



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

(21) BR 112020022738-2 A2



(22) Data do Depósito: 16/05/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 02/02/2021

(54) Título: FORMAS CRISTALINAS DE UM INIBIDOR TLR7/TLR8

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 37/00.

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2018 CN PCT/CN2018/087448.

(71) Depositante(es): NOVARTIS AG.

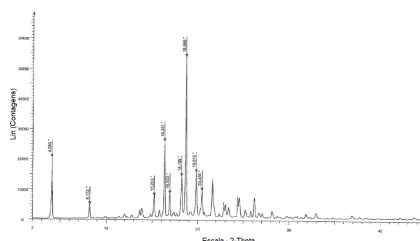
(72) Inventor(es): NICOLE BIERI; ANDREAS KORDIKOWSKI; BIN LI; PHILIPP LUSTENBERGER; RITA RAMOS; VIJAY SETHURAMAN; SISI ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT IB2019054066 de 16/05/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/220390 de 21/11/2019

(85) Data da Fase Nacional: 09/11/2020

(57) Resumo: FORMAS CRISTALINAS DE UM INIBIDOR TLR7/TLR8. Este pedido refere-se a várias formas cristalinas de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida em sua forma livre, bem como composições, método para produzir e métodos de uso das mesmas. Em algumas modalidades, as formas cristalinas também contêm água (hidratos). Estes materiais são úteis no tratamento de várias doenças autoimunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, lúpus cutâneo, lúpus discoide, doença mista do tecido conjuntivo, cirrose biliar primária, púrpura trombocitopenia imune, hidradenite supurativa, dermatomiosite, polimiosite, síndrome de Sjögren, artrite, artrite reumatoide e psoríase.



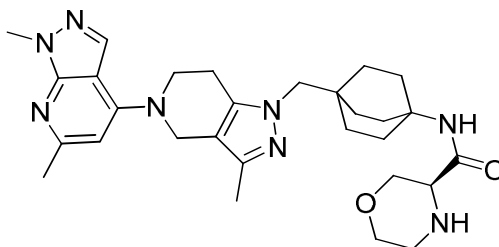
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**FORMAS CRISTALINAS DE UM INIBIDOR TLR7/TLR8**”.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente divulgação refere-se, de maneira geral, a formas cristalinas de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida. A presente divulgação também se refere, de maneira geral, a uma composição farmacêutica que compreende as formas cristalinas, bem como a métodos de produção e métodos de utilização das formas cristalinas no tratamento de doenças autoimunes particulares associadas à atividade de um Receptor do tipo Toll endossômico selecionado dentre TLR7 e TLR8 e métodos para obter tais formas cristalinas.

ANTECEDENTES

[0002] (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida foi revelado pela primeira vez como um sal de HCl no documento WO2018/047081, depositado em 6 de setembro de 2017, que é incorporado em sua totalidade a título de referência e é um inibidor duplo de TLR7 e TLR8 que tem a estrutura da Fórmula I:



Fórmula I

[0003] O composto de Fórmula I é útil no tratamento de vários estados de doença autoimune associados à atividade de um receptor endossômico do tipo Toll selecionado dentre TLR7 e TLR8. Como tal, o composto de Fórmula I é, portanto, útil no tratamento de certas doenças

autoimunes, incluindo, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus cutâneo, lúpus discoide, doença mista do tecido conjuntivo, cirrose biliar primária, púrpura trombocitopenia imune, hidradenite supurativa, dermatomiosite, polimiosite, síndrome de Sjögren, artrite, artrite reumatoide ou psoríase.

[0004] A forma de estado sólido do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) de um fármaco particular é muitas vezes um determinante importante da facilidade de preparação, higroscopicidade, estabilidade, solubilidade, estabilidade no armazenamento, facilidade de formulação, taxa de dissolução em fluidos gastrointestinais e biodisponibilidade *in vivo* do fármaco. As formas cristalinas ocorrem quando a mesma composição de matéria se cristaliza em um arranjo reticular diferente, resultando em diferentes propriedades termodinâmicas e estabilidades específicas para a forma cristalina particular. As formas cristalinas podem incluir também diferentes hidratos ou solvatos do mesmo composto. Ao decidir qual forma é a preferencial, as numerosas propriedades das formas são comparadas e a forma preferencial selecionada com base nas várias variáveis de propriedades físicas. É inteiramente possível que uma forma possa ser preferencial em algumas circunstâncias nas quais determinados aspectos, tais como facilidade de preparação, estabilidade, etc, sejam considerados cruciais. Em outras situações, uma forma diferente pode ser preferencial para maior taxa de dissolução e/ou biodisponibilidade superior. Ainda não é possível prever se um composto particular ou sal de um composto particular formará polimorfos, se quaisquer desses polimorfos serão adequados para uso comercial em uma composição terapêutica, ou quais polimorfos exibirão tais propriedades desejáveis.

SUMÁRIO

[0005] A presente divulgação fornece formas cristalinas de (S)-N-

(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida em uma forma livre (ou seja, não em uma forma de sal). Em uma modalidade particular, a forma livre inclui adicionalmente água (denominada no presente documento como hidrato).

[0006] A presente divulgação, portanto, fornece uma forma cristalina de (*S*)-*N*-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida em uma forma livre.

[0007] A presente divulgação fornece adicionalmente uma forma cristalina de um hidrato de (*S*)-*N*-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida.

[0008] As modalidades dessas formas cristalinas incluem as formas designadas no presente documento como Forma A e Forma H_A. Os nomes usados no presente documento para identificar uma forma específica, por exemplo, “Forma A” ou “Forma H_A”, não devem ser considerados limitantes no que diz respeito a qualquer outra substância que possui características físicas e químicas similares ou idênticas, mas ao invés deve ser entendido que essas designações são meros identificadores que devem ser interpretados de acordo com a informação de caracterização também apresentada no presente documento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0009] A **Figura 1** fornece um espectro de XRPD ilustrativo para a forma livre do composto de Fórmula I, designada, no presente documento, como Forma A, mostrando os graus 2θ (2-teta) no eixo X e a intensidade relativa no eixo Y.

[0010] A **Figura 2** fornece um DSC ilustrativo para a forma livre do composto de Fórmula I, designado no presente documento como Forma A.

[0011] A **Figura 3** fornece um TGA ilustrativo para a forma livre do composto de Fórmula I, designado no presente documento como Forma A.

[0012] A **Figura 4** fornece um espectro de XRPD ilustrativo para uma forma de hidrato do composto de Fórmula I, designada, no presente documento, como Forma H_A, mostrando os graus 2θ (2-teta) no eixo X e a intensidade relativa no eixo Y.

[0013] A **Figura 5** fornece um DSC ilustrativo para uma forma de hidrato do composto de Fórmula I, designada no presente documento como Forma H_A.

[0014] A **Figura 6** fornece um TGA ilustrativo para uma forma de hidrato do composto de Fórmula I, designada no presente documento como Forma H_A.

[0015] Listagens mais detalhadas dos picos de XRPD para cada uma das formas A e H_A são fornecidas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente, abaixo, nas quais a % de intensidade relativa ($I/I_0 \times 100$) também é fornecida. Deve ser entendido que, nos padrões ou espectros de difração de raios X de pó, existe variabilidade inerente nos valores medidos em graus 2θ (°2θ) devido a, por exemplo, variação instrumental (incluindo diferenças entre instrumentos). Como tal, deve ser entendido que existe uma variabilidade de até ± 0,2 °2θ nas medições de picos de XRPD e, mesmo assim, tais valores de pico ainda seriam considerados como sendo representativos de uma forma de estado sólido particular dos materiais cristalinos descritos no presente documento. Deve ser também entendido que outros valores medidos em experimentos de XRPD e experimentos de DSC/TGA, tais como intensidade relativa e teor de água, podem variar devido a, por exemplo, a preparação e/ou armazenamento das amostras e/ou condições ambientais, e, mesmo assim, os valores medidos ainda serão considerados como sendo representativos de uma forma de estado sólido particular dos materiais

cristalinos descritos no presente documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA DIVULGAÇÃO

[0016] A presente divulgação refere-se a uma forma cristalina da forma livre de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (o composto de Fórmula I), que é descrito e caracterizado no presente documento.

[0017] A presente invenção também se refere a uma forma cristalina de um hidrato de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida. Mais especificamente, a presente invenção se refere a uma forma cristalina de um hemi-heptahidrato de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida, que é descrita e caracterizada no presente documento.

