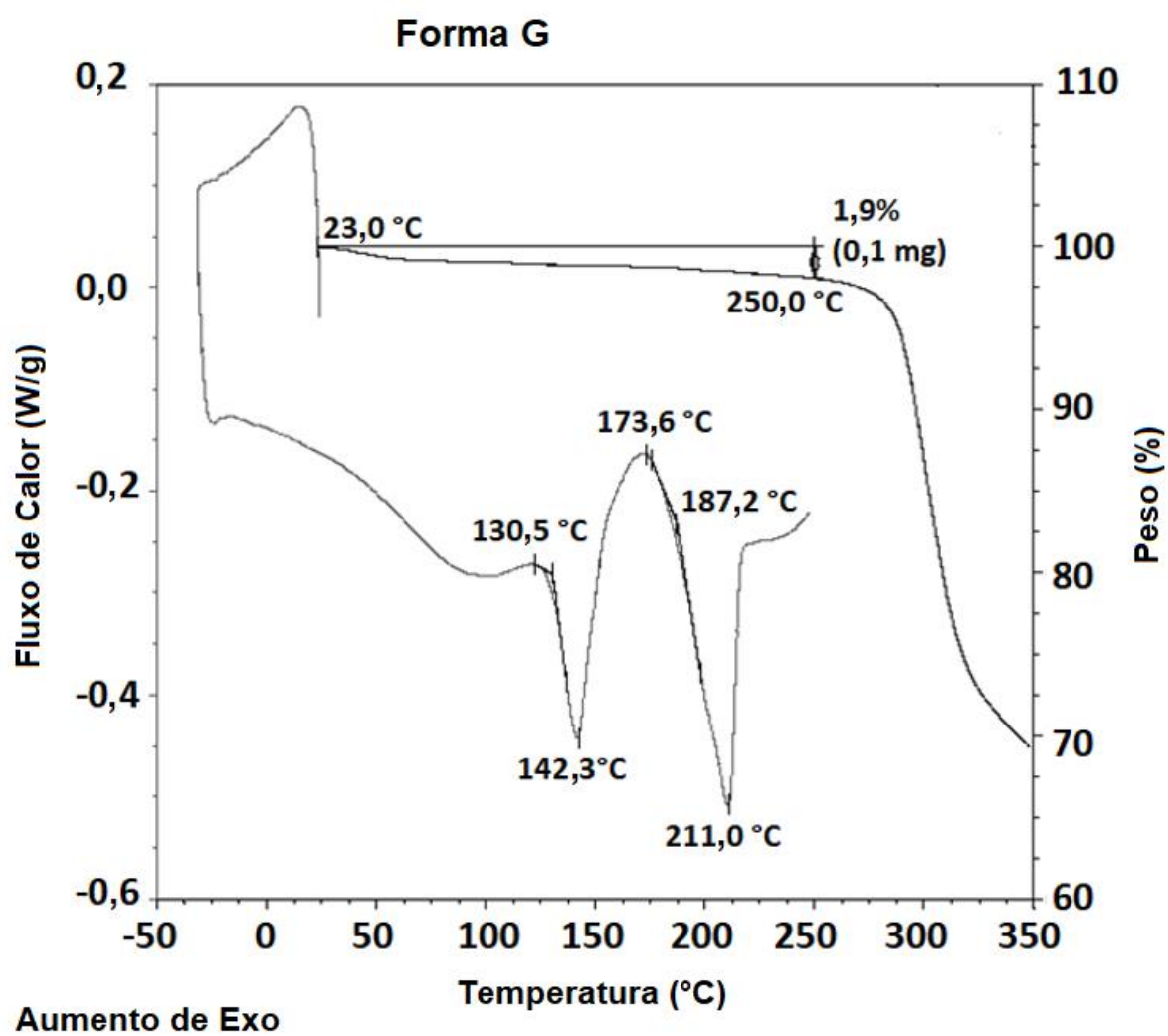


FIG. 16

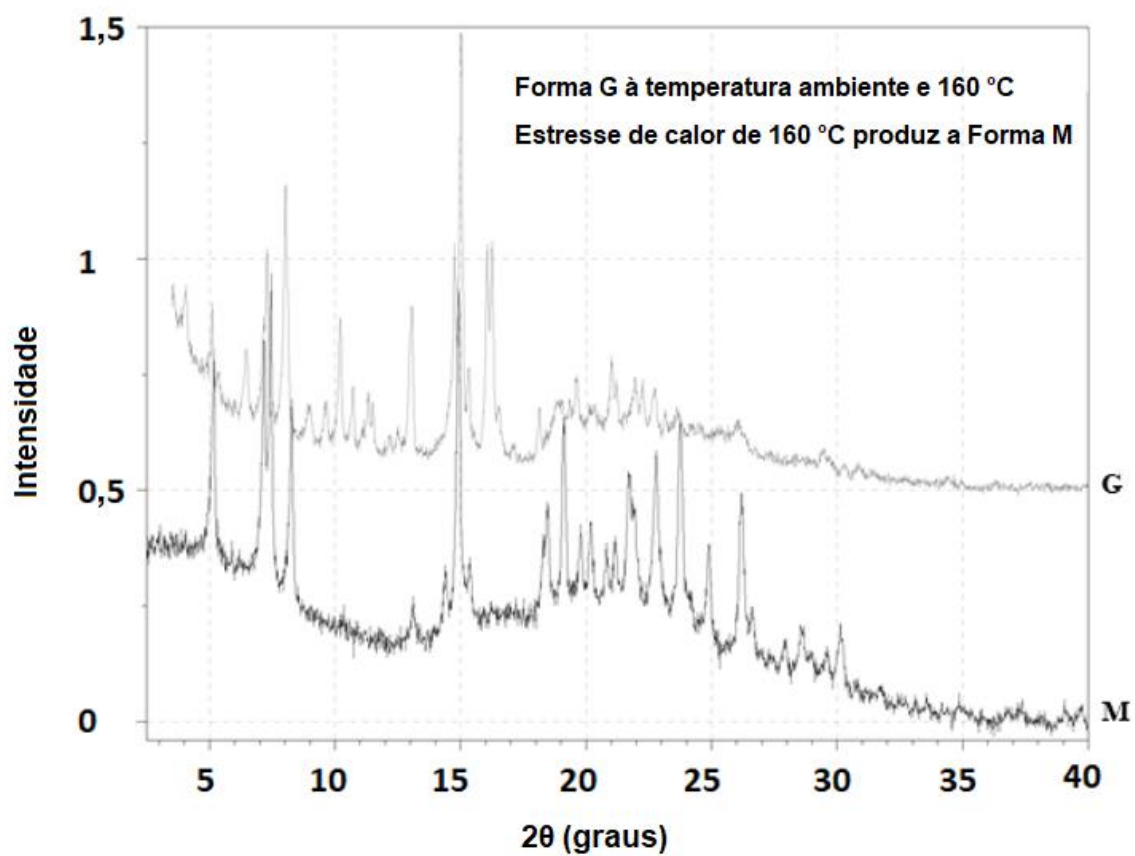
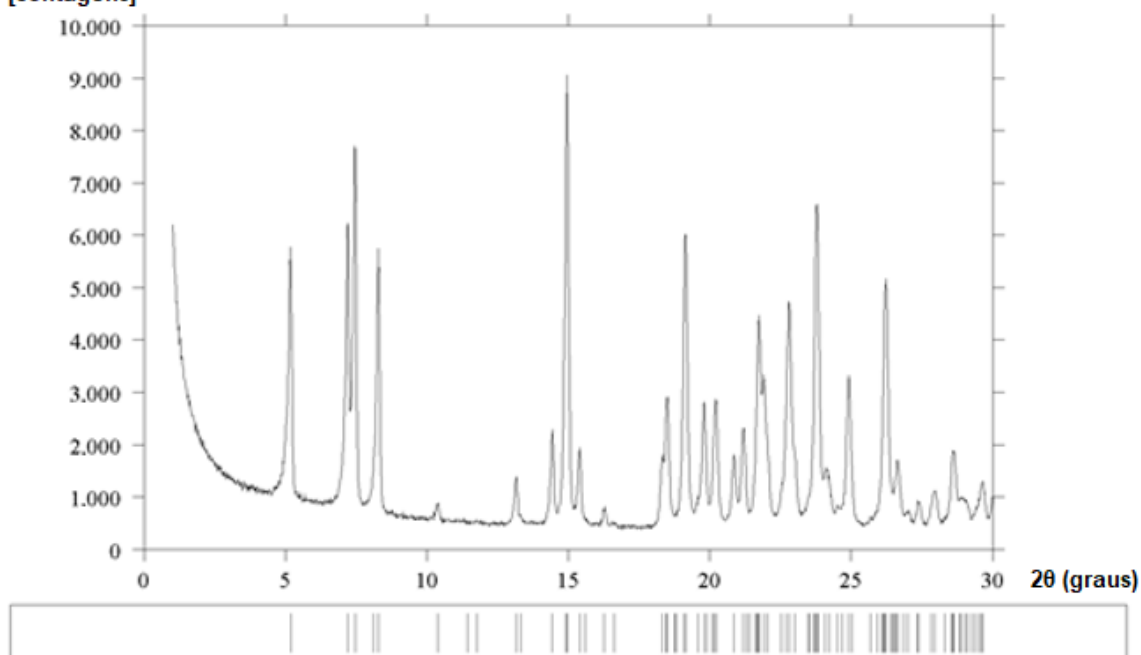


FIG. 17

Resultados de indexação para Forma M de XRPD coletados com radiação de Cu-Ka.

1 [contagens]



Tipo Bravais	Ortorrômbico Primitivo
a [Å]	4,812
b [Å]	23,668
c [Å]	24,524
α [graus]	90
β [graus]	90
γ [graus]	90
Volume [Å ³ /célula]	2.793,0
Teores Quirais?	Quiral
Símbolo de Extinção	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Grupo(s) de Espaço	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
Fonte	Entrada Manual