[0018] Em uma modalidade, a presente divulgação fornece uma forma cristalina da forma livre de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Forma A) que tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) que compreende um pico representativo, em termos de 2θ , a $18,6 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ medido a uma temperatura de cerca de 25 $^{\circ}C$. Em outra modalidade, o padrão de XRPD compreende adicionalmente um ou mais picos representativos adicionais escolhidos dentre $4,1 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ e $16,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. Em um aspecto da modalidade anterior, o padrão de XRPD compreende adicionalmente um ou mais picos representativos adicionais escolhidos dentre $18,2 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ e $19,8 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ medidos a uma temperatura de cerca de 25 $^{\circ}C$. Consequentemente, o padrão de XRPD para a forma cristalina da forma livre do composto de Fórmula I pode compreender um, dois,

três ou quatro picos representativos selecionados dentre $18,6 \pm 0,2$ °2 θ , $4,1 \pm 0,2$ °2 θ , $16,3 \pm 0,2$ °2 θ , $18,2 \pm 0,2$ °2 θ e $19,8 \pm 0,2$ °2 θ medidos a uma temperatura de cerca de 25 °C. Em outra modalidade, a forma cristalina da forma livre do composto de Fórmula I tem um padrão de XRPD que pode incluir adicionalmente um ou mais picos representativos adicionais escolhidos dentre $8,2 \pm 0,2$ °2 θ , $15,2 \pm 0,2$ °2 θ e $16,9 \pm 0,2$ °2 θ medidos a uma temperatura de cerca de 25 °C. Assim, o padrão de XRPD para a forma cristalina da forma livre do composto de Fórmula I pode compreender um, dois, três, quatro, cinco ou seis picos representativos selecionados dentre $18,6 \pm 0,2$ °2 θ , $4,1 \pm 0,2$ °2 θ , $16,3 \pm 0,2$ °2 θ , $18,2 \pm 0,2$ °2 θ , $19,8 \pm 0,2$ °2 θ , $8,2 \pm 0,2$ °2 θ , $15,2 \pm 0,2$ °2 θ e $16,9 \pm 0,2$ °2 θ medidos a uma temperatura de cerca de 25 °C. O padrão de XRPD para a forma cristalina da forma livre do composto de Fórmula I pode compreender um, dois, três, quatro, cinco ou seis picos representativos selecionados dentre os picos revelados na tabela 1 e medidos a uma temperatura de cerca de 25 °C.

[0019] Em outro aspecto da modalidade acima, a forma cristalina da forma livre do composto de Fórmula I é caracterizada por um padrão de difração de raios X de pó que compreende quatro ou mais valores 2 θ (CuK α λ = 1,54184 Å) selecionados do grupo que consiste em $4,1 \pm 0,2$ °, $8,2 \pm 0,2$ °, $15,2 \pm 0,2$ °, $16,3 \pm 0,2$ °, $16,9 \pm 0,2$ °, $18,2 \pm 0,2$ °, $18,6 \pm 0,2$ °, $19,8 \pm 0,2$ ° e $20,4 \pm 0,2$, medidos a uma temperatura de cerca de 25 °C.

[0020] Em outro aspecto da modalidade acima, a forma cristalina da forma livre do composto de Fórmula I é caracterizada por um padrão de difração de raios X de pó que compreende cinco ou mais valores 2 θ (CuK α λ = 1,54184 Å) selecionados do grupo que consiste em $4,1 \pm 0,2$ °, $8,2 \pm 0,2$ °, $15,2 \pm 0,2$ °, $16,3 \pm 0,2$ °, $16,9 \pm 0,2$ °, $18,2 \pm 0,2$ °, $18,6 \pm 0,2$ °, $19,8 \pm 0,2$ ° e $20,4 \pm 0,2$, medidos a uma temperatura de cerca de 25°C.

[0021] Em ainda outro aspecto da modalidade acima, a forma cristalina da forma livre do composto de Fórmula I tem um padrão de XRPD substancialmente como mostrado na Figura 1. Deve ser entendido que o teor de água da Forma A pode estar na faixa de cerca de 0% a cerca de 1,5% e ainda ser considerado uma forma cristalina que tem o padrão de XRPD que compreende o um, dois, três, quatro, cinco ou seis picos representativos descritos acima ou na Tabela 1. O teor de água como determinado pelo método de titulação Karl Fischer para a Forma A é de 0,9%.

[0022] A forma cristalina da forma livre de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida pode ser caracterizada termicamente. Em uma modalidade, uma forma cristalina da forma livre do composto de Fórmula I tem um perfil térmico medido por Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min que compreende um único pico endotérmico que começa em cerca de 182,7 °C com entalpia ΔH de 65 J/g.

[0023] Em outra modalidade, a forma cristalina da forma livre do composto de Fórmula I tem um termograma DSC que é substancialmente como mostrado na Figura 2. Deve ser entendido que formas hidratadas podem fornecer diferentes termogramas (em termos do perfil e formato do pico) dependendo dos parâmetros do instrumento, portanto, o mesmo material pode ter termogramas que parecem substancialmente diferentes um do outro quando os dados são gerados em dois instrumentos diferentes.

[0024] Em outra modalidade, a forma cristalina da forma livre do composto de Fórmula I tem um diagrama de análise termogravimétrica (TGA) substancialmente igual àquele mostrado na Figura 3. A perda de peso por TGA é cerca de 0,4% a 182°C.

[0025] Em ainda outra modalidade, a forma cristalina A é substancialmente pura em termos de fase.

[0026] Em ainda outra modalidade, a invenção se refere a um processo para produzir a Forma A cristalina do composto (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida, o dito método compreende as etapas de:

- a) Suspender uma forma livre amorfa de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida em acetona ou isopropanol para formar uma mistura de suspensão,
- b) Aquecer a mistura de suspensão a uma temperatura de cerca de 50°C até a dissolução para formar uma solução,
- c) Resfriar a solução para cerca de 15 °C durante um período de cerca de 4 h para formar uma mistura de suspensão,
- d) Opcionalmente, repetir as etapas b) e c) uma ou duas vezes,
- e) Aquecer a mistura de suspensão para cerca de 50 °C e adicionar heptano gota a gota,
- f) Agitar a mistura a 50°C por cerca de 1 h,
- g) Resfriar a solução para cerca de 15 °C durante um período de cerca de 4 h para formar uma mistura de suspensão,
- h) Agitar a mistura de suspensão a 15 °C por 1 h, e
- i) Filtrar a suspensão para coletar a Forma cristalina A.

[0027] A presente invenção fornece adicionalmente uma forma cristalina de um hidrato de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Forma H_A) que tem um padrão de difração de raios X de pó (XRPD) que compreende um pico representativo, em termos de $^{\circ}2\theta$, a $14,3 \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, medido a uma

temperatura de cerca de 25°C. Em outra modalidade, o padrão de XRPD compreende adicionalmente um ou mais picos representativos adicionais escolhidos dentre $6,6 \pm 0,2$ °2 θ , $16,0 \pm 0,2$ °2 θ e $17,3 \pm 0,2$ °2 θ , medidos a uma temperatura de cerca de 25 °C.

Alternativamente, o padrão de XRPD para a forma cristalina do dito hidrato do composto de Fórmula I pode compreender um, dois, três ou quatro picos representativos escolhidos dentre $14,3 \pm 0,2$ °2 θ , $6,6 \pm 0,2$ °2 θ , $16,0 \pm 0,2$ °2 θ , e $17,3 \pm 0,2$ °2 θ , medido a uma temperatura de cerca de 25 °C.

[0028] Em outra modalidade, a forma cristalina do dito hidrato do composto de Fórmula I tem um padrão de XRPD que pode incluir adicionalmente um ou mais picos representativos adicionais selecionados dentre $23,5 \pm 0,2$ °2 θ , $26,5 \pm 0,2$ °2 θ e $27,3 \pm 0,2$ °2 θ . Assim, o padrão de XRPD para a forma cristalina do dito hidrato do composto de Fórmula I pode compreender um, dois, três, quatro, cinco ou seis picos representativos escolhidos dentre $14,3 \pm 0,2$ °2 θ , $6,6 \pm 0,2$ °2 θ , $16,0 \pm 0,2$ °2 θ , $17,3 \pm 0,2$ °2 θ , $23,5 \pm 0,2$ °2 θ , $26,5 \pm 0,2$ °2 θ e $27,3 \pm 0,2$ °2 θ ou escolhidos dentre os picos revelados na Tabela 2 e medidos a uma temperatura de cerca de 25°C.

[0029] Em outra modalidade, a dita forma de hidrato é caracterizada por um padrão de difração de raios X de pó que compreende quatro ou mais valores 2 θ (CuK α λ = 1,54184 Å) selecionados do grupo que consiste em $6,6 \pm 0,2$ °, $7,1 \pm 0,2$ °, $10,6 \pm 0,2$ °, $13,2 \pm 0,2$ °, $14,3 \pm 0,2$ °, $16,0 \pm 0,2$ °, $17,3 \pm 0,2$ °, $23,5 \pm 0,2$ °, $26,5 \pm 0,2$ e $27,3 \pm 0,2$ °2 θ , medidos a uma temperatura de cerca de 25 °C.

[0030] Em outra modalidade, a dita forma de hidrato é caracterizada por um padrão de difração de raios X de pó que compreende cinco ou mais valores 2 θ (CuK α λ = 1,54184 Å) selecionados do grupo que consiste em $6,6 \pm 0,2$ °, $7,1 \pm 0,2$ °, $10,6 \pm 0,2$ °, $13,2 \pm 0,2$ °, $14,3 \pm 0,2$ °, $16,0 \pm 0,2$ °, $17,3 \pm 0,2$ °, $23,5 \pm 0,2$ °, $26,5 \pm 0,2$ e $27,3 \pm 0,2$ °2 θ , medidos

a uma temperatura de cerca de 25°C.

[0031] Em ainda outra modalidade, uma forma cristalina de um hidrato do composto de Fórmula I tem um padrão de XRPD substancialmente como mostrado na Figura 4. Deve ser entendido que o teor de água da Forma H_A pode estar na faixa de cerca de 9% a cerca de 12% e ainda ser considerado um hidrato que tem o padrão de XRPD compreendendo o um, dois, três, quatro, cinco ou seis picos representativos descritos acima. O teor de água como determinado pelo método de titulação Karl Fischer para a Forma H_A é de 10,6%.

[0032] A forma cristalina do hidrato de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida pode ser caracterizada termicamente. Em uma modalidade, uma forma cristalina do hidrato do composto de Fórmula I tem um perfil termogravimétrico diferencial compreendendo um pico endotérmico começando em cerca de 54,2 °C com uma entalpia ΔH de 284 J/g (correspondendo à desidratação) e um pico endotérmico começando em cerca de 130,6 °C com uma entalpia ΔH de 24 J/g (correspondendo à fusão).

[0033] Em outra modalidade, uma forma cristalina do hidrato do composto de Fórmula I tem um termograma DSC que é substancialmente como mostrado na Figura 5. Deve ser entendido que formas hidratadas podem fornecer diferentes termogramas (em termos do perfil e formato do pico) dependendo dos parâmetros do instrumento, portanto, o mesmo material pode ter termogramas que parecem substancialmente diferentes um do outro quando os dados são gerados em dois instrumentos diferentes.

[0034] Em outra modalidade, uma forma cristalina do hidrato do composto de Fórmula I tem um diagrama de análise termogravimétrica (TGA) substancialmente igual àquele mostrado na Figura 6. A perda de peso por TGA é cerca de 9,9% a 96°C.

[0035] Em ainda outra modalidade, a forma cristalina H_A descrita acima é uma forma hemi-hepta-hidratada.

[0036] Em ainda outra modalidade, a forma cristalina H_A é substancialmente pura em termos de fase.

[0037] Em ainda outra modalidade, a invenção se refere a um processo para produzir a Forma H_A cristalina do composto (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida, o dito método compreende as etapas de:

- a) Suspender uma forma livre amorfa de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida em uma mistura de solvente contendo pelo menos cerca de 2% em peso de água para formar uma mistura de suspensão,
- b) Aquecer a mistura de suspensão a uma temperatura até a dissolução para formar uma solução,
- c) Resfriar a solução para cerca de -10 °C para formar uma suspensão,
- d) Filtrar a suspensão para coletar a Forma cristalina H_A.

[0038] Em um aspecto particular da modalidade acima, a invenção se refere a um processo para produzir a forma cristalina A em que a mistura de solventes na etapa a) compreende acetona, álcool, tetra-hidrofurano ou acetonitrila.

[0039] Em ainda outro aspecto da modalidade anterior, a invenção se refere a um processo para produzir a forma cristalina A, em que a mistura de solvente na etapa a) é selecionada dentre acetona/água 98:2 (peso por peso) e isopropanol/água 95:5 (peso por peso).

[0040] Em outra modalidade, a invenção se refere a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente

eficaz de uma forma cristalina de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Forma A ou Forma H_A ou uma combinação das mesmas) e pelo menos um carreador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade particular, a invenção se refere a uma composição farmacêutica que compreende a forma cristalina A e um ou mais carreadores, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em ainda outro aspecto, a invenção se refere a uma composição farmacêutica que compreende a forma cristalina A em fase substancialmente pura. Em ainda outra modalidade, a invenção se refere a uma formulação farmacêutica que compreende a forma cristalina A e que compreende adicionalmente pelo menos uma outra forma de estado sólido de 5(S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida. Em um aspecto dessa modalidade, a outra forma no estado sólido é a forma cristalina H_A. Em ainda outra modalidade, a outra forma de estado sólido é uma forma amorfa de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida.

[0041] Em uma modalidade particular, a invenção se refere a uma composição farmacêutica que compreende a forma cristalina H_A e um ou mais carreadores, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em ainda outro aspecto, a invenção se refere a uma composição farmacêutica que compreende a forma cristalina H_A em fase substancialmente pura. Em ainda outra modalidade, a invenção se refere a uma formulação farmacêutica que compreende a forma cristalina H_A e que compreende adicionalmente pelo menos uma outra forma de estado sólido de 5(S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-

4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida. Em um aspecto dessa modalidade, a outra forma de estado sólido é a forma cristalina A. Em ainda outra modalidade, a outra forma de estado sólido é uma forma amorfa de (S)-*N*-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida.

[0042] Em outras modalidades, a invenção se refere a combinações, em combinações farmacêuticas particulares, que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina de (S)-*N*-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Forma A, Forma H_A ou combinação das mesmas) e um ou mais agentes terapêuticos.

[0043] Em uma modalidade particular, a invenção se refere a uma combinação farmacêutica que compreende a forma cristalina A e um ou mais agentes terapêuticos. Em ainda outro aspecto, a invenção se refere a uma combinação farmacêutica que compreende a forma cristalina A em fase substancialmente pura e um ou mais agentes terapêuticos. Em ainda outra modalidade, a invenção se refere a uma formulação farmacêutica que compreende a forma cristalina A e que compreende adicionalmente pelo menos uma outra forma de estado sólido de 5(S)-*N*-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida. Em um aspecto dessa modalidade, a outra forma no estado sólido é a forma cristalina H_A. Em ainda outra modalidade, a outra forma de estado sólido é uma forma amorfa de (S)-*N*-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida.

[0044] Em uma modalidade particular, a invenção se refere a uma combinação farmacêutica que compreende a forma cristalina H_A e um ou mais agentes terapêuticos. Em ainda outro aspecto, a invenção se refere a uma combinação farmacêutica que compreende a forma cristalina H_A em fase substancialmente pura e um ou mais agentes terapêuticos. Em ainda outra modalidade, a invenção se refere a uma formulação farmacêutica que compreende a forma cristalina H_A e que compreende adicionalmente pelo menos uma outra forma de estado sólido de 5(S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida. Em um aspecto dessa modalidade, a outra forma de estado sólido é a forma cristalina A. Em ainda outra modalidade, a outra forma de estado sólido é uma forma amorfa de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida.

[0045] Em outra modalidade, a invenção fornece combinações farmacêuticas como descrito acima, em que o segundo agente é selecionado independentemente do grupo que consiste em agentes anti-inflamatórios, agentes imunomoduladores, agentes imunossuppressores, citocinas, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs), compostos antimaláricos, compostos antirreumáticos, inibidores do fator de ativação de células B (BAFF), inibidores do estimulador de linfócitos B (BLyS) e hormônios esteroides.