FIG. 18

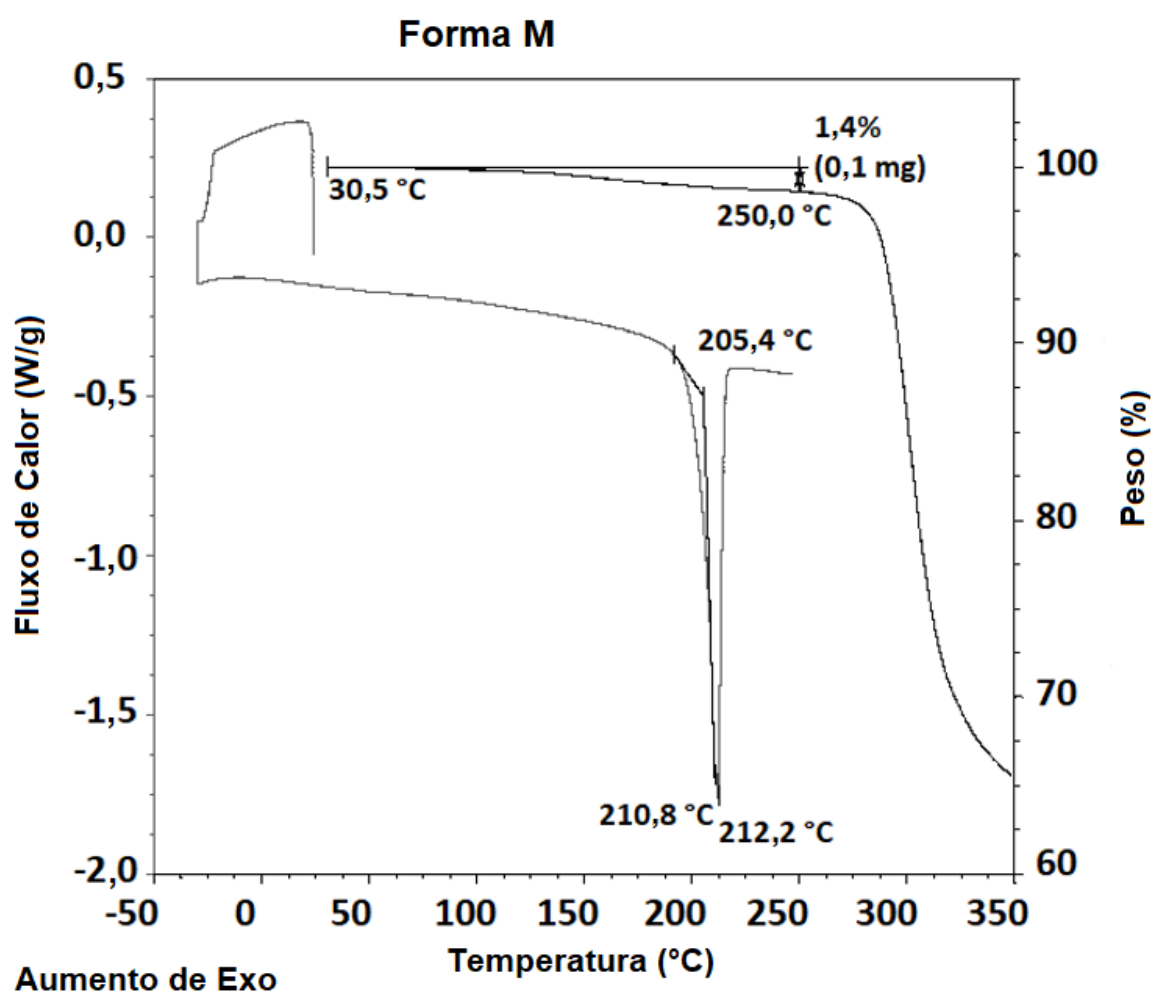


FIG. 19

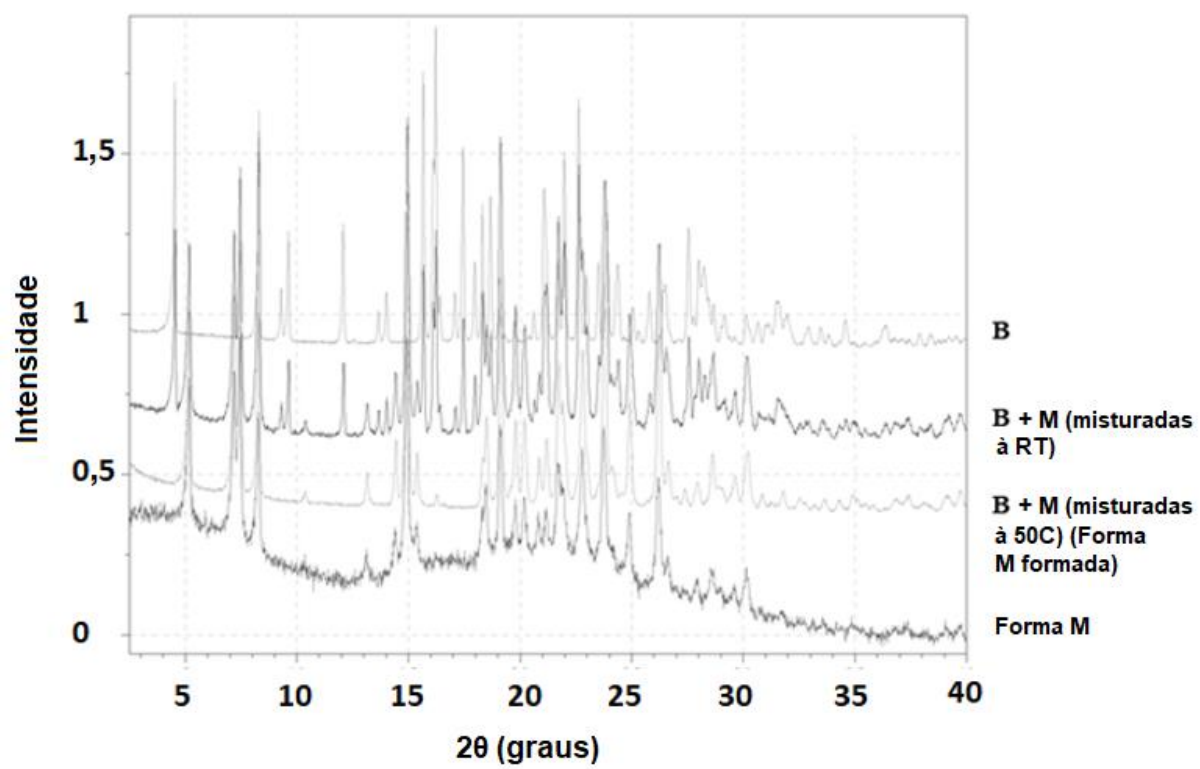


FIG. 20

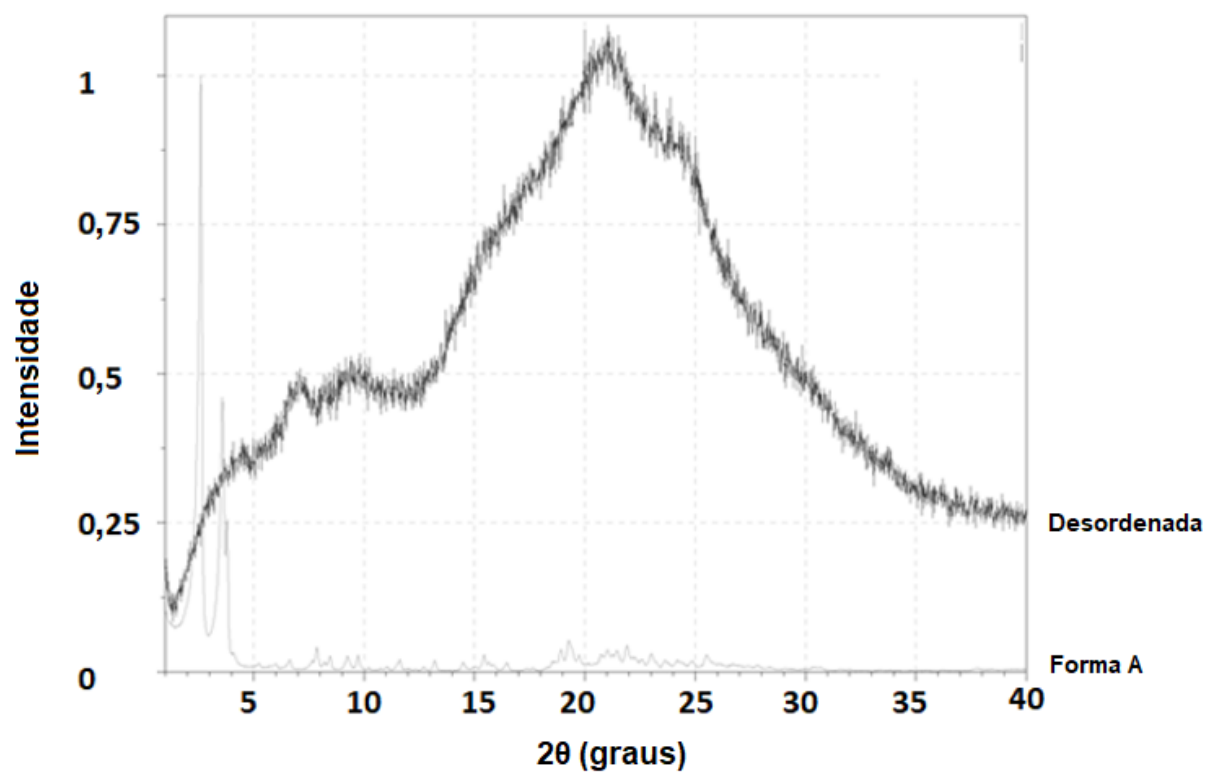


FIG. 21

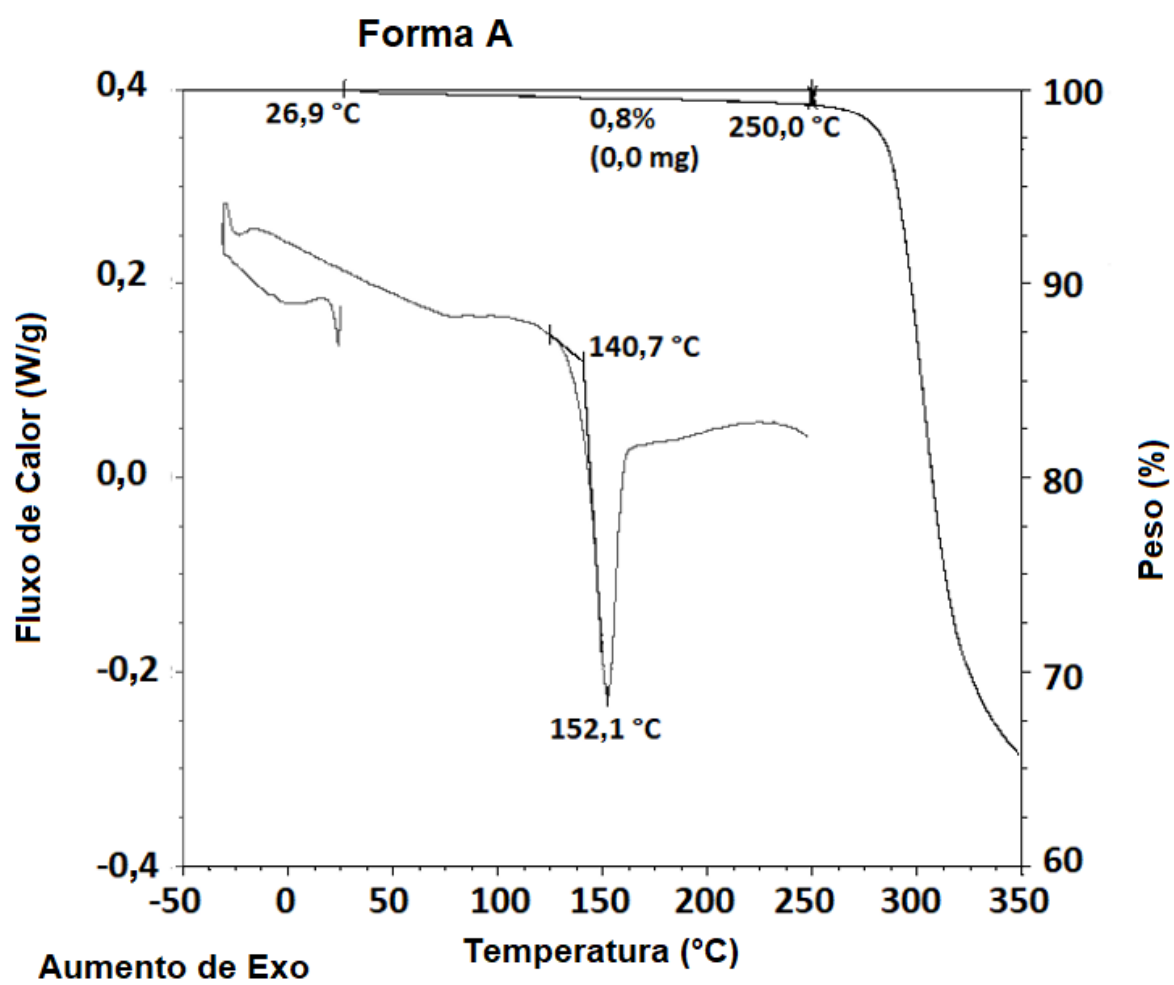


FIG. 22

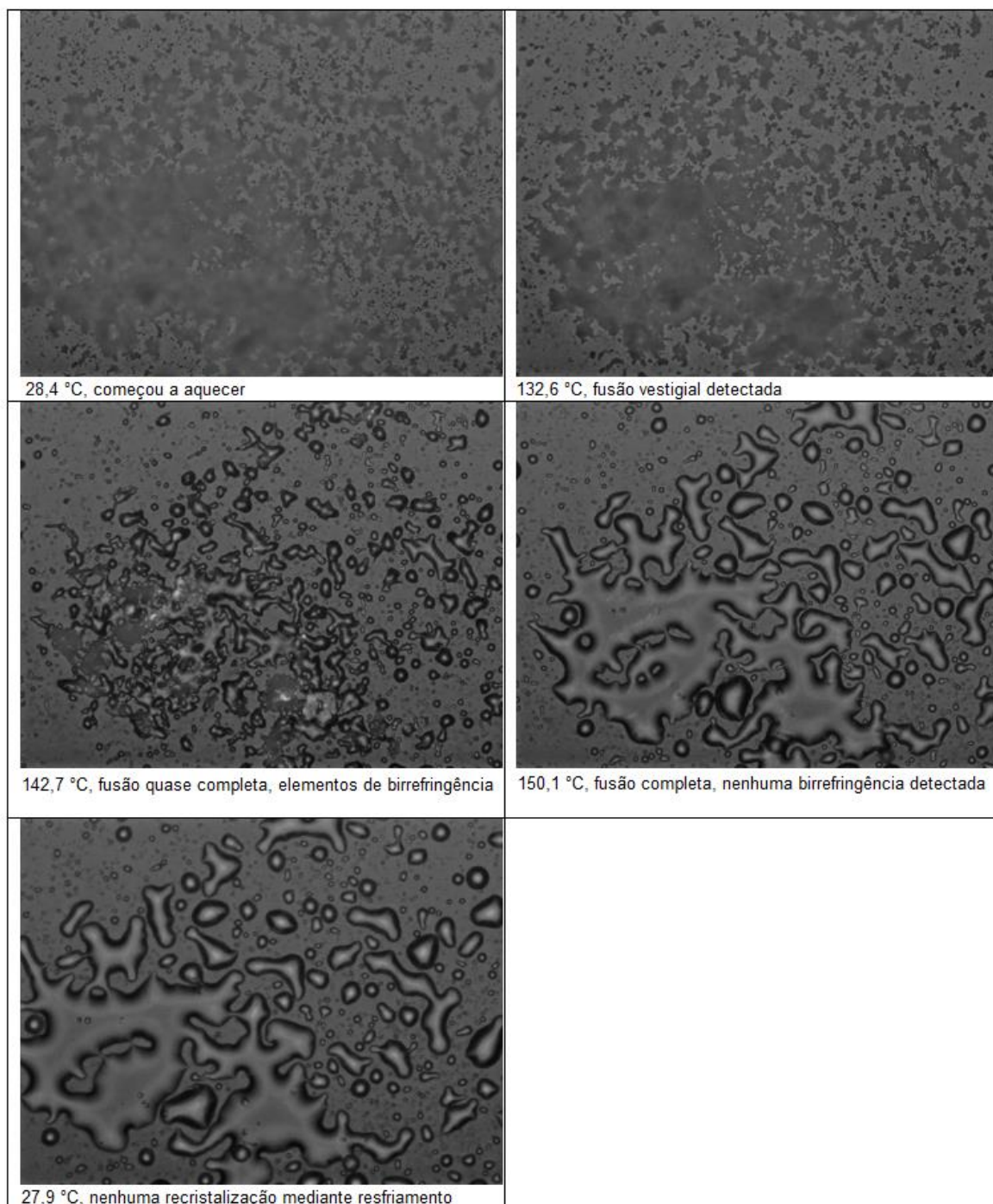


FIG. 23

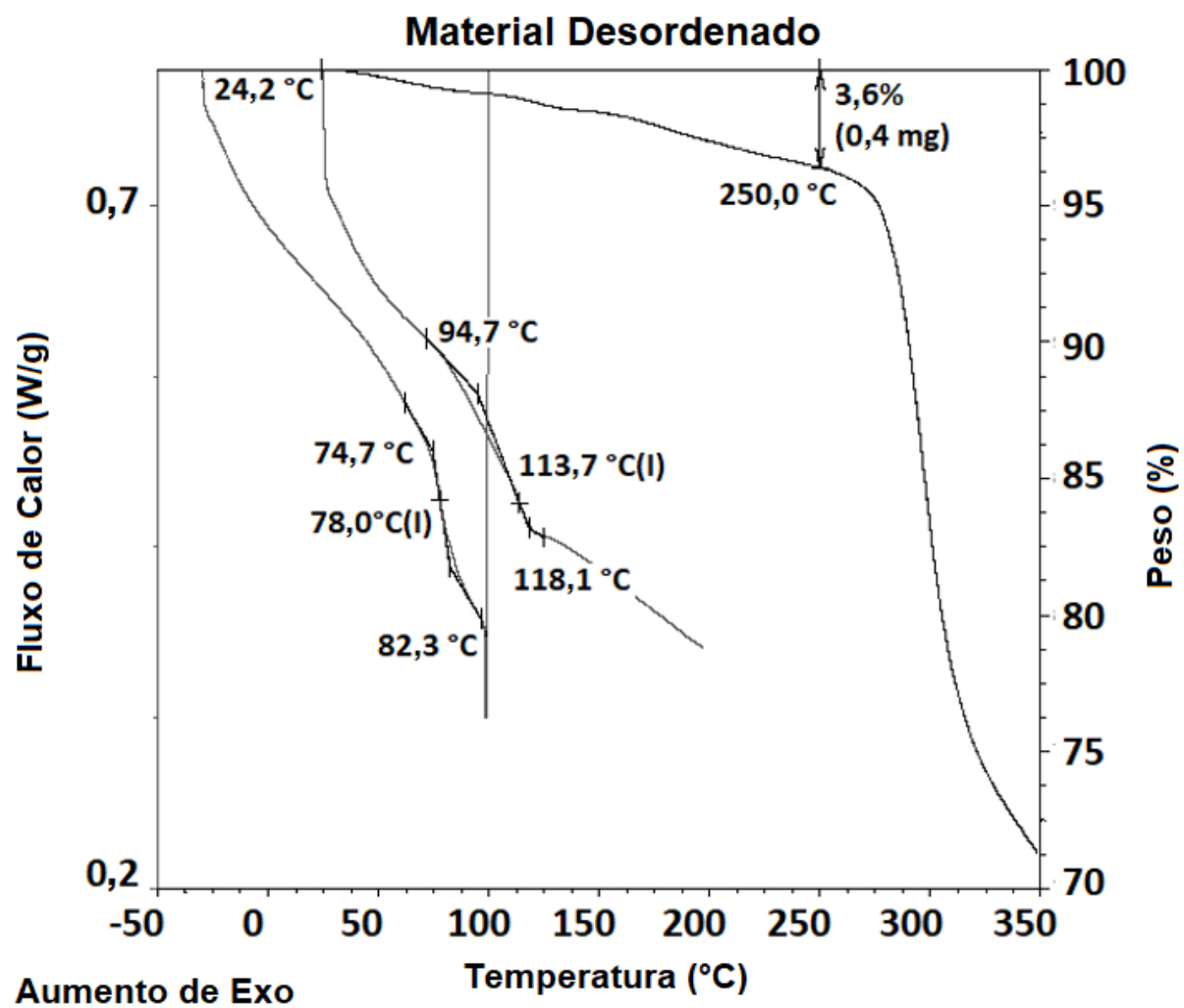


FIG. 24

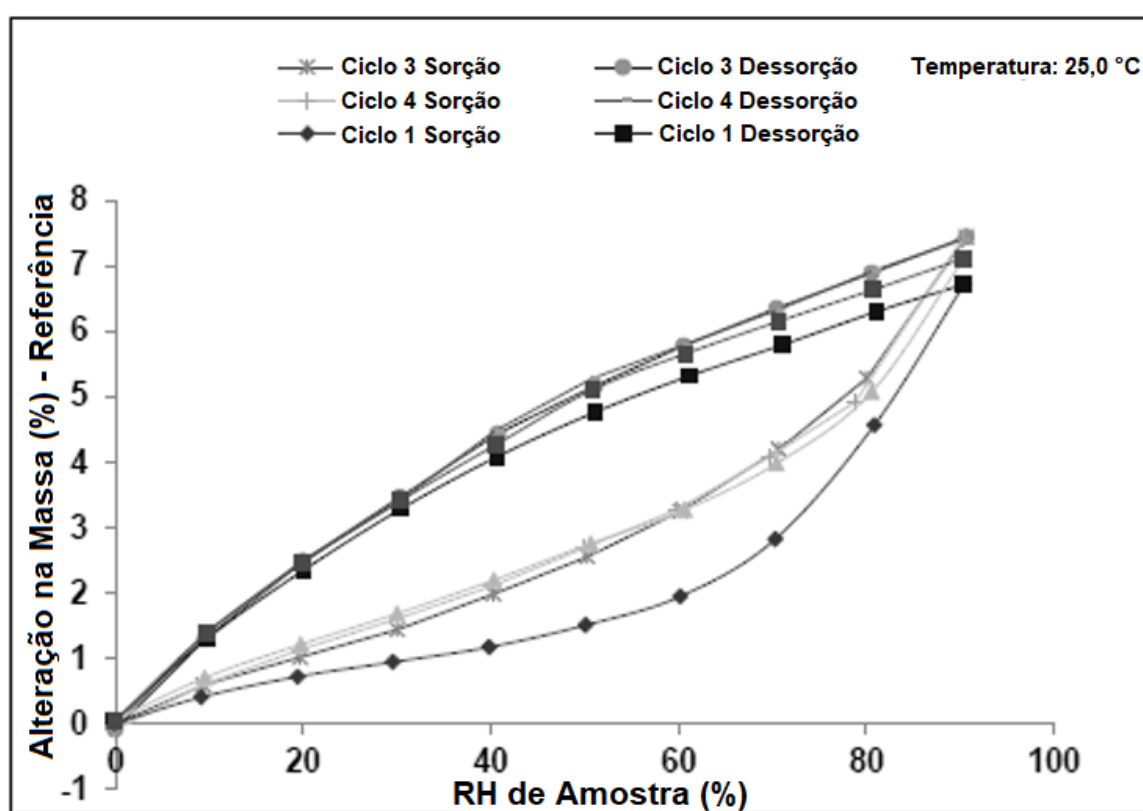


FIG. 25