[0046] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar uma doença autoimune, em um indivíduo em necessidade do mesmo, sendo que o método compreende: administrar a um indivíduo em necessidade da mesma, uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-

il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Forma A, Forma H_A ou uma combinação das mesmas), sozinha ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos.

[0047] Em outra modalidade, a invenção se refere a um método para tratar uma doença autoimune, em um indivíduo em necessidade do mesmo, que compreende administrar ao dito indivíduo uma composição farmacêutica como descrito acima, sozinha ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos.

[0048] Em outra modalidade, a invenção se refere a um método para tratar uma doença autoimune, em um indivíduo em necessidade do mesmo, que compreende administrar ao dito indivíduo uma combinação farmacêutica como descrito acima.

[0049] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de uma forma cristalina de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Forma A, Forma H_A ou uma combinação das mesmas), sozinha ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos, para o tratamento de uma doença autoimune.

[0050] Em ainda outra modalidade, a invenção se refere a uma forma cristalina de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Forma A, Forma H_A ou uma combinação das mesmas), para uso no tratamento de uma doença autoimune.

[0051] Em ainda outra modalidade, a invenção se refere a uma combinação de uma forma cristalina de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Forma A, Forma H_A ou uma combinação das mesmas) e um ou mais agentes

terapêuticos, para uso no tratamento de uma doença autoimune.

[0052] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método de tratamento, um uso, um composto para uso ou uma combinação para uso como descrito acima, em que a doença autoimune é associada à atividade de um receptor do tipo Toll endossômico selecionado dentre TLR7 e TLR8. Em um aspecto dessa modalidade, a doença autoimune associada à atividade de um receptor do tipo Toll endossômico selecionado dentre TLR7 e TLR8 é selecionada dentre lúpus eritematoso sistêmico, lúpus cutâneo, lúpus discoide, doença mista do tecido conjuntivo, cirrose biliar primária, púrpura trombocitopênica imune, hidradenite supurativa, dermatomiosite, polimiosite, síndrome de Sjögren, artrite, artrite reumatoide ou psoríase.

[0053] Em uma modalidade, a invenção se refere ao método, o uso ou a combinação para uso de acordo com a modalidade acima, em que o agente terapêutico é administrado junto em uma única composição ou administrado separadamente em duas ou mais formas de composições diferentes.

[0054] Em uma modalidade, a invenção refere-se ao método, ao uso ou à combinação para uso como descrito acima, em que o agente terapêutico é administrado simultaneamente com, antes ou subsequentemente a uma forma cristalina de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida.

[0055] Observou-se que as formas cristalinas descritas no presente documento têm propriedades vantajosas. Os critérios para seleção são considerações toxicológicas, cristalinidade, ponto de fusão, higroscopicidade, estabilidade a granel, compatibilidade com excipientes, pH de solução aquosa, solubilidade em água e meios aquosos, morfologia, manipulação e comportamento polimórfico. A forma A livre e a

forma H_A hidratada demonstraram comportamentos superiores, especialmente em relação ao sal de HCl que era previamente conhecido e descrito no documento WO2018/047081. Foi constatado que o sal de HCl é deliquescente acima de 70% de UR e também tinha uma corrosividade potencial.

[0056] A forma cristalina A é uma forma anidra de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida que é altamente cristalina consistindo em partículas tabulares finas. A mesma é ligeiramente higroscópica até 70% de UR, escolhendo-se 1,3% de umidade, no entanto, em umidades superiores (ou seja, acima de 70% HR), transforma-se na forma cristalina de hidrato H_A.

[0057] A forma cristalina H_A é uma forma hidratada de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida. Os dados de TGA e DVS indicam que a mesma é um hemihepta-hidrato. A forma cristalina H_A é ligeiramente higroscópica em umidades acima de 30% de UR. Abaixo de 20% de UR, a mesma desidrata para uma forma anidratada não caracterizada que reidrata de volta para a forma hidratada H_A uma vez que a umidade alcança 30% de UR.

Estabilidade em solvente:

[0058] Equilíbrios competitivos foram realizados para investigar a estabilidade relativa da forma A e H_A em um equilíbrio de solvente competitivo. Uma mistura 1:1 da forma A e da forma H_A foi preparada e suspensa em vários solventes ou misturas dos mesmos a temperatura entre 25 °C e 50 °C durante sete dias. A suspensão resultante foi filtrada e analisada por XRPD/DVS. O equilíbrio competitivo e os dados resultantes indicaram que a transformação da forma A na forma H_A ocorre com baixo teor de água. Os resultados mostraram que a transformação da

forma A na forma H_A ocorre aproximadamente com uma atividade de água de $a_w = 0.25$.

Estabilidade de estado sólido a granel e com misturas de excipientes

[0059] Um estudo de estabilidade e compatibilidade de excipiente foi realizado na forma A e forma H_A. Ambas as formas foram submetidas a várias condições de teste, como descrito abaixo:

[0060] Condições de teste a granel: 1 semana em um recipiente apertado a 80 °C, 50 °C, 80 °C-75% de UR ou 50 °C-75% de UR.

[0061] Condição de teste com misturas de excipientes (EM)

- a. 1% da forma A ou forma H_A em EM1 por 2 semanas a 50 °C
- b. 1% da forma A ou forma H_A em EM2 por 2 semanas a 50 °C
- c. 10% da forma A ou forma H_A em cápsula de gelatina dura (HGC) triturada por 2 semanas a 50 °C
- d. 10% da forma A ou forma H_A em hidroxipropilmetilcelulose (HMPC) triturada por 2 semanas a 50°C
- e. 1% da forma A ou forma H_A em EM1 por 2 semanas a 50 °C e 75% de UR
- f. 1% da forma A ou forma H_A em EM2 por 2 semanas a 50 °C e 75% de UR
- g. 10% da forma A ou forma H_A em HGC triturada por 2 semanas a 50°C e 75% de UR
- h. 10% da forma A ou forma H_A em HMPC triturada por 2 semanas a 50°C e 75% de UR

[0062] EM1: Mistura de excipiente 1: Lactose seca por pulverização (53%), Celulose Microcristalina (MCC) PH102 (40%), Crospovidona XL (5%), Aerosil (0,5%), Estearato de magnésio (1,5%)

[0063] EM2: Mistura de excipiente 2: Manitol DC (68%), MCC PH102 (26%), Ac-Di-Sol (4%), Aerosil (0,5%), Estearato de magnésio (1,5%)

[0064] Os produtos de degradação foram analisados por HPLC e a amostra foi analisada por XPRD para detectar quaisquer mudanças no estado sólido.

[0065] Sob as condições de teste descritas acima, tanto a forma A quanto a forma H_A exibiram boa estabilidade no estado a granel e com excipientes.

[0066] Além disso, tanto a forma A quanto a forma H_A exibem boa estabilidade física e química sob exposição à luz (exposição a 1.200 kLux a 25°C).

Estabilidade física

[0067] Comportamento sob compressão: A estabilidade física de cada forma cristalina (Forma A ou Forma H_A) também foi avaliada.

[0068] 100 mg da forma cristalina foram comprimidos durante 5 minutos a 10 toneladas com uma prensa hidráulica (diâmetro dos comprimidos 8 mm). A amostra foi então caracterizada por XRPD para detectar qualquer alteração no estado sólido.

[0069] Nenhuma mudança de forma cristalina foi observada por XRPD para Forma cristalina A e Forma cristalina H_A. Portanto, as formas cristalinas A e H_A mostraram boas propriedades de estabilidade física.

[0070] Comportamento sob experimento de simulação de granulação: A estabilidade física das formas cristalinas A e H_A também foi avaliada em experimentos de simulação de granulação. Nesses experimentos, o solvente de granulação foi adicionado gota a gota à forma cristalina A ou H_A até o sólido estar suficientemente umedecido. A mistura foi então turbilhonada entre cada adição a 25 °C. Alternativamente, foi realizada moagem a seco. A cristalinidade do material (pós-trituração) foi reavaliada por XRPD e/ou DSC. Sob as condições de moagem a seco, nenhuma mudança de forma foi detectada após a moagem da forma cristalina H_A. Após a granulação com o uso de etanol e água como solvente de granulação, os resultados de XRPD também não indicaram

nenhuma mudança de forma.

[0071] A modificação A também foi estável sob condições de moagem a seco, no entanto, mudou parcialmente durante a granulação com água para a forma cristalina H_A.

Solubilidade

[0072] A Forma A é altamente solúvel em valores de pH de 4,7 e abaixo (solubilidade superior a 2 mg/ml), no entanto, em níveis de pH mais altos, a formação de forma menos solúvel H_A leva a valores de solubilidade mais baixos.

[0073] A Forma H_A mostra solubilidade em tampões aquosos em meio biorrelevante, de cerca de 0,004 mg/ml.

[0074] Em conclusão, a forma cristalina H_A mostrou estabilidade química e física em estado tanto de solução quanto sólido, mas apresenta baixa solubilidade. A forma cristalina H_A é estável em uma grande faixa de umidade e é altamente cristalina. A forma cristalina A é uma forma altamente cristalina e anidra. A mesma mostrou estabilidade química e física no estado sólido, mas se converte para formar H_A em solvente com baixo teor de água. A Forma A é mais solúvel.

DEFINIÇÃO

[0075] Como usados no presente documento, os termos “cerca de” e “substancialmente” indicam, em relação a características, tais como endotermas, pico endotérmico, exotermas, deslocamentos em relação à linha de base, *etc.*, que seus valores podem variar. Com referência a posições de picos de difração de raios X, “cerca de” ou “substancialmente” significa que são levadas em consideração a variabilidade típica da posição e intensidade dos picos. Por exemplo, um especialista na técnica verificará que as posições de pico (2θ) mostrarão alguma variabilidade entre aparelhos, tipicamente tanto quanto $0,2^\circ$. Ocasionalmente, a variabilidade poderia ser maior que $0,2^\circ$ dependendo das diferenças de calibragem dos aparelhos. Adicionalmente, um especialista

na técnica verificará que intensidades de pico relativas mostrarão variabilidade entre aparelhos, assim como variabilidade devido ao grau de cristalinidade, orientação preferencial, superfície de amostra preparada e outros fatores conhecidos pelos especialistas na técnica, e devem ser tomadas apenas como medida qualitativa. No caso de DSC, variações observadas nas temperaturas dependerão da taxa de mudança da temperatura, assim como a técnica de preparação da amostra e o instrumento particular utilizado. Portanto, os valores de pontos de fusão/endotermas relatados no presente documento relacionados aos termogramas de DSC/TGA podem variar $\pm 2^\circ\text{C}$ (e ainda serem considerados característicos da forma cristalina particular descrita no presente documento). Quando usado no contexto de outras características, tais como, por exemplo, porcentagem em peso (% em peso), o termo “cerca de” indica uma variância de $\pm 3\%$.

[0076] Como usado no presente documento, “polimorfo” refere-se a formas cristalinas que têm a mesma composição química, mas diferentes arranjos espaciais das moléculas, átomos e/ou íons formando os cristais.

[0077] Como usado no presente documento, “amorfo” se refere a uma forma sólida de uma molécula, átomo e/ou íons que não é cristalina. Um sólido amorfo não exibe um padrão de difração de raios X definitivo.

[0078] Como usado no presente documento, “substancialmente pura em termos de fase”, quando usado em referência a qualquer forma cristalina do composto da Fórmula I, significa um composto que tem uma pureza de fase superior a cerca de 90% em peso, incluindo superior a cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 e cerca de 99% em peso, e também incluindo igual a cerca de 100% em peso do composto da Fórmula I, com base no peso do composto em uma base anidra. O

termo “pura em termos de fase” ou “pureza de fase”, no presente documento, refere-se à homogeneidade de fase em relação a uma forma de estado sólido particular do composto da Fórmula I e não implica necessariamente um grau elevado de pureza química exceto quando há uma declaração expressa disso. A pureza de fase pode ser determinada de acordo com métodos conhecidos na técnica, por exemplo, usando XRPD para realizar uma análise quantitativa de fases usando uma ou mais abordagens conhecidas na técnica, por exemplo, através de um método de padrão externo, comparações diretas de características de linha (pico) que são atribuídas a diferentes fases em um espectro particular, ou através de um método de padrão interno. No entanto, a quantificação da pureza de fase por XRPD pode ser complicada pela presença de material amorfo. Assim, outros métodos que podem ser úteis para a determinação da pureza de fase incluem, por exemplo, espectroscopia de RMN de estado sólido, espectroscopia infravermelha e/ou Raman. Um especialista na técnica prontamente entenderia esses métodos e como utilizar esses métodos adicionais (ou alternativos) para determinar a pureza de fase.

[0079] Como usado no presente documento, “substancialmente quimicamente pura”, quando usado em referência a qualquer forma cristalina do composto da Fórmula I, significa um composto que tem uma pureza química superior a cerca de 90% em peso, incluindo superior a cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 e cerca de 99% em peso, e também incluindo igual a cerca de 100% em peso do composto da Fórmula I, com base no peso do sal (em uma base anidra). O material restante geralmente compreende outros compostos, tais como, por exemplo, outros estereoisômeros do composto da Fórmula I, impurezas reacionais, materiais de partida, reagentes, produtos secundários e/ou outras impurezas de processamento que surgem da preparação e/ou isolamento e/ou purificação da forma cristalina particular. Por exemplo,

uma forma cristalina do composto da Fórmula I pode ser considerada substancialmente quimicamente pura se for determinado que tem uma pureza química superior a cerca de 90% em peso, conforme medida por métodos padrão e geralmente aceitos conhecidos na técnica, onde o menos de 10% em peso restante constitui outros materiais, tais como estereoisômeros do composto da Fórmula I, impurezas reacionais, materiais de partida, reagentes, produtos secundários e/ou impurezas de processamento. A pureza química pode ser determinada de acordo com métodos conhecidos na técnica, por exemplo, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, do inglês "high performance liquid chromatography"), LC-MS (cromatografia líquida - espectrometria de massa, em inglês "liquid chromatography – mass spectrometry"), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) ou espectroscopia infravermelha. Um especialista na técnica prontamente entenderia esses métodos e como utilizar esses métodos adicionais (ou alternativos) para determinar a pureza química.

[0080] O termo "uma quantidade terapêuticamente eficaz" de um composto da presente invenção se refere a uma quantidade do composto da presente invenção que suscitará uma resposta biológica ou médica em um indivíduo, por exemplo, redução ou inibição de uma enzima ou atividade de proteína, ou melhoria de sintomas, alívio de condições ou atraso ou retardo na progressão da doença, etc. Em uma modalidade não limitativa, o termo "uma quantidade terapêuticamente eficaz" se refere à quantidade do composto da presente invenção que, quando administrada a um indivíduo, é eficaz para (1) pelo menos parcialmente aliviar, inibir e/ou melhorar uma condição, ou um distúrbio ou uma doença (i) associada à atividade de TLR7 e/ou TLR8 ou (ii) caracterizada pela atividade (normal ou anormal) de receptores TLR7 e/ou TLR8; ou (2) reduzir ou inibir a atividade dos receptores TLR7 e/ou

TLR8. Em outra modalidade não limitativa, o termo “uma quantidade terapêuticamente eficaz” se refere à quantidade do composto da presente invenção que, quando administrada a uma célula ou um tecido ou um material biológico não celular ou um meio, é eficaz para reduzir ou inibir, pelo menos parcialmente, a atividade de TLR7 e/ou TLR8; ou reduzir ou inibir, pelo menos parcialmente, a expressão de receptores TLR7 e/ou TLR8.

[0081] Como usado no presente documento, o termo “sujeito” refere-se a um animal. De preferência, o animal é um mamífero. Um sujeito se refere, por exemplo, a primatas (por exemplo, seres humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos, peixes, pássaros e similares. Em uma modalidade preferencial, o sujeito é um ser humano.

[0082] Como usado no presente documento, o termo “um”, “uma”, “o”, “a” e termos similares usados no contexto da presente invenção (especialmente no contexto das reivindicações) devem ser interpretados como abrangendo tanto o singular como o plural, a não ser que indicado de outro modo no presente documento ou claramente contraditado pelo contexto.

[0083] 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 claramente contradito de outro modo pelo contexto. O uso de qualquer um dos e todos os exemplos, ou linguagem exemplificativa (por exemplo, “tal como”), fornecido no presente documento se destina meramente a melhor iluminar a invenção e não coloca uma limitação no escopo da invenção fora isso reivindicada.

[0084] Como usado no presente documento, o termo “inibir”, “inibição” ou “inibindo” se refere à redução ou supressão de uma dada afecção, sintoma ou distúrbio ou doença, ou uma diminuição significativa da

atividade de linha de base de uma atividade ou processo biológico.