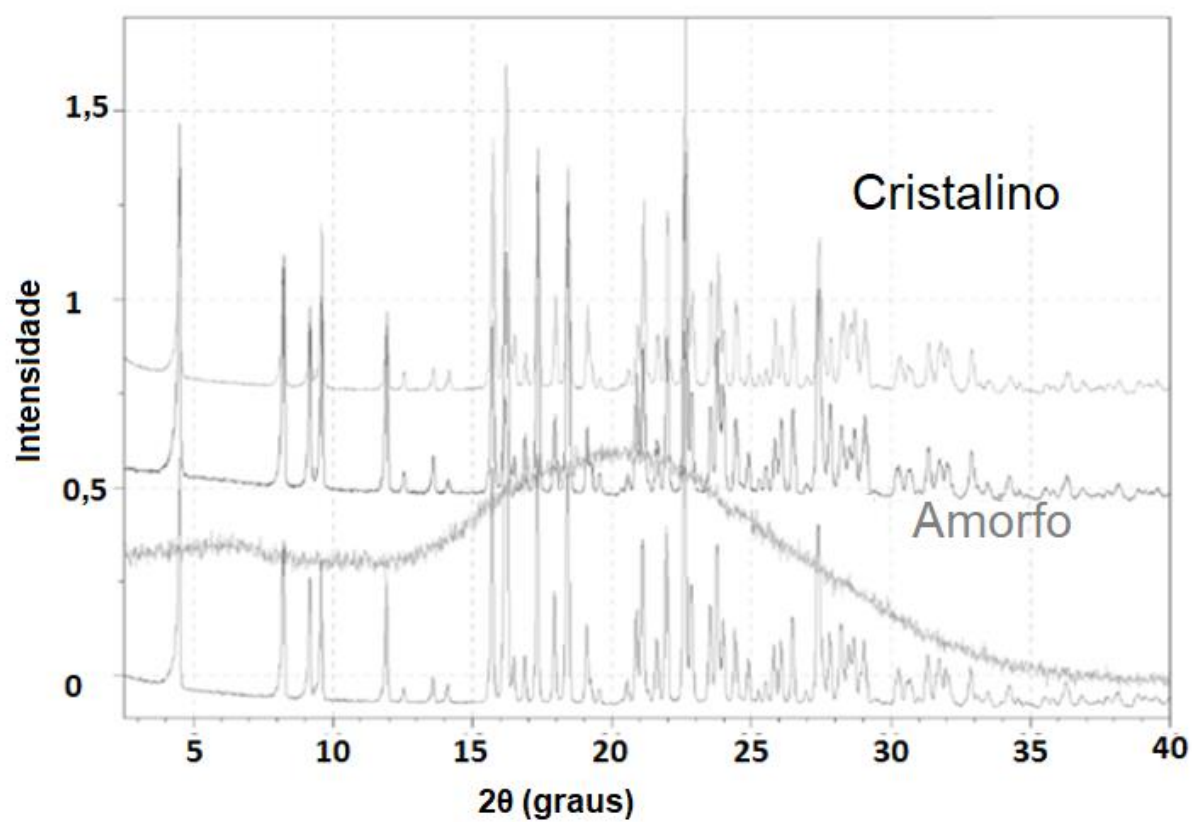


FIG. 26

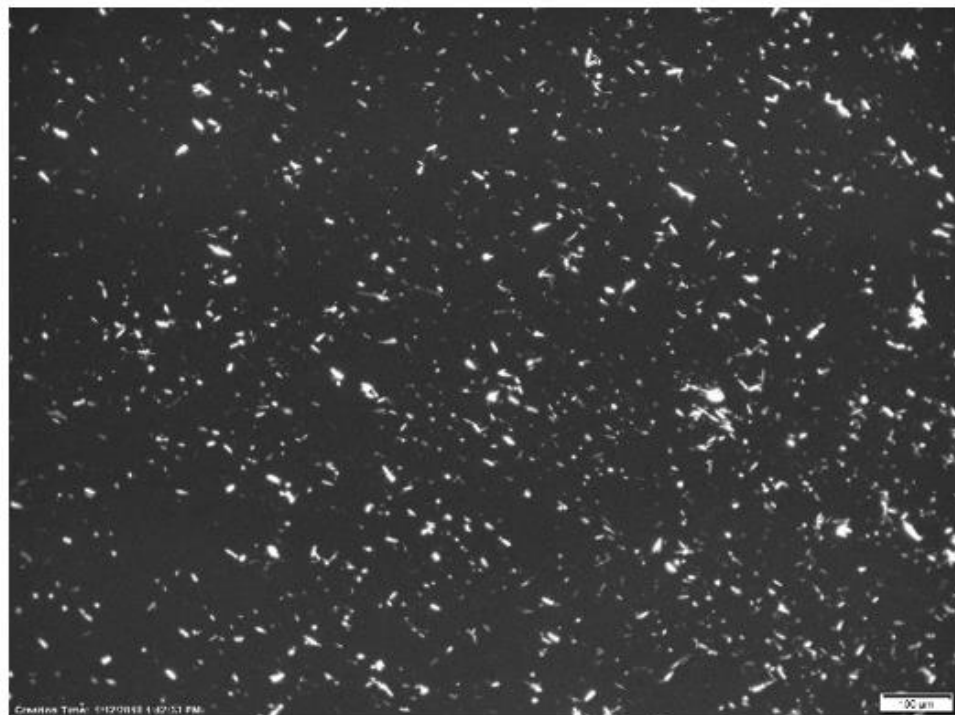


FIG. 27

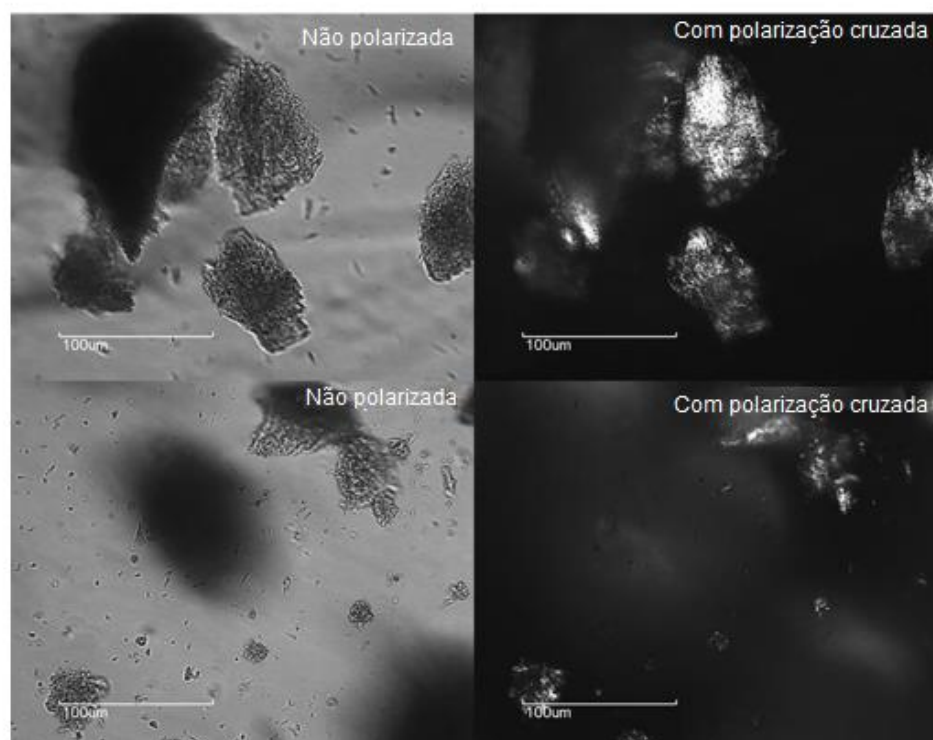


FIG. 28

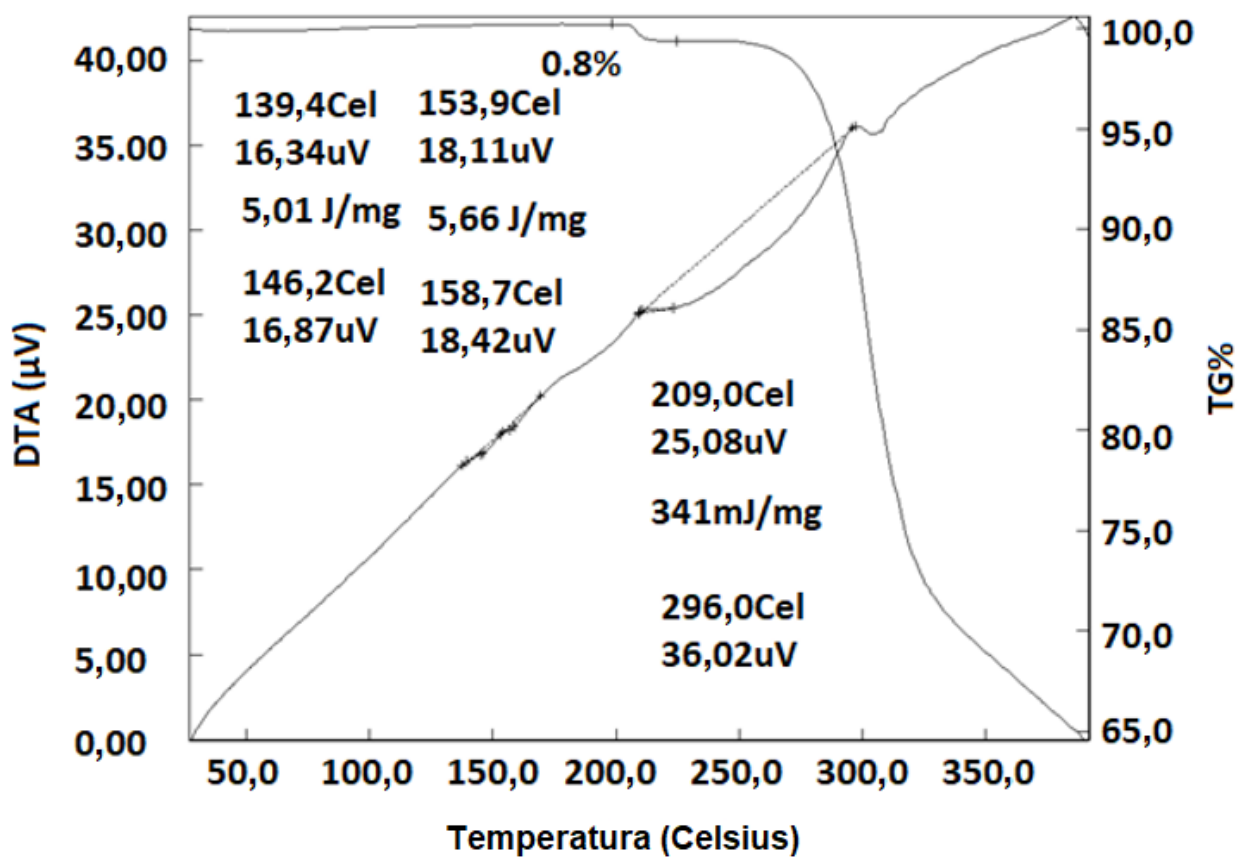


FIG. 29

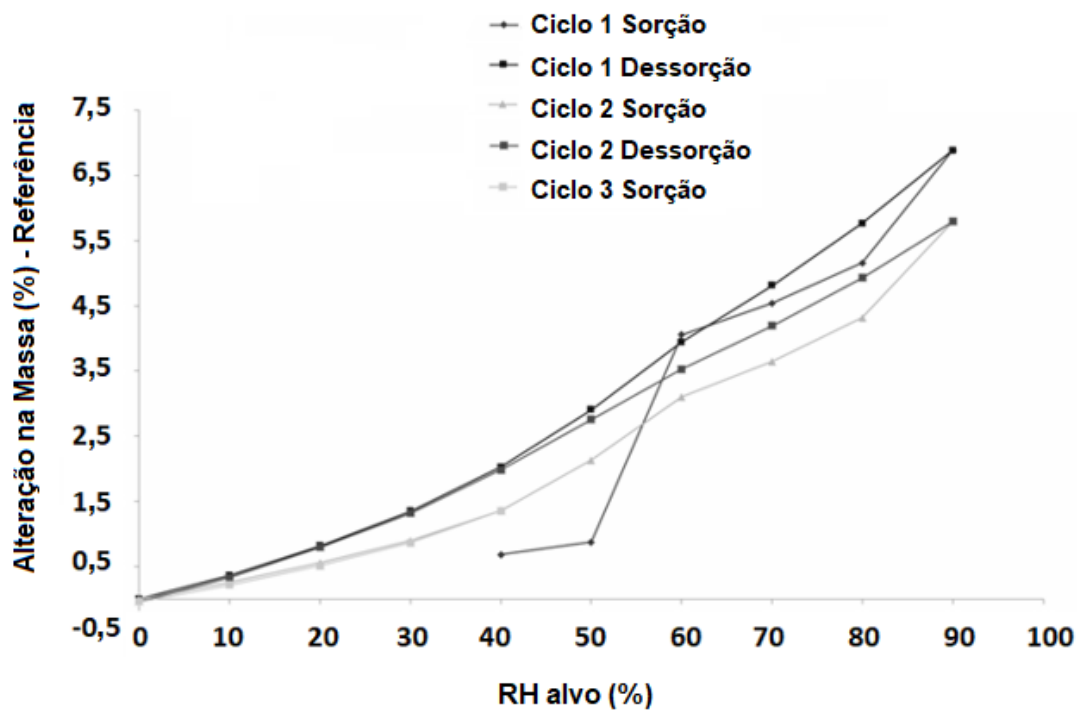


FIG. 30

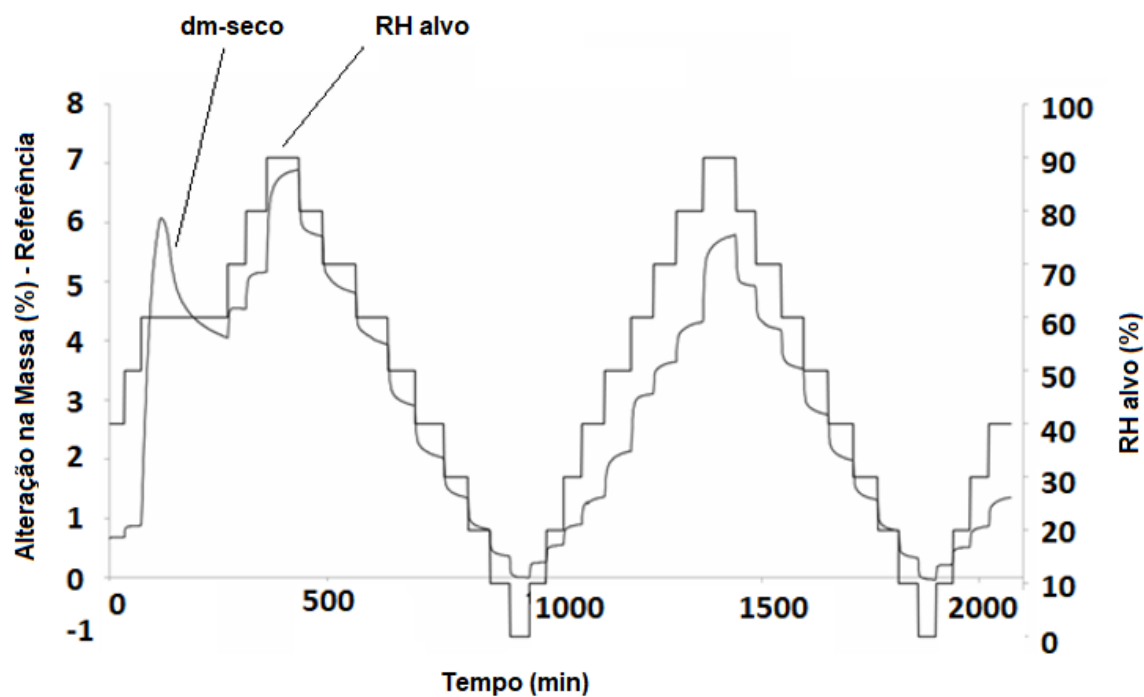


FIG. 31

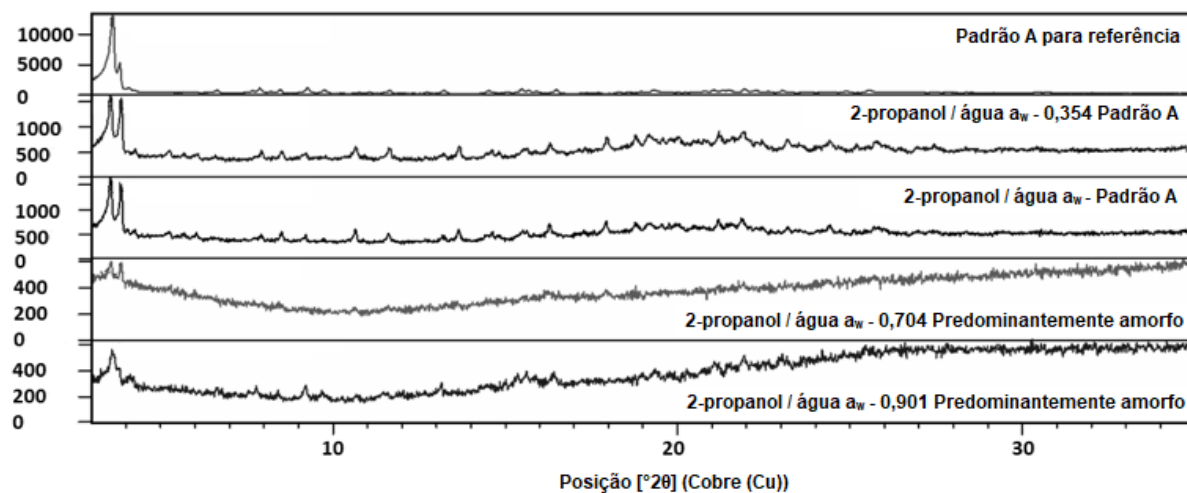


FIG. 32