[0085] Como usado no presente documento, os termos “tratar”, “tratando” ou “tratamento” de qualquer doença ou distúrbio se referem, em uma modalidade, ao melhoramento da doença ou distúrbio (isto é, retardar ou interromper ou reduzir o desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos sintomas clínicos da mesma). Em outra modalidade, “tratar”, “tratando” ou “tratamento” refere-se a aliviar ou melhorar pelo menos um parâmetro físico, incluindo aqueles que podem não ser discerníveis pelo paciente. Em ainda outra modalidade, “tratar”, “tratando” ou “tratamento” refere-se à modulação da doença ou distúrbio, fisicamente (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico) ou ambos. Em uma modalidade, “tratar” ou “tratando” refere-se a retardar a progressão da doença ou distúrbio.

[0086] Como usado no presente documento, o termo “prevenir”, “prevenindo” ou “prevenção” de qualquer doença ou distúrbio se refere ao tratamento profilático da doença ou distúrbio, ou retardamento do início da doença ou distúrbio.

[0087] O termo “doença autoimune” ou “distúrbio autoimune”, como usado no presente documento, refere-se a doenças nas quais células atacam de forma descontrolada os próprios tecidos e órgãos do corpo (autoimunidade), produzindo reações inflamatórias e outros sintomas e doenças graves. Exemplos não limitativos de doenças autoimunes incluem púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus cutâneo, lúpus discoide, artrite reumatoide (AR), esclerose múltipla (EM), esclerose sistêmica, diabetes mellitus imunomediada ou tipo 1, glomerulonefrite imunomediada, escleroderma, anemia perniciosa, alopecia, pênfigo, pênfigo vulgar, miastenia grave, doenças inflamatórias intestinais, doença de Crohn, doença de

Graves, psoríase, doenças tireoidianas autoimunes, doença de Hashimoto, tireoidite de Hashimoto, polimiosite, dermatomiosite, síndrome CREST, síndrome de Goodpasture, doença mista do tecido conjuntivo, miastenia grave pseudoparalítica, oftalmia simpática, uveíte facogênica, hepatite crônica agressiva, cirrose biliar primária, anemia hemolítica autoimune, doença de Werlof, vitiligo vulgar, doença de Behcet, doença do colágeno, uveíte, síndrome de Sjögren, miocardite autoimune, doenças hepáticas autoimunes, gastrite autoimune, pênfigo, síndrome de Guillain-Barre, aterosclerose, doença inflamatória intestinal, espondilite anquilosante, trombocitopenia idiopática, poliarterite nodosa, esclerose biliar primária, sarcoidose, colangite esclerosante, arterite de Takayasu, arterite temporal, granulomatose de Wegener e mielopatia associada com HTLV-1.

[0088] Como usado no presente documento, o termo “combinação” refere-se a uma combinação fixa em uma forma unitária de dosagem ou uma administração combinada em que uma forma cristalina do composto da Fórmula I e um parceiro de combinação (isto é, um agente imunoterapêutico) podem ser administrados independentemente ao mesmo tempo ou separadamente dentro de intervalos de tempo, especialmente em que esses intervalos de tempo permitem que os parceiros de combinação mostrem um efeito cooperativo, por exemplo, sinérgico. Os componentes únicos podem ser embalados em um *kit* ou separadamente. Um ou ambos os componentes (por exemplo, pós ou líquidos) podem ser reconstituídos ou diluídos até uma dose desejada antes da administração.

[0089] Os termos “coadministração” ou “administração combinada” ou similares, como usados no presente documento, pretendem abranger a administração do parceiro de combinação selecionado a um único sujeito que necessita do mesmo (por exemplo, um paciente) e pretendem incluir os regimes de tratamento em que os agentes não são

administrados necessariamente pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

[0090] Os termos “combinação farmacêutica” e “produto de combinação” são usados de forma intercambiável e se referem a uma combinação fixa em uma forma unitária de dosagem ou combinação não fixa ou um *kit* de partes para a administração combinada em que dois ou mais agentes terapêuticos podem ser administrados independentemente ao mesmo tempo ou separadamente dentro de intervalos de tempo, especialmente onde esses intervalos de tempo permitem que os parceiros de combinação mostrem um efeito cooperativo, por exemplo, sinérgico. O termo “combinação fixa” significa que uma forma cristalina do composto da Fórmula I e um parceiro de combinação (isto é, um agente imunoterapêutico), são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma entidade ou dosagem única. O termo “combinação não fixa” significa que uma forma cristalina do composto da Fórmula I e um parceiro de combinação (isto é, o agente imunoterapêutico), são ambos administrados a um paciente como entidades separadas simultânea, concomitante ou sequencialmente sem nenhum limite de tempo específico, em que tal administração fornece níveis terapêuticamente eficazes dos dois compostos no corpo do paciente. O último também se aplica à terapia de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais agentes terapêuticos. Em uma modalidade preferencial, a combinação farmacêutica é uma combinação não fixa.

[0091] O termo “terapia de combinação” se refere à administração de dois ou mais agentes terapêuticos para tratar um distúrbio autoimune como descrito na presente divulgação. Tal administração engloba a co-administração desses agentes terapêuticos de um modo substancialmente simultâneo, tal como em uma cápsula única tendo uma razão fixa de ingredientes ativos. Alternativamente, tal administração engloba co-administração em recipientes múltiplos ou separados (por exemplo,

comprimidos, cápsulas, pós e líquidos) para cada ingrediente ativo. Pós e/ou líquidos podem ser reconstituídos ou diluídos até uma dose desejada antes da administração. Além disso, tal administração engloba também uso de cada tipo de agente terapêutico de um modo sequencial, aproximadamente ao mesmo tempo ou em diferentes momentos. Em qualquer um dos casos, o regime de tratamento proporcionará efeitos benéficos da combinação de fármacos no tratamento das afecções ou distúrbios descritos no presente documento.

Composição farmacêutica, combinação, dosagem e administração

[0092] Em algumas modalidades, as formas cristalinas de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida descritas no presente documento podem ser usadas sozinhas ou podem ser formuladas em uma composição farmacêutica que também contém pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, e frequentemente contém pelo menos dois ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Alguns excipientes adequados são revelados no presente documento. Outros excipientes podem ser usados que são conhecidos na técnica sem se afastar da intenção e escopo do presente pedido.

[0093] Em algumas modalidades, a presente invenção utiliza uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção e um excipiente farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser formulada para vias de administração particulares, tais como administração oral, administração parenteral e administração retal, etc. Além disso, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser constituídas em uma forma sólida (incluindo, sem limitação, cápsulas, comprimidos, pílulas, grânulos, pós ou supositórios), ou em uma forma líquida (incluindo, sem limitação, soluções, suspensões ou emulsões). As composições farmacêuticas podem ser submetidas a

operações farmacêuticas convencionais, tais como esterilização e/ou podem conter diluentes inertes convencionais, agentes lubrificantes, carreadores ou agentes tamponantes, assim como adjuvantes, tais como solventes, conservantes, estabilizadores, agentes umectantes, emulsificantes e agentes de volume, etc.

[0094] Tipicamente, as composições farmacêuticas são comprimidos ou cápsulas compreendendo o ingrediente ativo em conjunto com pelo menos um excipiente, tal como:

a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;

b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também

c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio e magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado

d) carreadores, tais como um veículo aquoso contendo material de cossolvatação, tal como captisol, PEG, glicerina, ciclodextrina, ou similares;

e) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou

f) absorventes, corantes, aromas e edulcorantes.

[0095] Os comprimidos podem ser revestidos com película ou revestidos entericamente, de acordo com métodos conhecidos na técnica.

[0096] De preferência, o composto ou composição é preparado para administração oral, tal como um comprimido ou cápsula, por exemplo, e opcionalmente embalado em um formato de múltiplas doses adequado para armazenamento e/ou distribuição de doses unitárias de um produto farmacêutico. Exemplos de embalagem adequada incluem,

mas sem limitação, folhas metálicas hermeticamente seladas, recipientes para dose unitária (por exemplo, frascos), embalagens blister e embalagens de tiras.

[0097] Os comprimidos podem conter o ingrediente ativo em mistura por adição com excipientes farmacologicamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Esses excipientes são, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos não são revestidos ou são revestidos por técnicas conhecidas para atrasar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, desse modo, fornecem uma ação prolongada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de atraso temporal, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregue. As formulações para uso oral podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

[0098] A presente invenção proporciona, adicionalmente, composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem compreendendo os compostos da presente invenção como ingredientes ativos, visto que a água pode facilitar a degradação de determinados compostos.