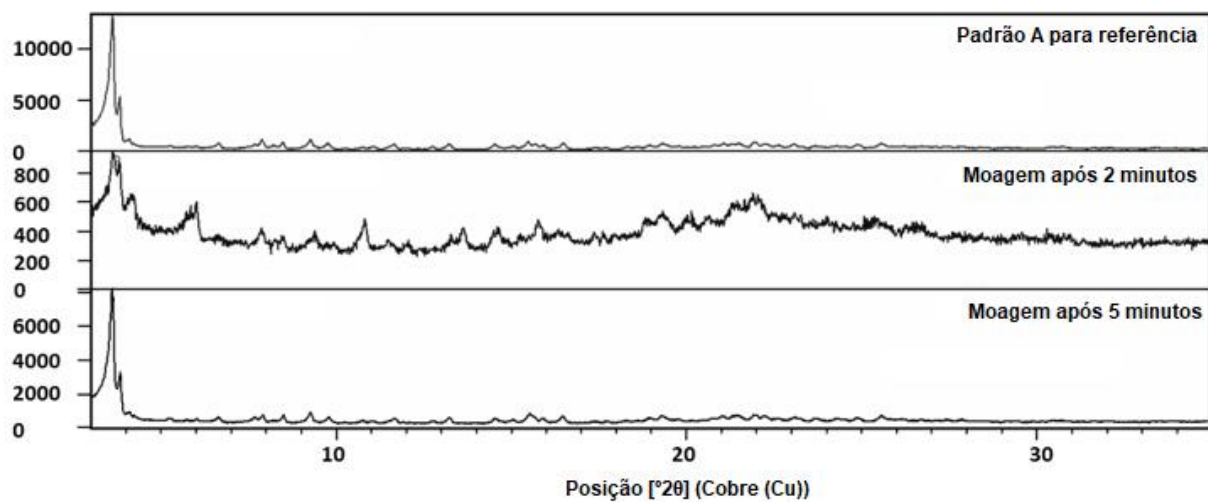


FIG. 33

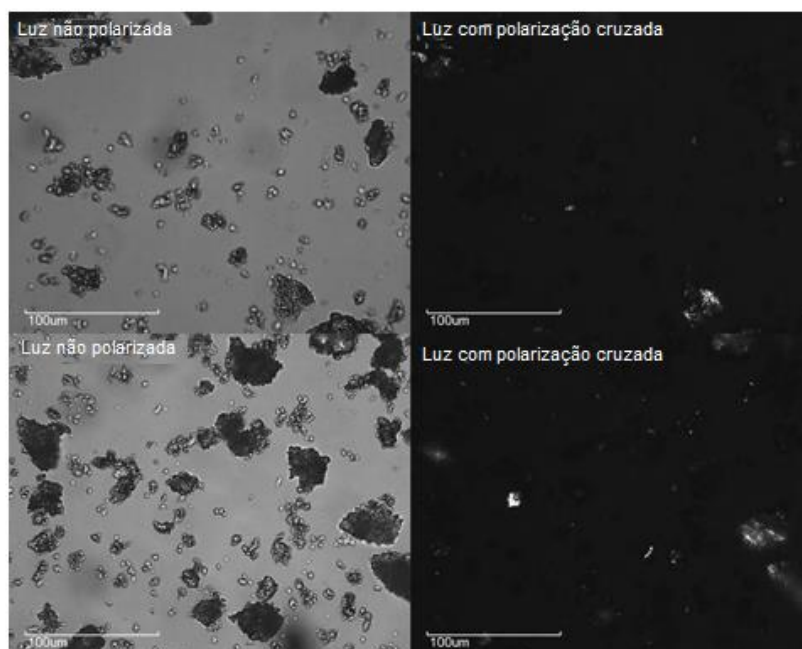


FIG. 34A

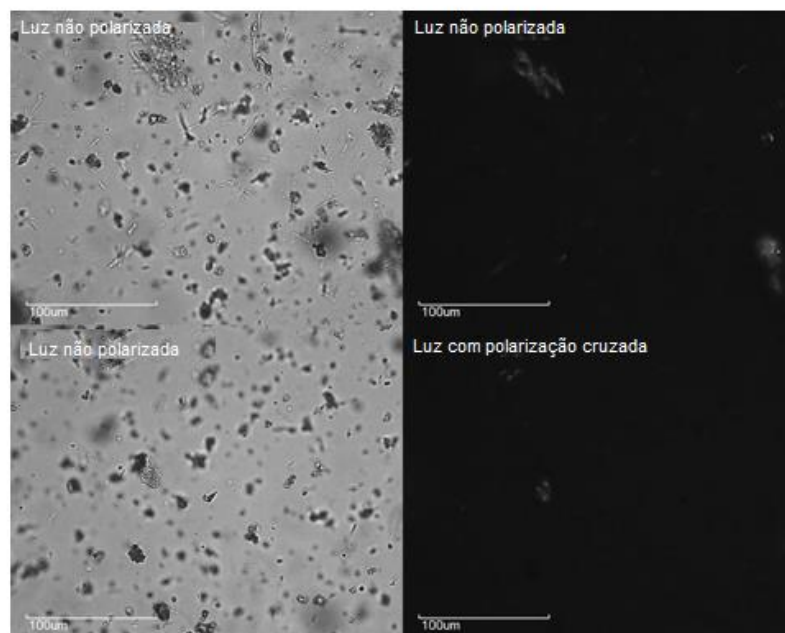


FIG. 34B

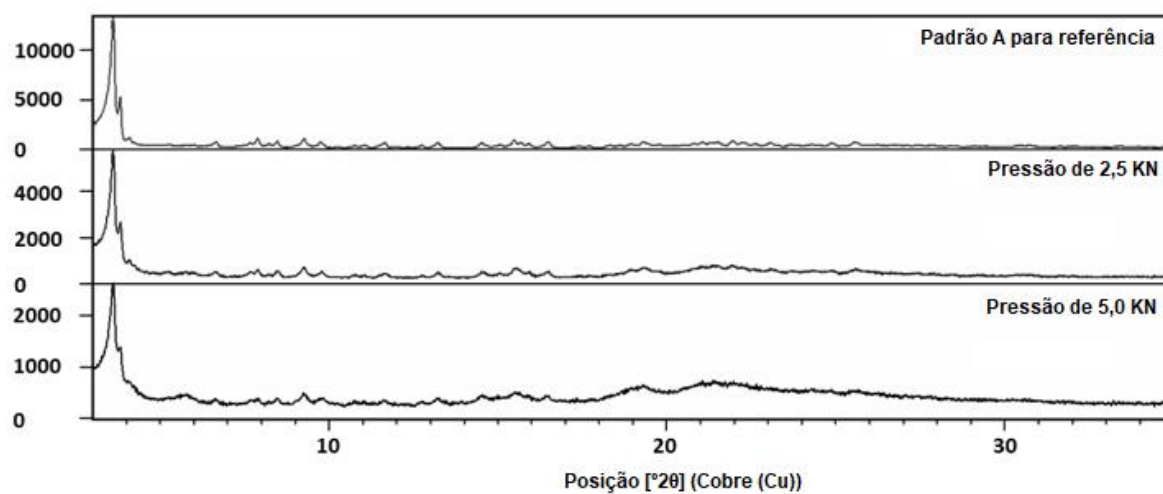


FIG. 35A

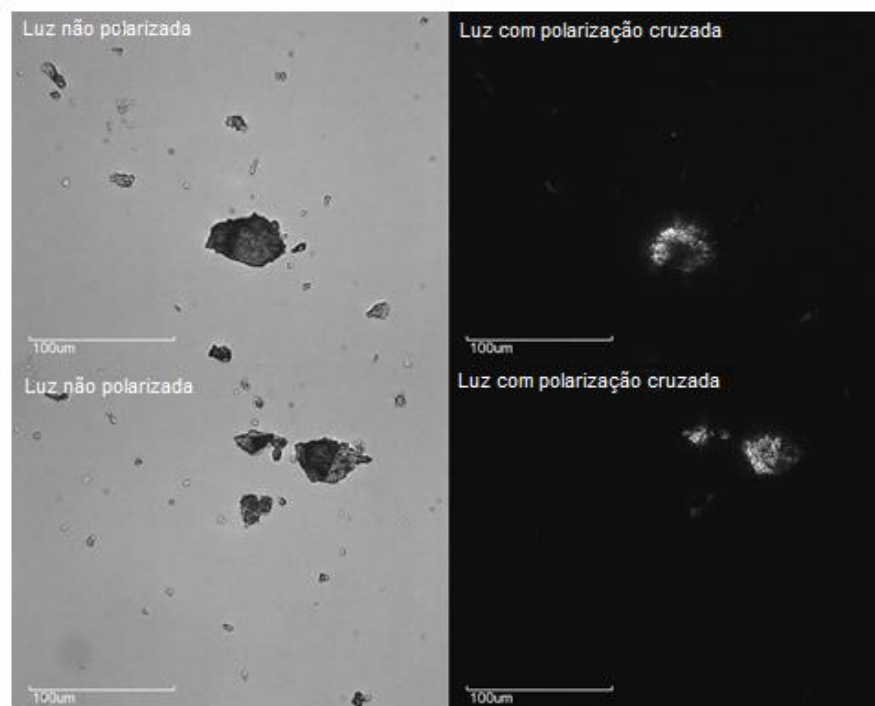


FIG. 35B

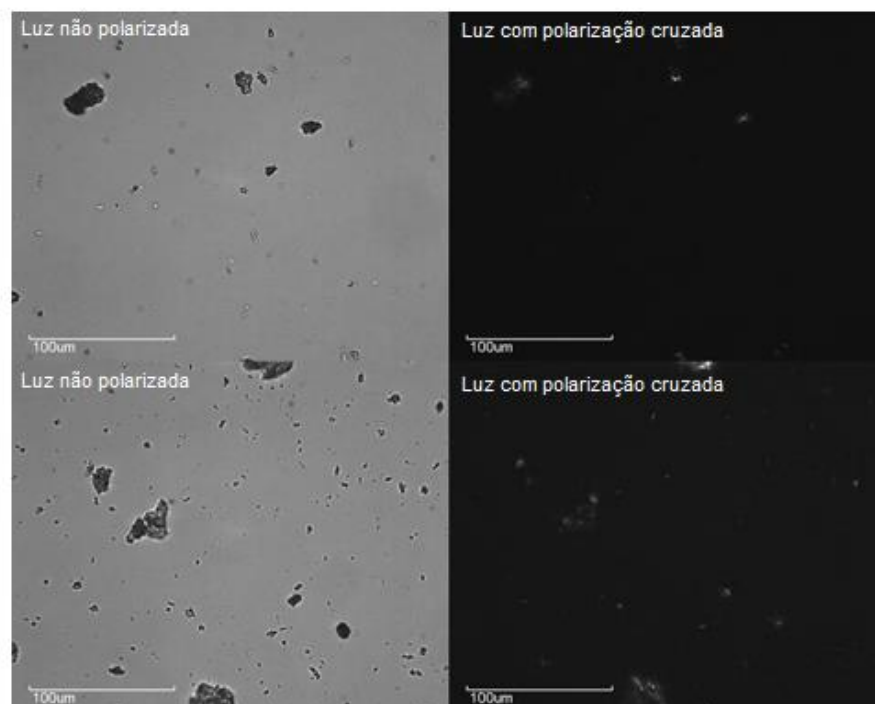


FIG. 35C

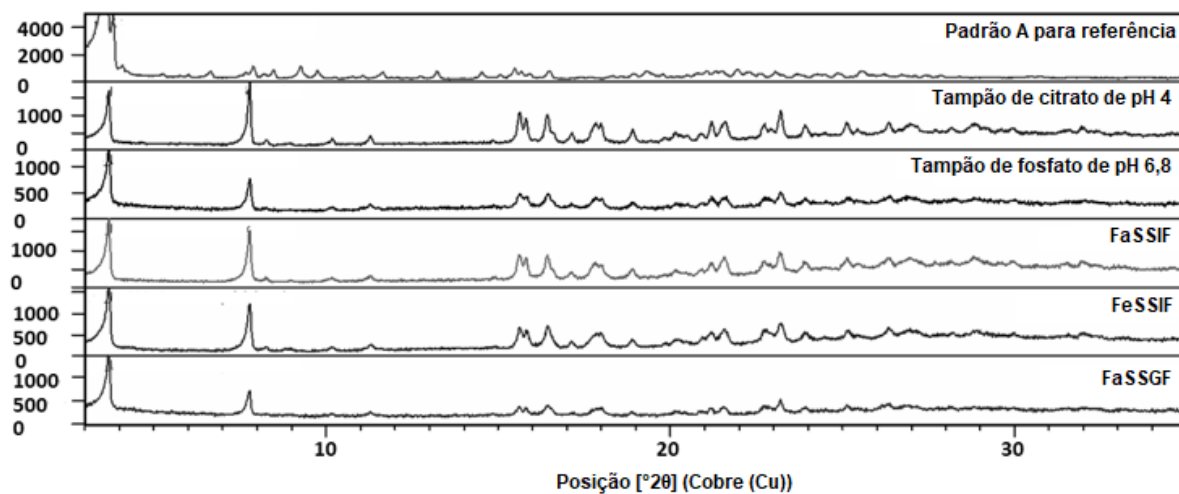


FIG. 36

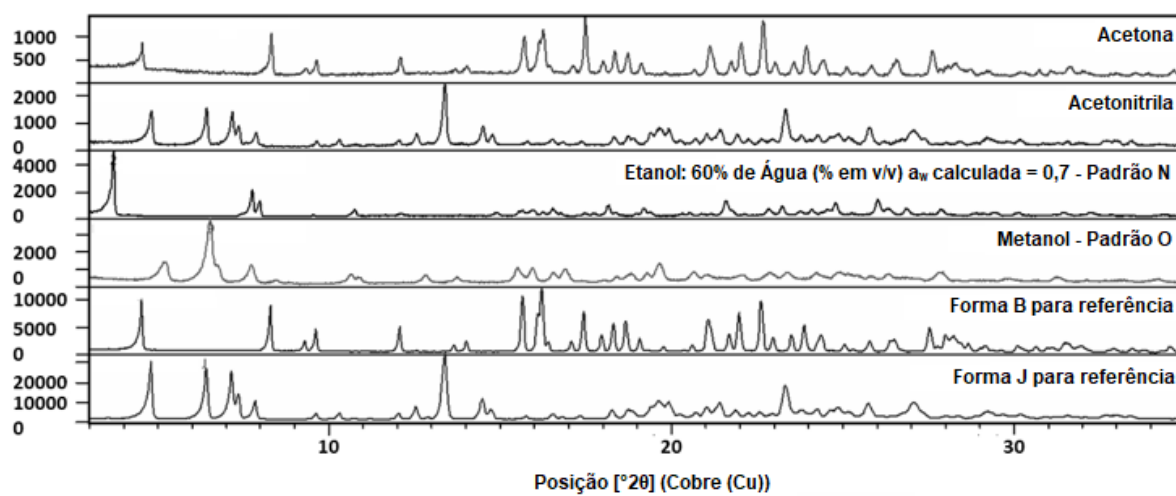


FIG. 37

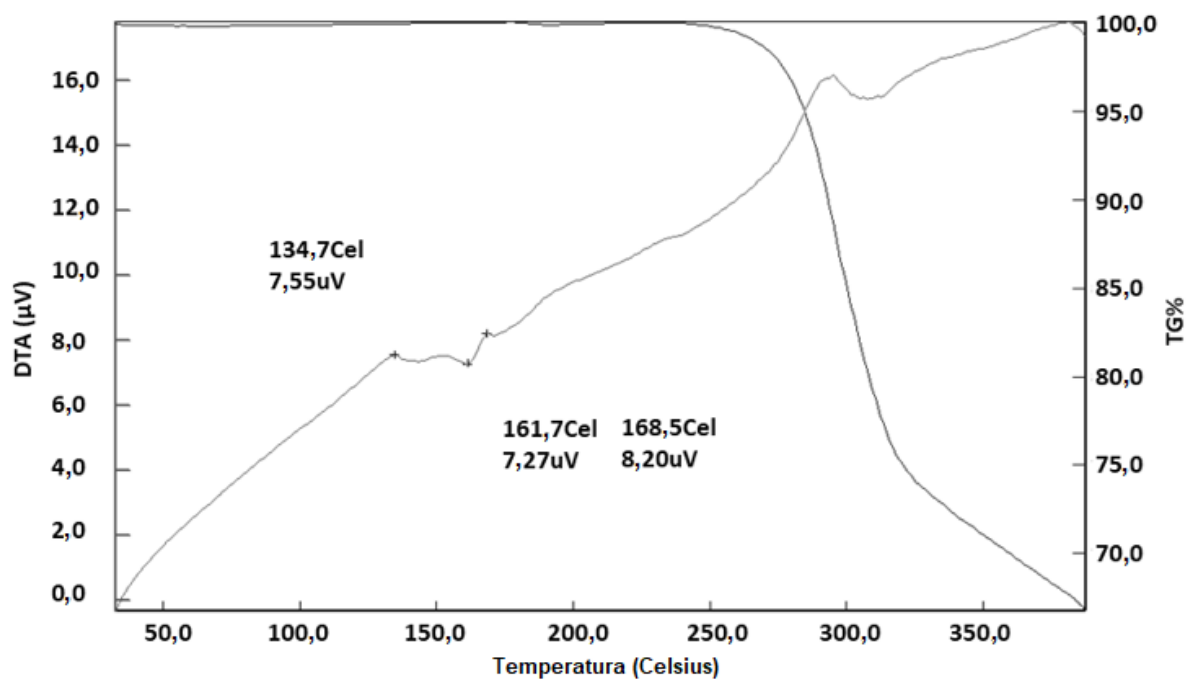


FIG. 38

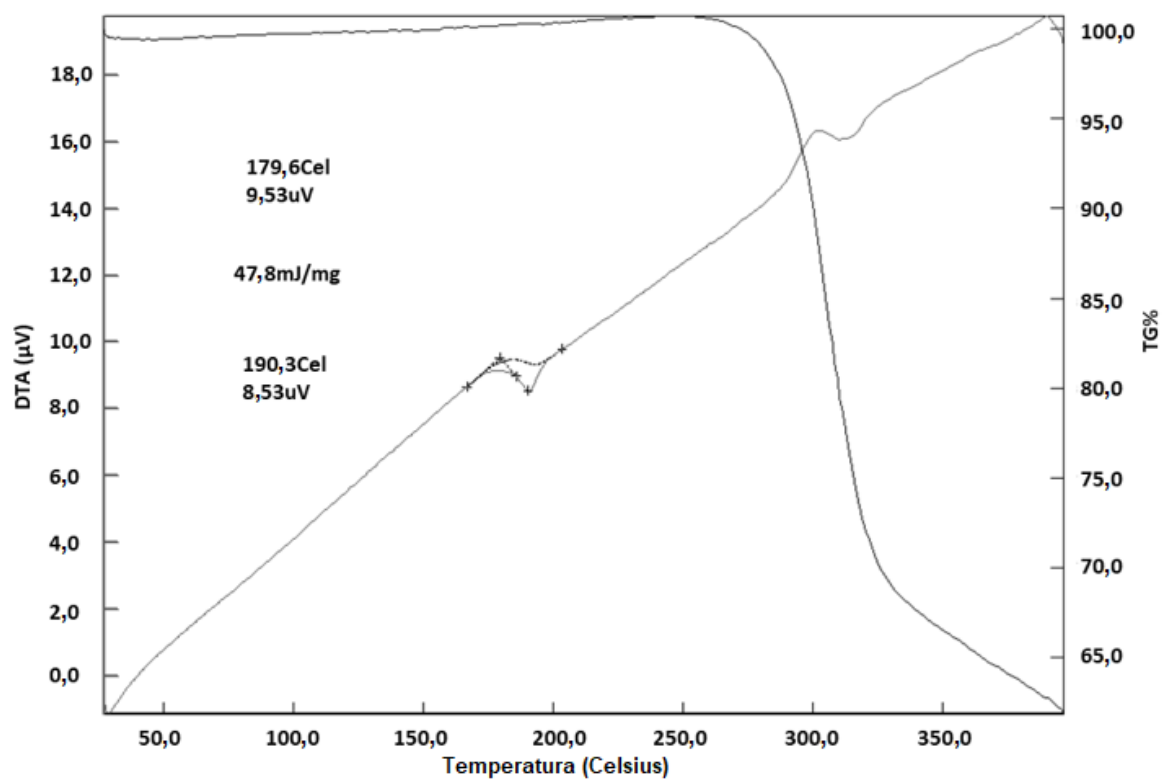


FIG. 39

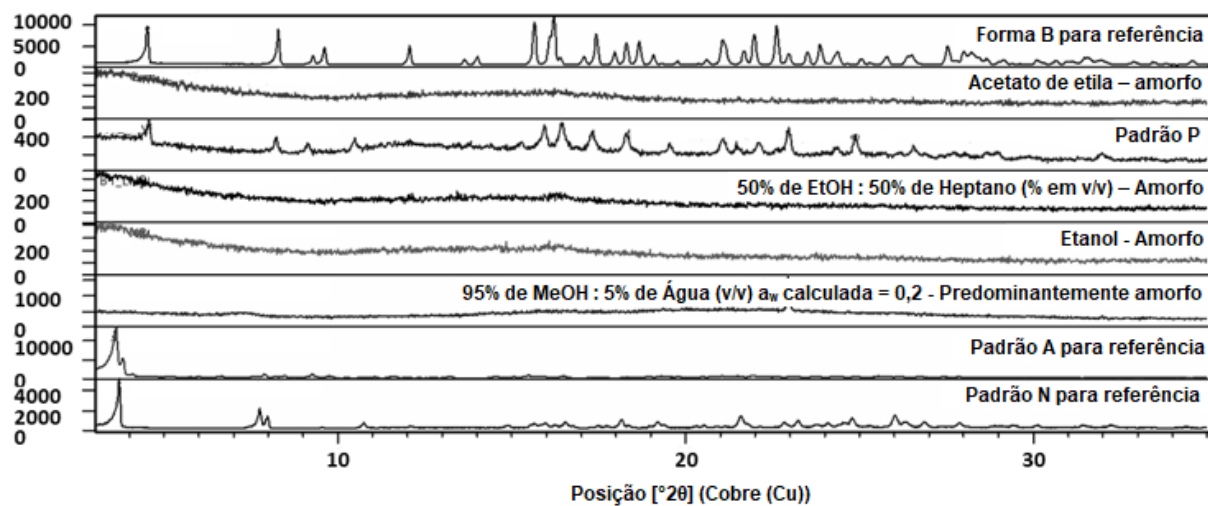


FIG. 40

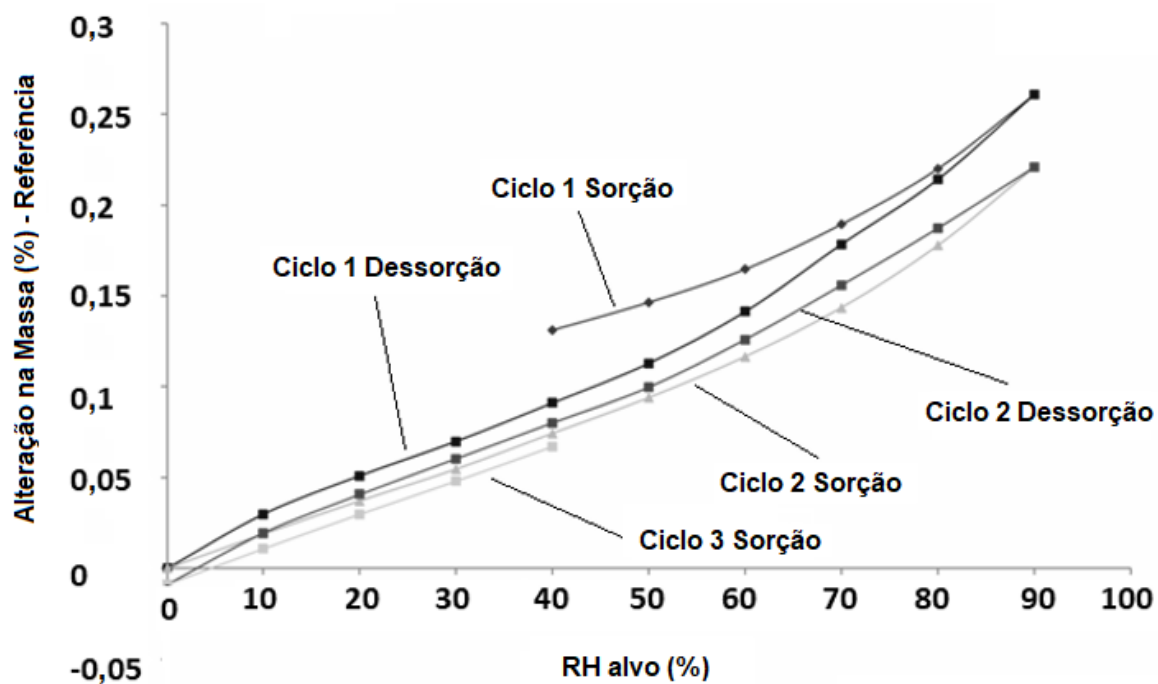


FIG. 41A

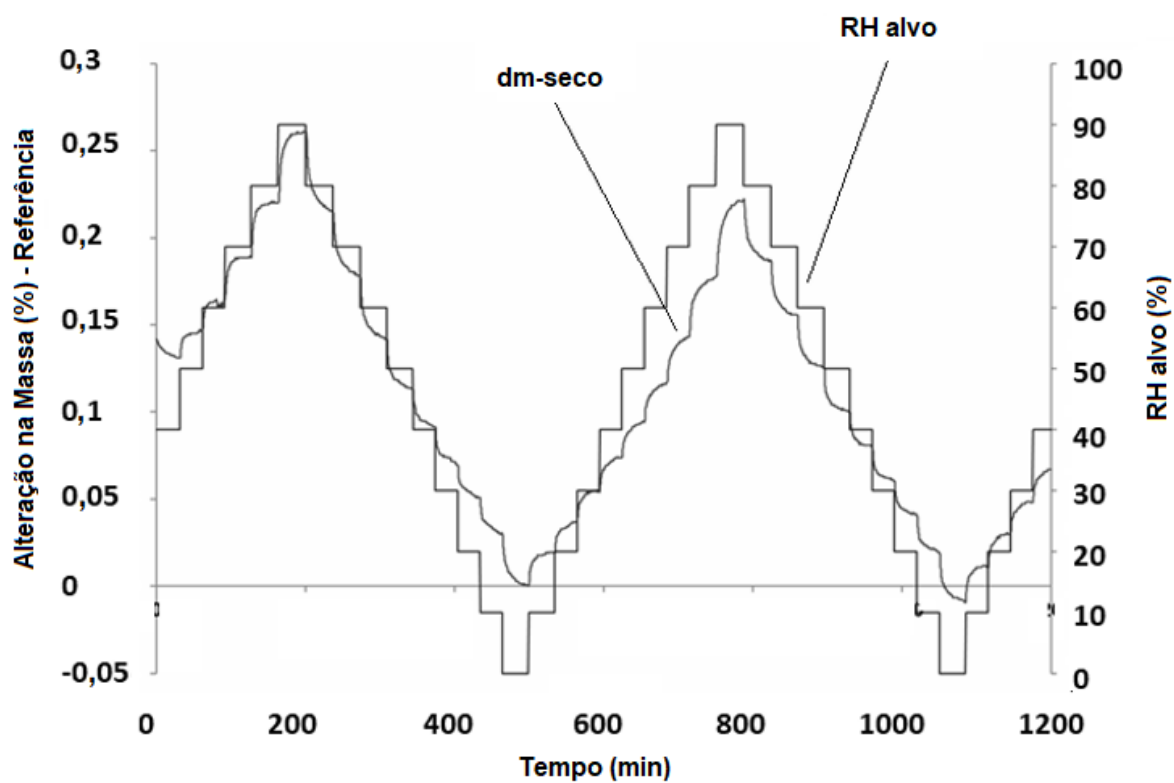


FIG. 41B

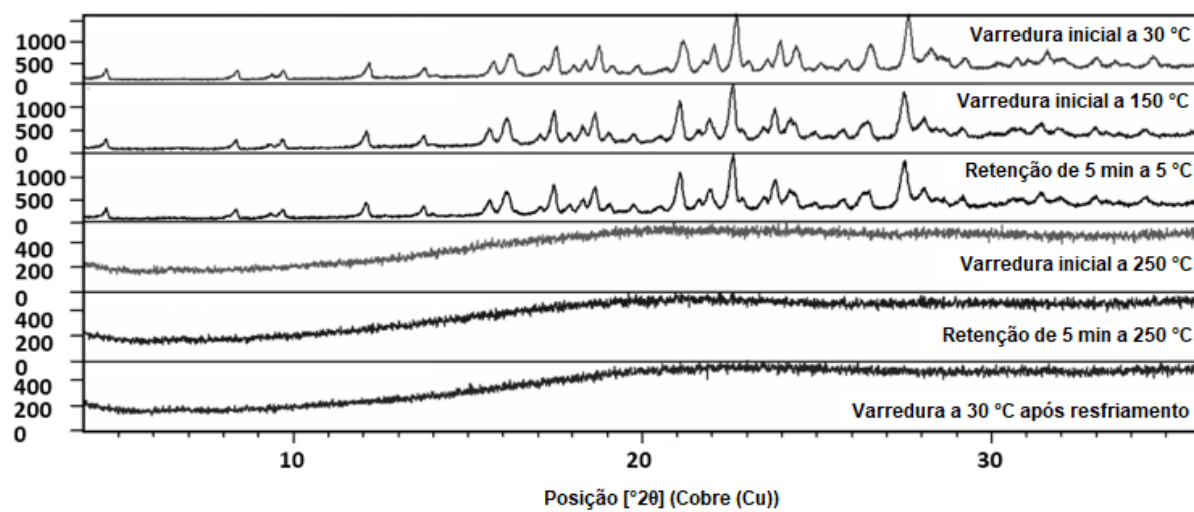


FIG. 42

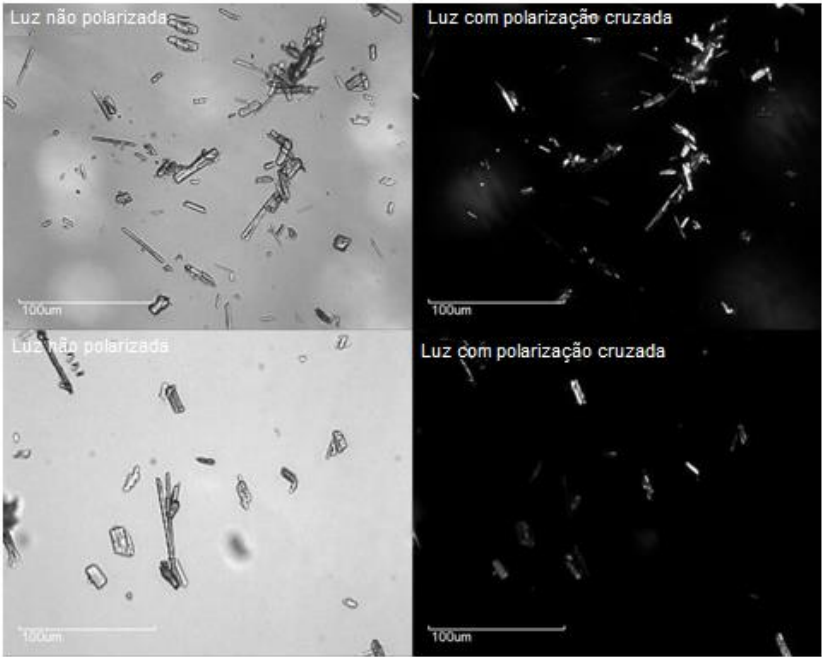