[0099] Composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem da invenção podem ser preparadas com o uso de ingredientes anidros ou que contêm baixa umidificação e condições de baixa umidificação ou

baixa umidade. Uma composição farmacêutica anidra pode ser preparada e armazenada de modo que sua natureza anidra seja mantida. Assim, composições anidras são preferencialmente embaladas usando materiais conhecidos por evitar exposição à água, de modo que possam ser incluídas em *kits* de fórmula adequados. Exemplos de embalagem adequada incluem, mas sem limitação, folhas metálicas hermeticamente seladas, plásticos, recipientes para dose unitária (por exemplo, frascos), embalagens blister e embalagens de tiras.

[0100] A invenção proporciona, adicionalmente, composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem um ou mais agentes que reduzem a taxa pela qual o composto da presente invenção como um ingrediente ativo vai se decompor. Tais agentes, que são chamados no presente documento de “estabilizadores” incluem, mas sem limitação, antioxidantes, tais como ácido ascórbico, tampões de pH, ou tampões de sais, etc.

[0101] A composição ou combinação farmacêutica da presente invenção pode estar em dosagem unitária de cerca de 1 a 1000 mg de ingrediente(s) ativo(s) para um sujeito de cerca de 50 a 70 kg, ou cerca de 1 a 500 mg ou cerca de 1 a 250 mg, ou cerca de 1 a 150 mg ou cerca de 0,5 a 100 mg ou cerca de 1 a 50 mg de ingredientes ativos. A dosagem terapêuticamente eficaz de um composto, da composição farmacêutica ou das combinações dos mesmos depende da espécie do sujeito, do peso corporal, da idade e condição individual, do distúrbio ou doença ou da gravidade da mesma sendo tratada. Um médico, clínico ou veterinário de habilidade comum pode prontamente determinar a quantidade eficaz de cada um dos ingredientes ativos necessária para prevenir, tratar ou inibir a progressão do distúrbio ou doença.

[0102] As propriedades de dosagem citadas acima são demonstráveis em testes *in vitro* e *in vivo* usando vantajosamente mamíferos, por exemplo, camundongos, ratos, cães, macacos, ou órgãos, tecidos e

preparações isolados dos mesmos. Os compostos da presente invenção podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, preferencialmente soluções aquosas, e *in vivo* por via enteral, parenteral, vantajosamente intravenosa, por exemplo, como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode variar entre concentrações de cerca de 10^{-3} molar e 10^{-9} molar. Uma quantidade terapêuticamente eficaz *in vivo* pode variar, dependendo da via de administração, entre cerca de 0,1 a 500 mg/kg ou entre cerca de 1 a 100 mg/kg.

[0103] Em outras modalidades, uma composição farmacêutica é proporcionada que compreende pelo menos um composto de acordo com as modalidades acima e pelo menos um carreador.

[0104] As formas cristalinas de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida como descritas no presente documento, também são úteis como ingredientes farmacêuticos ativos (APIs), bem como materiais para preparar formulações que incorporam um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis e são adequados para administração a indivíduos humanos.

[0105] Como usado no presente documento, o termo “excipientes farmacologicamente aceitáveis” inclui qualquer e todos os solventes, carreadores, diluentes, meios de dispersão, revestimentos, tensoativos, antioxidantes, conservantes (por exemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, antioxidantes), agentes isotônicos, agentes de retardamento da absorção, sais, estabilizadores de fármaco, aglutinantes, aditivos, agentes de volume, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, corantes e similares e suas combinações, como seria conhecido pelos especialistas na técnica (ver, por exemplo, “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, páginas 1289 a 1329). Deve ser entendido que a não ser que um excipiente convencional seja incompatível

com o ingrediente ativo, o uso de qualquer excipiente convencional em quaisquer composições terapêuticas ou farmacêuticas é contemplado pelo presente pedido.

[0106] Por conseguinte, em uma modalidade da divulgação, uma forma cristalina de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Forma A ou Forma H_A) é fornecida em uma forma substancialmente pura de fase. Essa forma cristalina de um (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Forma A ou Forma H_A) em forma de fase substancialmente pura pode ser usada para preparar composições farmacêuticas que podem compreender adicionalmente um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a forma cristalina de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida pode não reter sua cristalinidade na composição farmacêutica. Por exemplo, em algumas modalidades, a Forma A ou H_A cristalina pode ser usada em um processo para preparar uma composição farmacêutica que, por exemplo, envolve secagem por pulverização ou granulação úmida; assim, pode ser que pouca ou nenhuma Forma cristalina A ou H_A seja detectada na composição farmacêutica resultante.

Kits terapêuticos

[0107] Em uma modalidade, a invenção fornece um kit que compreende duas ou mais composições farmacêuticas separadas, pelo menos uma das quais contém uma forma cristalina do composto de fórmula (I) (Forma A ou Forma H_A). Em uma modalidade, o *kit* compreende meios para reter separadamente as referidas composições, tais como um recipiente, garrafa dividida ou pacote de folha metálica dividido. Um

exemplo de tal *kit* é uma embalagem blister, como tipicamente usada para a embalagem de comprimidos, cápsulas e similares.

[0108] O *kit* da invenção pode ser usado para a administração de diferentes formas de dosagem, por exemplo, oral e parenteral, para administração das composições separadas em intervalos de dosagem diferentes, ou para titulação das composições separadas umas em relação às outras. Para auxiliar a adesão, o *kit* da invenção compreende tipicamente instruções para administração.

[0109] Nas terapias de combinação da invenção, uma forma cristalina de um composto de Fórmula (I) (isto é, Forma A ou Forma H_A) e o outro agente terapêutico podem ser fabricados e/ou formulados pelos mesmos fabricantes ou por fabricantes diferentes. Além disso, uma forma cristalina do composto da Fórmula (I) e o outro agente terapêutico podem ser combinados em uma terapia de combinação: (i) antes da liberação do produto de combinação aos médicos (por exemplo, no caso de um *kit* compreendendo uma forma cristalina do composto da Fórmula (I) e o outro agente terapêutico); (ii) pelos próprios médicos (ou sob a orientação do médico) pouco tempo antes da administração; (iii) nos próprios pacientes, por exemplo, durante administração sequencial de uma forma cristalina do composto da Fórmula (I) e o outro agente terapêutico.

[0110] Conseqüentemente, a invenção proporciona o uso de uma forma cristalina como descrita no presente documento (isto é, Forma A ou Forma H_A), para o tratamento de doenças autoimunes, em que o medicamento é preparado para administração com outro agente terapêutico. A invenção também proporciona o uso de um agente terapêutico para tratamento de doenças autoimunes, em que o medicamento é administrado com uma forma cristalina do composto da Fórmula (I).

[0111] A invenção também proporciona uma forma cristalina do composto de Fórmula (I) (isto é, Forma A ou Forma H_A), para uso em

um método de tratamento de doenças autoimunes, em que a forma cristalina do composto de Fórmula (I) é preparada para administração com outro agente terapêutico. A invenção também proporciona outro agente imunoterapêutico para uso em um método de tratamento de doenças autoimunes, em que o outro agente terapêutico é preparado para administração com uma forma cristalina do composto de Fórmula (I). A invenção também proporciona a forma cristalina do composto de Fórmula (I), para uso em um método de tratamento de doenças autoimunes, em que a forma cristalina do composto de Fórmula (I) é administrada com outro agente terapêutico. A invenção também proporciona outro agente terapêutico para uso em um método de tratamento de doenças autoimunes, em que o outro agente terapêutico é administrado com uma forma cristalina do composto de Fórmula (I).

[0112] A invenção também proporciona o uso de uma forma cristalina do composto de Fórmula (I), para o tratamento de doenças autoimunes, em que o paciente foi previamente (por exemplo, dentro de 24 horas) tratado com outro agente terapêutico. A invenção também proporciona o uso de outro agente terapêutico para o tratamento de doenças autoimunes, em que o paciente foi previamente (por exemplo, dentro de 24 horas) tratado com uma forma cristalina do composto de Fórmula (I).