FIG. 43

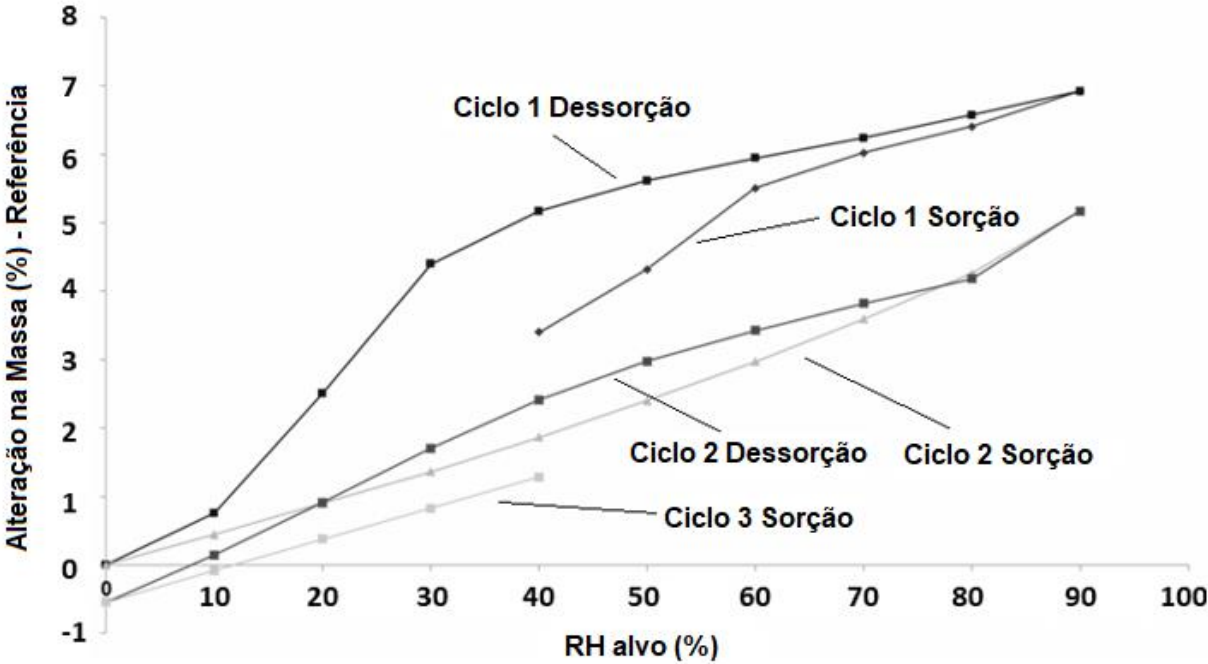


FIG. 44A

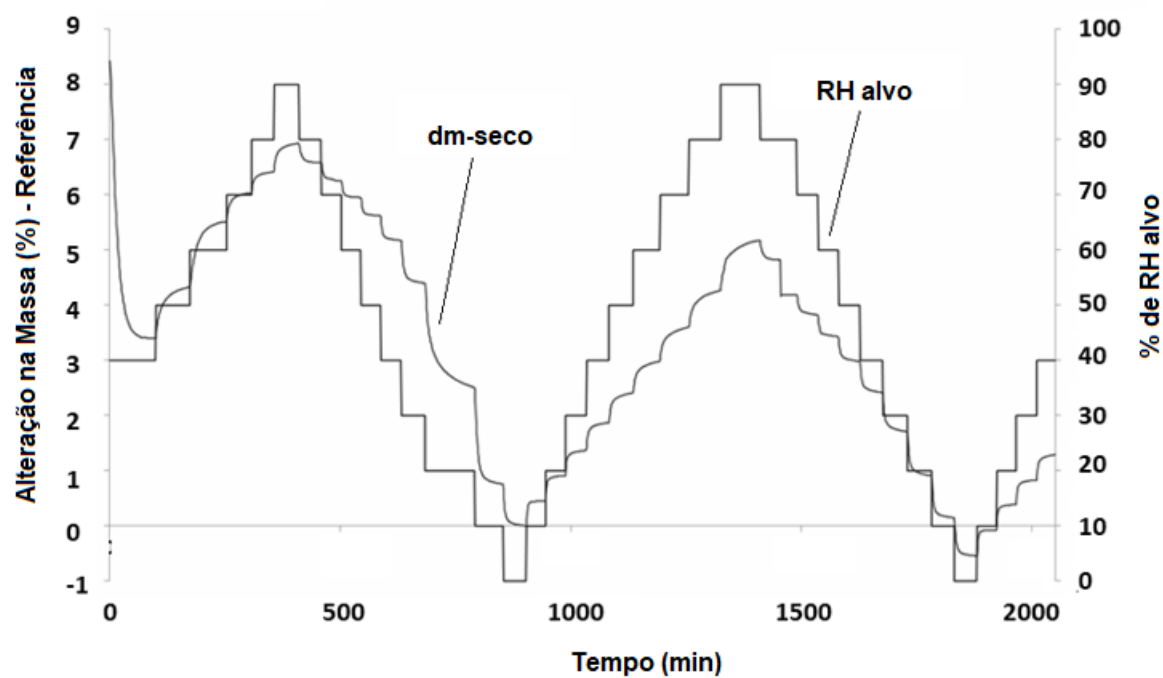


FIG. 44B

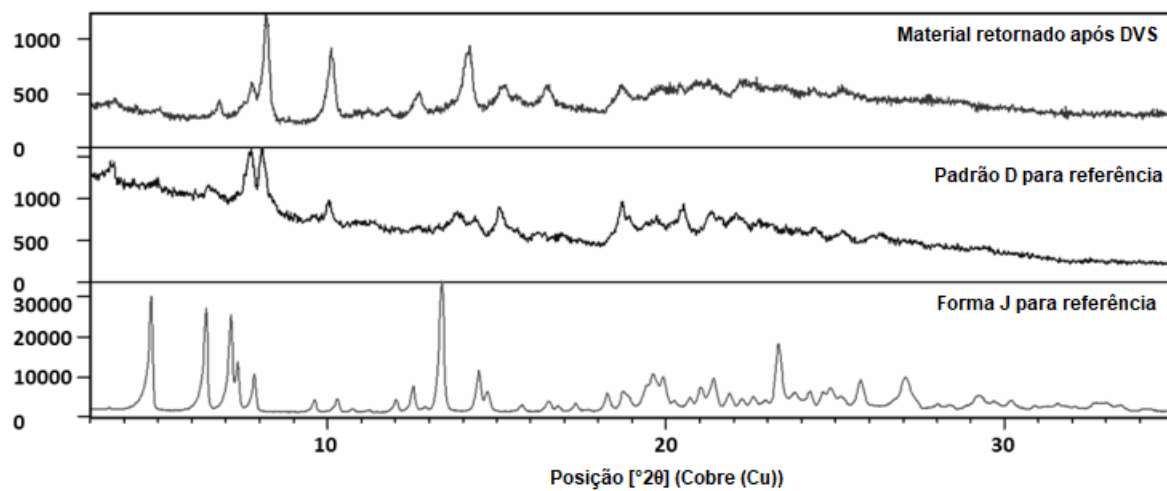


FIG. 44C

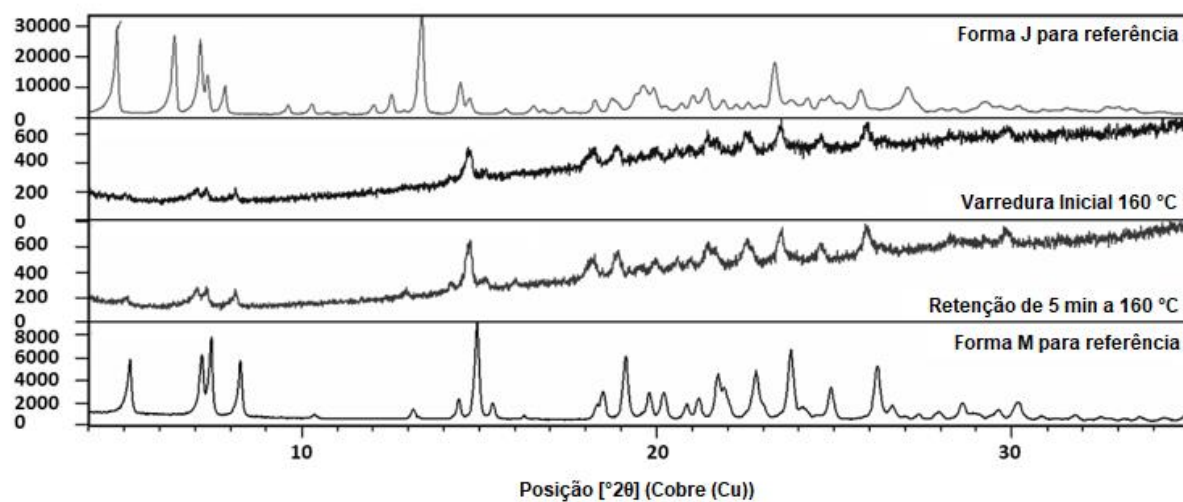


FIG. 44D

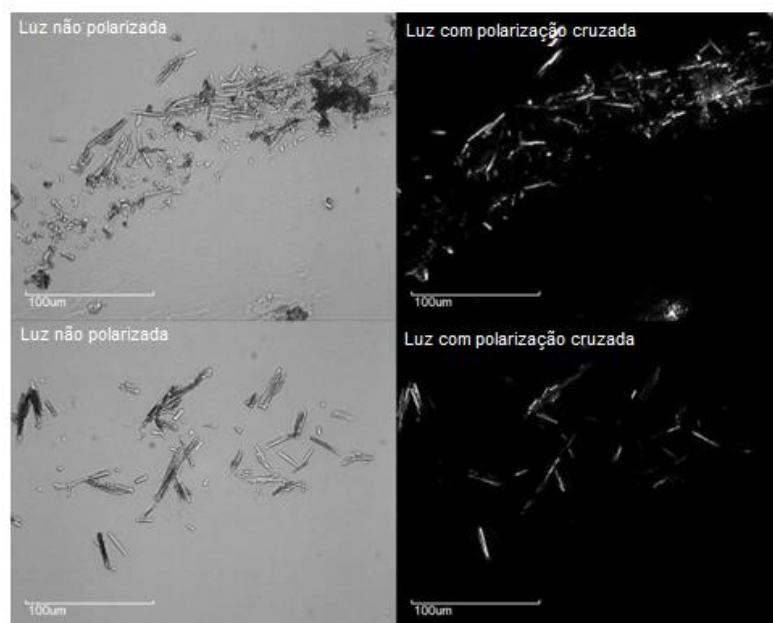


FIG. 44E

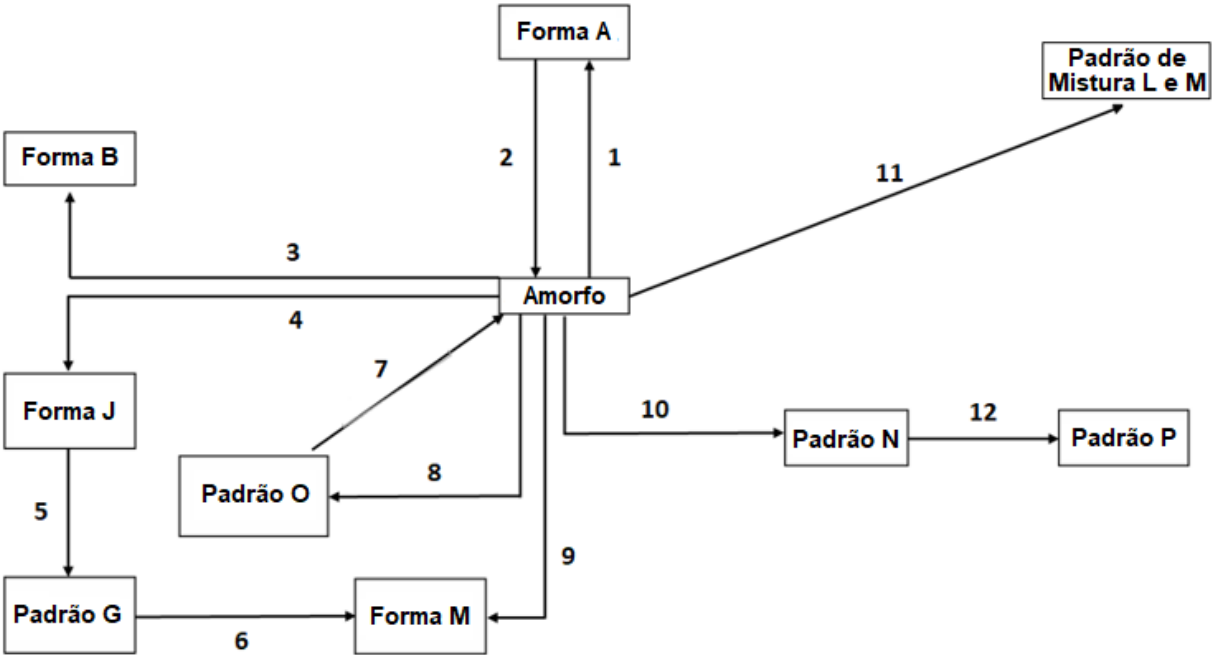


FIG. 45

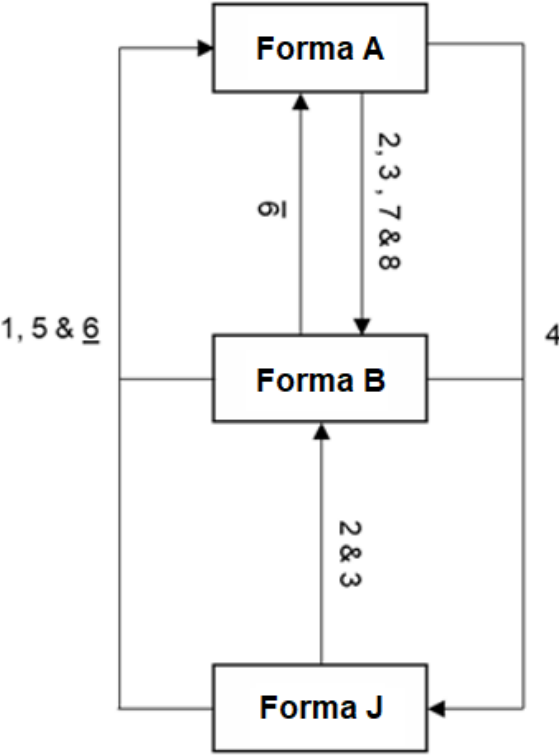


FIG. 46

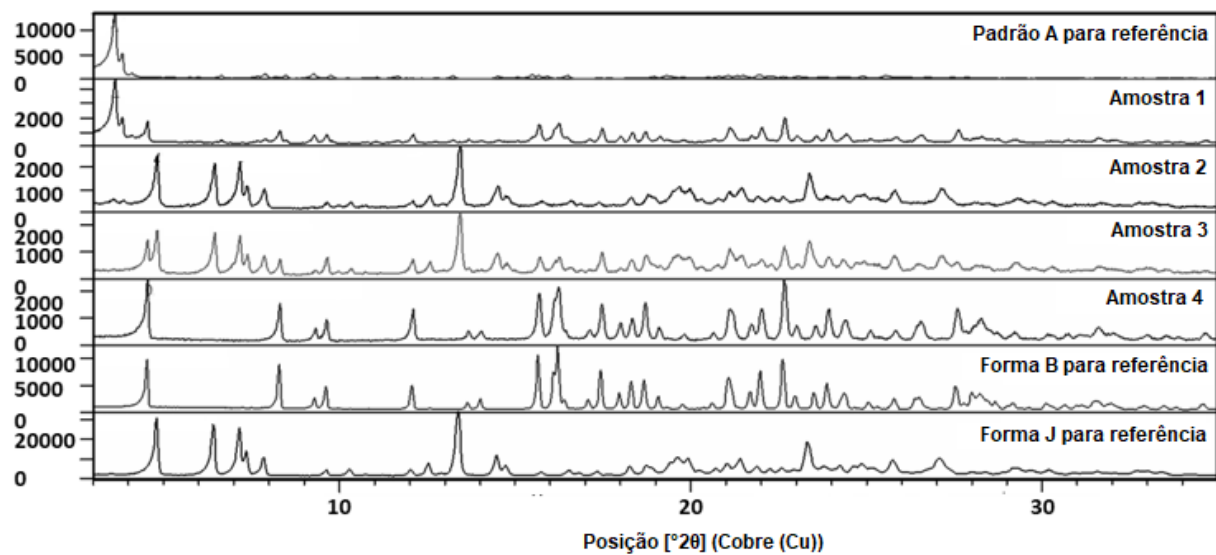


FIG. 47

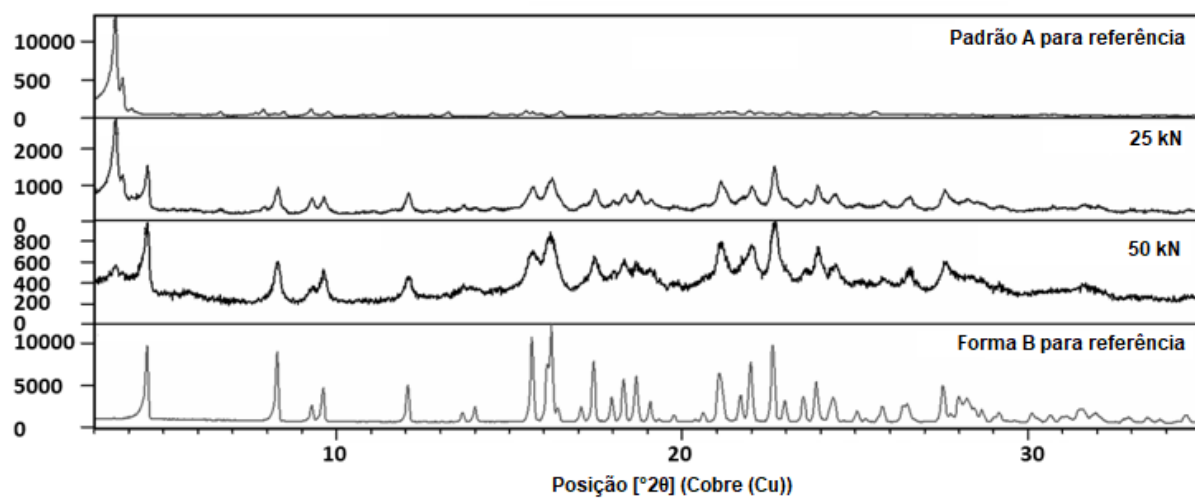


FIG. 48A

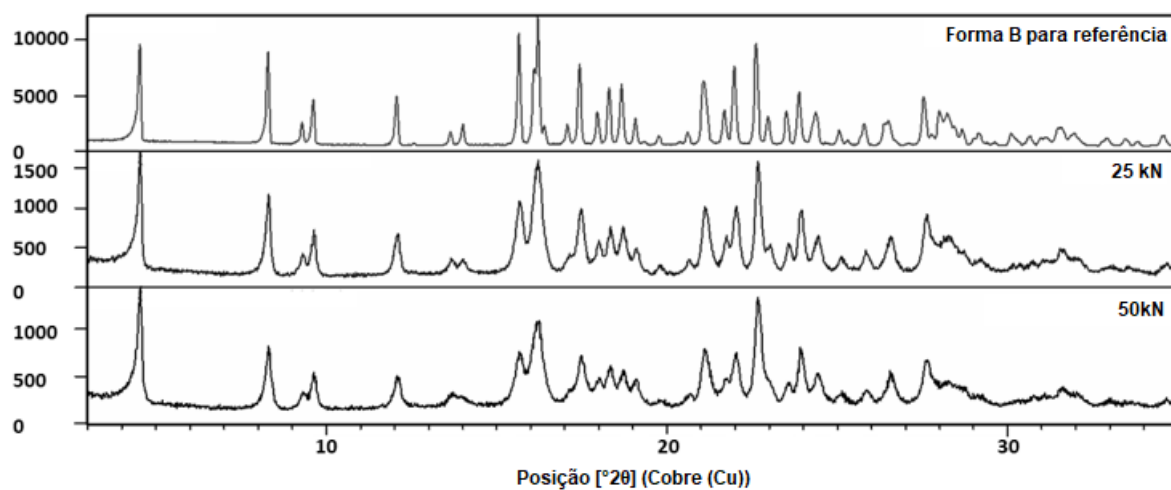


FIG. 48B

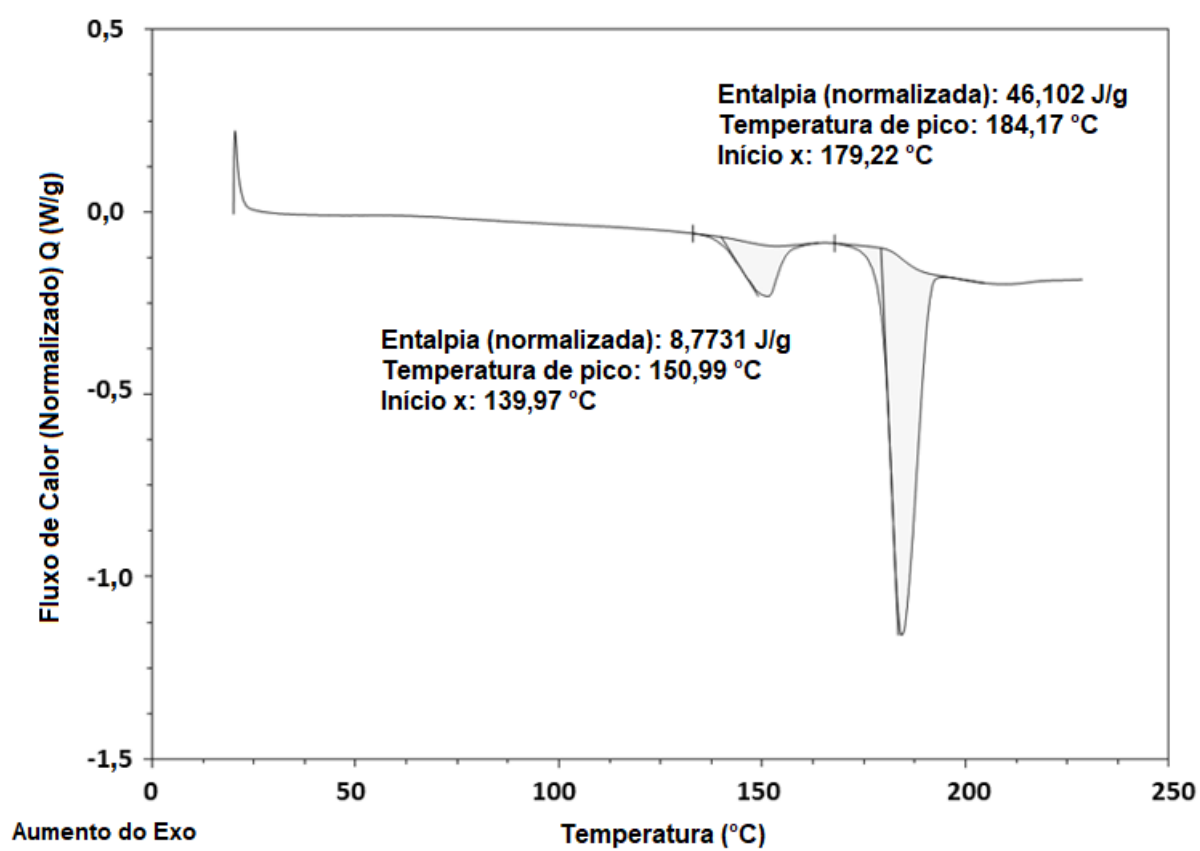


FIG. 49

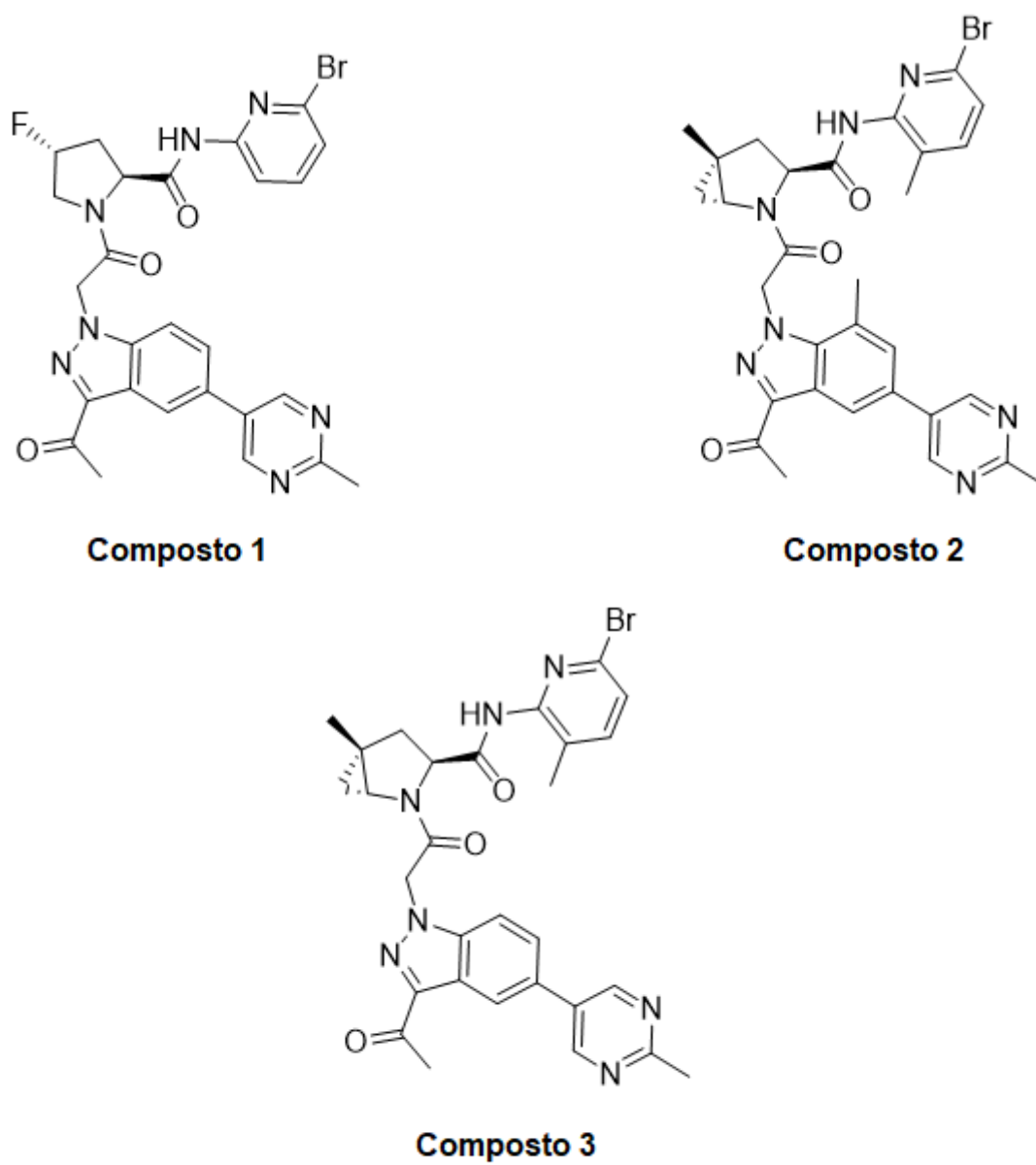


FIG. 50

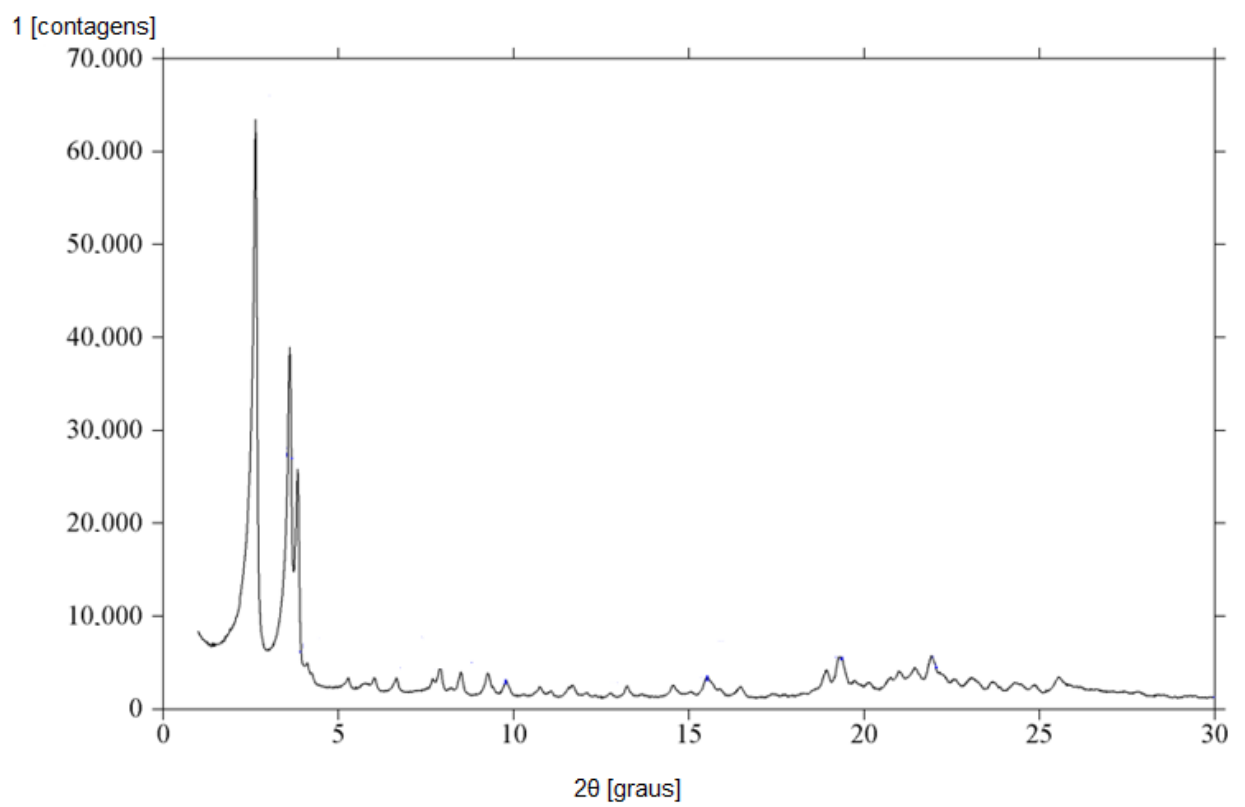


FIG. 51

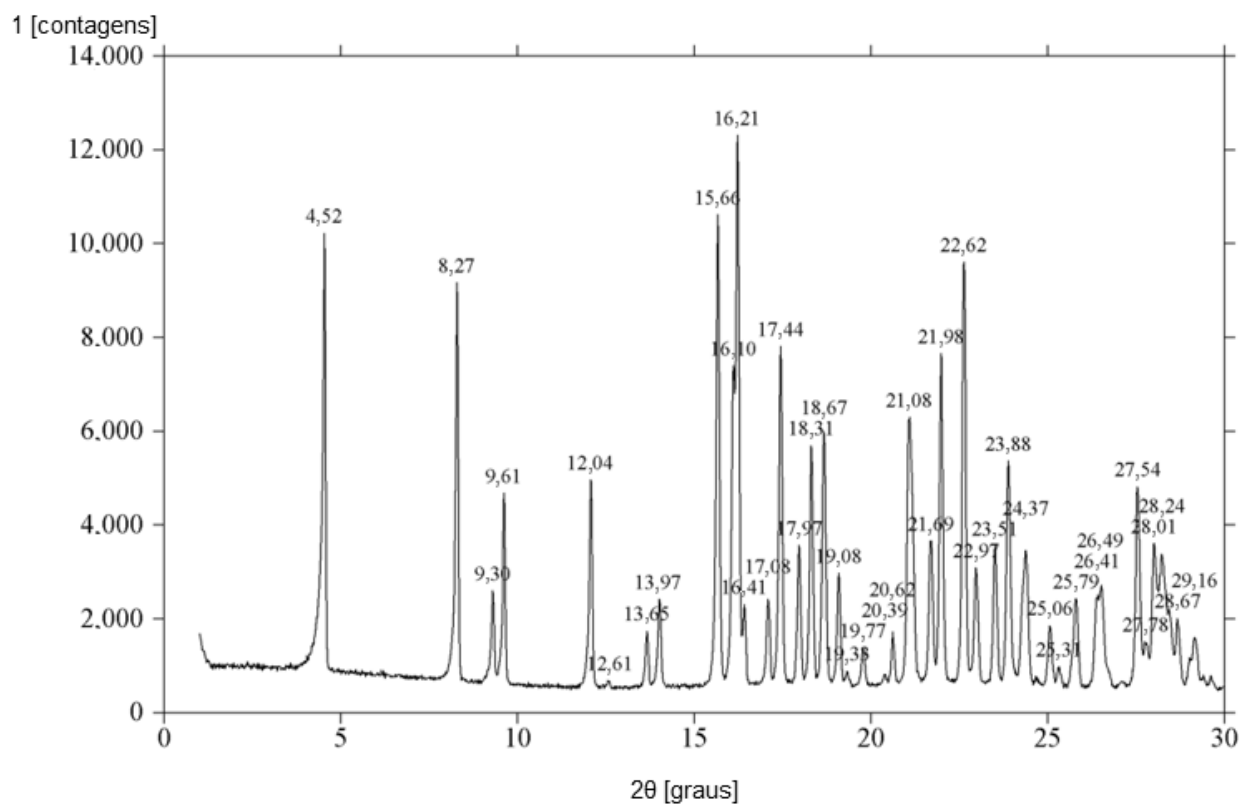


FIG. 52

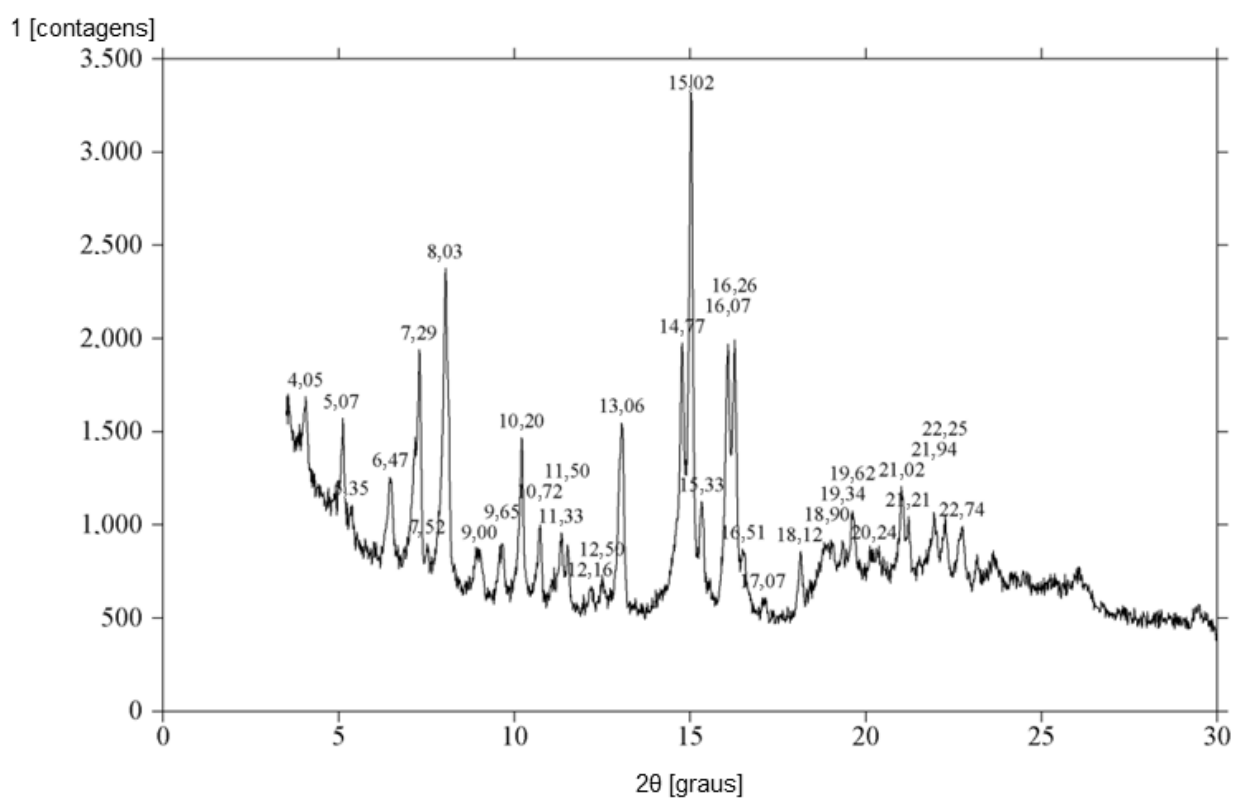


FIG. 53

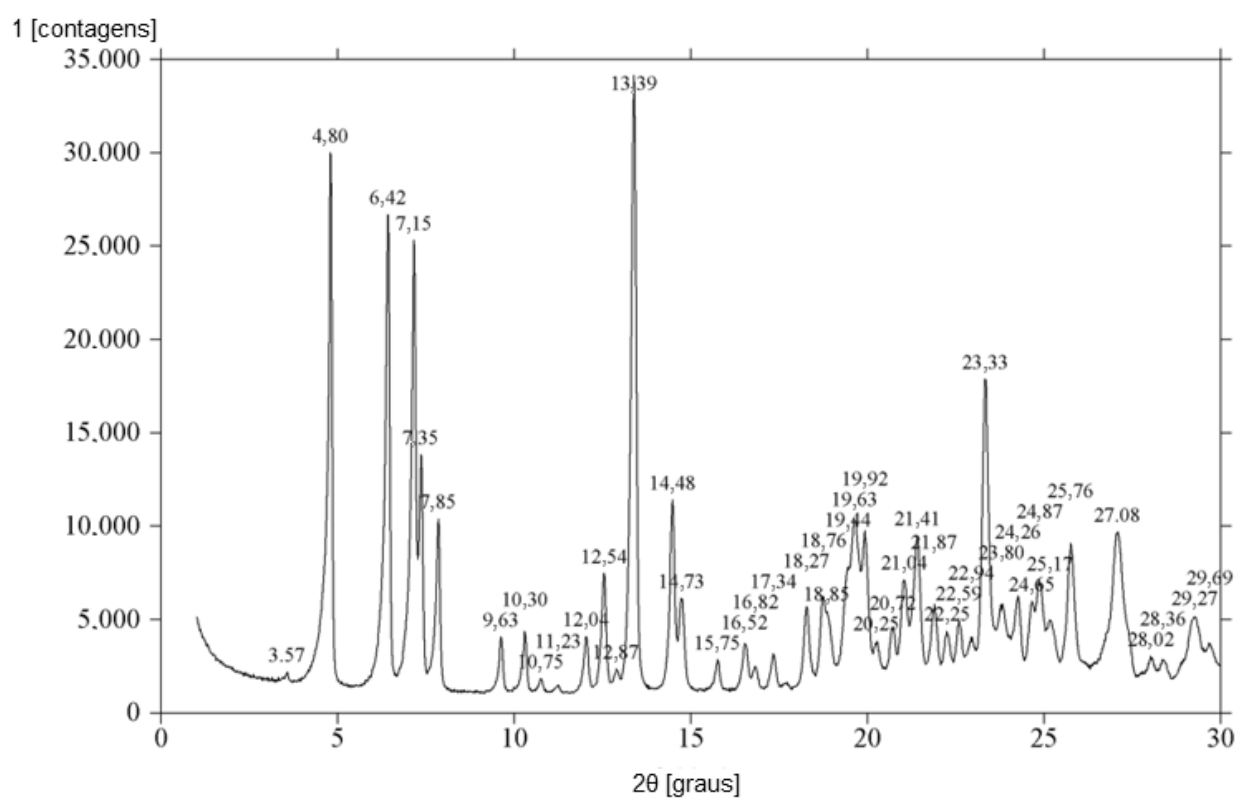


FIG. 54

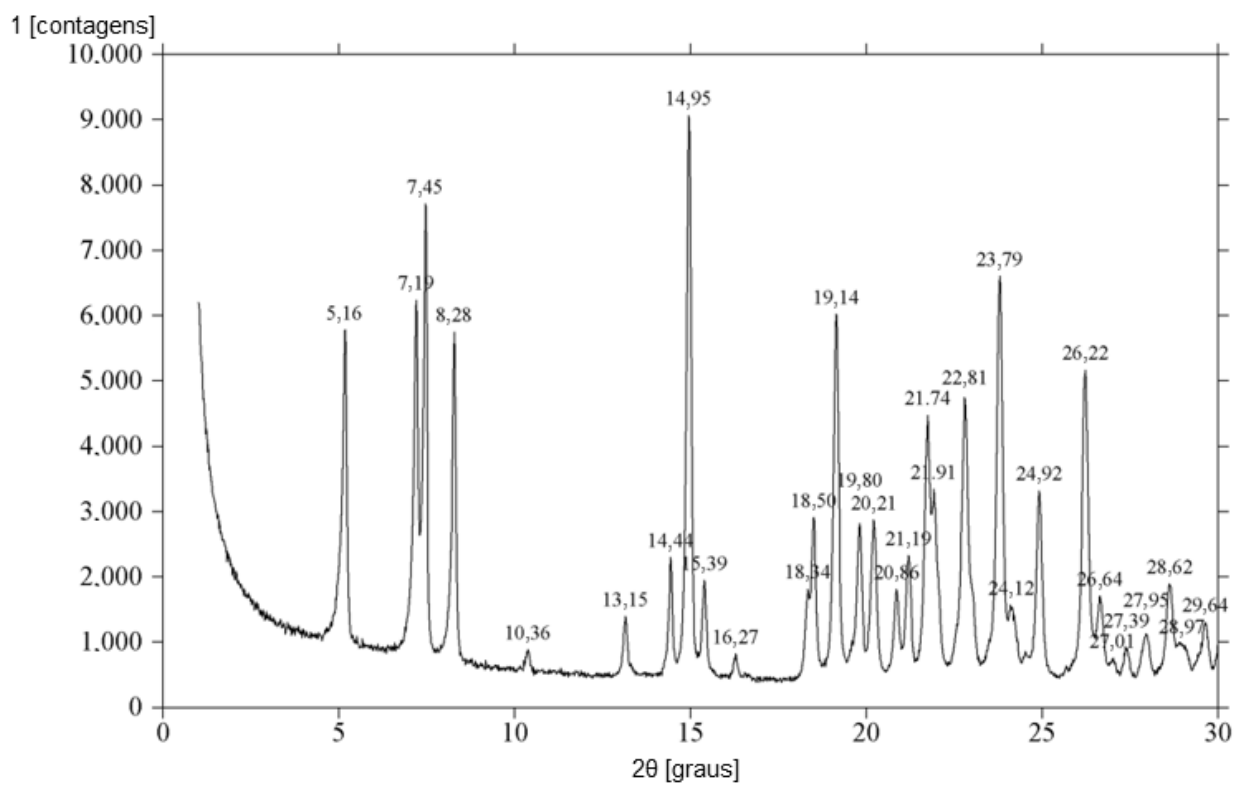


FIG. 55

Resumo da Patente de Invenção para: **"FORMAS MÓRFICAS DE INIBIDORES DE FATOR COMPLEMENTAR D"**

A invenção se refere a formas altamente cristalinas estáveis de composto **3** inibidor de fator complementar D para aplicações terapêuticas.