Combinação:

[0113] Os agentes terapêuticos adicionais usados em combinação com um composto da invenção incluem, porém, sem limitação, agentes anti-inflamatórios, agentes imunomoduladores, agentes imunossuppressores, citocinas, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), compostos antimaláricos, compostos antirreumáticos, inibidores do fator de ativação de células B (BAFF), inibidores do estimulador de linfócitos B (BLyS) e hormônios esteroides.

[0114] Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

usados em combinação com compostos da invenção incluem, mas sem limitação, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metila, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfassalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido mefenâmico, meclofenamato de sódio, tolmetina, ceterolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetona, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona e nimesulida.

[0115] Os compostos antirreumáticos usados em combinação com os compostos da invenção incluem, mas sem limitação, metotrexato.

[0116] Os compostos antimaláricos usados em combinação com os compostos da invenção incluem, mas sem limitação, cloroquina e hidroxicloroquina.

[0117] Os inibidores do fator de ativação de células B (BAFF), também conhecidos como inibidores do estimulador de linfócitos B (BLyS), usados em combinação com os compostos da invenção incluem, mas sem limitação, belimumabe (Benlysta®), Blisibimode e BR3-Fc.

[0118] Os agentes imunossupressores usados em combinação com os compostos da invenção incluem, mas sem limitação, micofenolato de mofetila (MMF), ácido micofenólico, ciclofosfamida, azatioprina e laquinimode (5-cloro-N-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo- N-fenil-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida).

[0119] Os hormônios esteroides usados em combinação com os compostos da invenção incluem, mas sem limitação, de-hidroepiandrosterona (DHEA).

[0120] **Preparação da forma cristalina de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida:**

[0121] As formas cristalinas podem ser preparadas por uma variedade de métodos, incluindo, por exemplo, cristalização ou recristalização a partir de um solvente adequado, sublimação, crescimento a partir de um fundido, transformação em estado sólido a partir de outra fase, cristalização a partir de um fluido supercrítico e pulverização por jatos. Técnicas para cristalização ou recristalização de formas cristalinas a partir de uma mistura solvente incluem, por exemplo, evaporação do solvente, diminuição da temperatura da mistura de solventes, inoculação de cristais de uma mistura supersaturada de solventes da molécula e/ou sal, liofilização da mistura de solventes e adição de antissolventes (contrassolventes) à mistura de solventes. Métodos exemplificativos de preparação das formas cristalinas descritas no presente documento são descritos em detalhe abaixo.

[0122] Cristais de fármacos, incluindo polimorfos, métodos de preparação e a caracterização de cristais de fármacos são discutidos em *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2ª Edição, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

[0123] Para técnicas de cristalização que empregam solventes, a escolha de solvente ou solventes depende tipicamente de um ou mais fatores, tais como solubilidade do composto, técnica de cristalização e pressão de vapor do solvente. Combinações de solventes podem ser empregues, por exemplo, o composto pode ser solubilizado em um primeiro solvente para originar uma solução, seguido pela adição de um antissolvente para diminuir a solubilidade do composto na solução e para originar a formação de cristais. Um antissolvente é um solvente no qual o composto tem baixa solubilidade.

[0124] Em um método para preparar cristais, um composto é suspenso e/ou agitado em um solvente adequado para originar uma pasta semifluida, que pode ser aquecida para promover a dissolução. O termo “pasta semifluida”, como usado no presente documento, significa uma

solução saturada do composto, que pode também conter uma quantidade adicional do composto para originar uma mistura heterogênea do composto e um solvente a uma dada temperatura. Pode-se também chamar isso de uma suspensão.

[0125] Gérmenes de cristalização podem ser adicionados a qualquer mistura de cristalização para promover a cristalização. A adição de gérmens pode ser empregue para controlar o crescimento de um polimorfo particular ou para controlar a distribuição dos tamanhos das partículas do produto cristalino. Assim, o cálculo da quantidade de gérmens necessária depende do tamanho do gérmem disponível e tamanho desejado de uma partícula de produto média como descrito, por exemplo, em *Programmed Cooling of Batch Crystallizers*, J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971,26, 369 a 377. Em geral, gérmens de tamanho pequeno são necessários para controlar de forma eficaz o crescimento de cristais na batelada. Um gérmem de tamanho pequeno pode ser gerado por crivagem, moagem ou micronização de cristais grandes ou por microcristalização de soluções. Deve-se tomar cuidado para que a moagem ou micronização de cristais não resulte em qualquer mudança na cristalinidade em relação à forma cristalina desejada (ou seja, mudança para amorfo ou outro polimorfo).

[0126] Uma mistura de cristalização resfriada pode ser filtrada sob vácuo, e os sólidos isolados podem ser lavados com um solvente adequado, tal como solvente de recristalização frio, e secos sob uma purga de nitrogênio para originar a forma cristalina desejada. Os sólidos isolados podem ser analisados por uma técnica espectroscópica ou analítica adequada, tal como ressonância magnética nuclear em estado sólido, calorimetria diferencial de varredura, difração de raios X ou similares, para assegurar formação da forma cristalina preferencial do produto. A forma cristalina resultante é tipicamente produzida em uma quantidade

superior a cerca de 70% em peso de rendimento isolado, preferencialmente superior a 90% em peso de rendimento isolado, com base no peso do composto originalmente empregue no procedimento de cristalização. O produto pode ser comoído ou passado através de um crivo de malha para desagregar o produto, se necessário.

[0127] Alternativamente, as formas cristalinas podem ser preparadas diretamente a partir do meio de reação do processo final para a preparar (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida. Isso pode ser alcançado, por exemplo, empregando-se na etapa final do processo um solvente ou uma mistura de solventes a partir dos quais (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida pode ser cristalizada. Além disso, as formas cristalinas podem ser obtidas por destilação ou técnicas de adição de solvente.

[0128] Além dos métodos discutidos resumidamente abaixo, deve ser entendido que vários métodos analíticos podem ser usados para a caracterização de quaisquer dos materiais descritos no presente documento.

[0129] Os exemplos não limitativos a seguir são ilustrativos da divulgação.

EXEMPLOS

Abreviação:

[0130] DIPEA: N,N-di-isopropiletilamina

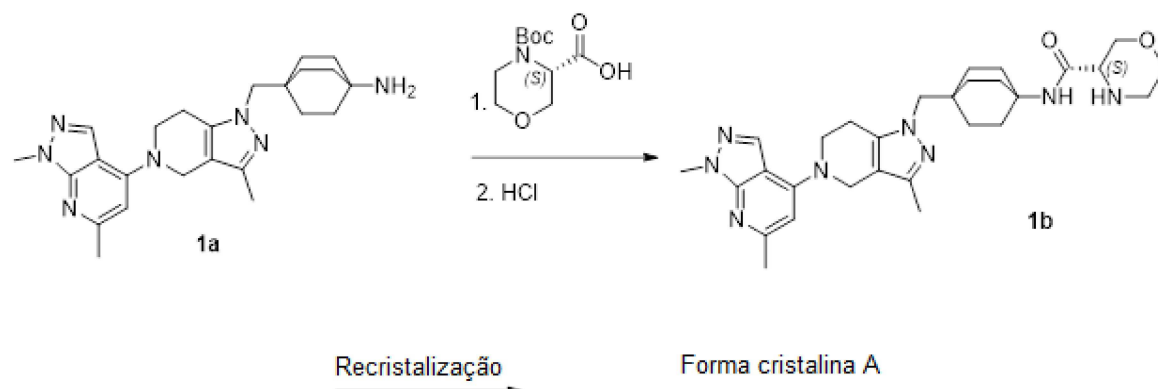
[0131] HATU: O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio-hexafluorofosfato

[0132] DCM: diclorometano

[0133] THF: tetra-hidrofurano

Exemplo 1: Preparação da forma cristalina A

[0134]



ácido (S)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico (637 g, 2,75 mol) foi dissolvido em THF (1,1 l), DIPEA (508 g, 3,9 mol), HATU (1.097 g, 2,9 mol) e 4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**1a**, 1,1 kg, 2,6 mol como descrito no documento WO2018/047081) foram adicionados, a mistura foi agitada de uma suspensão amarela para uma solução amarela por 16 h, HPLC indicou que a reação estava terminada. A mistura foi arrefecida bruscamente com água (7,4 kg), extraída com DCM (14,6 kg). A camada de DCM foi lavada com solução de HCl 0,5 M (5,5 kg, para remover DIPEA completamente) e Solução de NaCl saturada (5,5 kg), a camada de DCM foi separada.

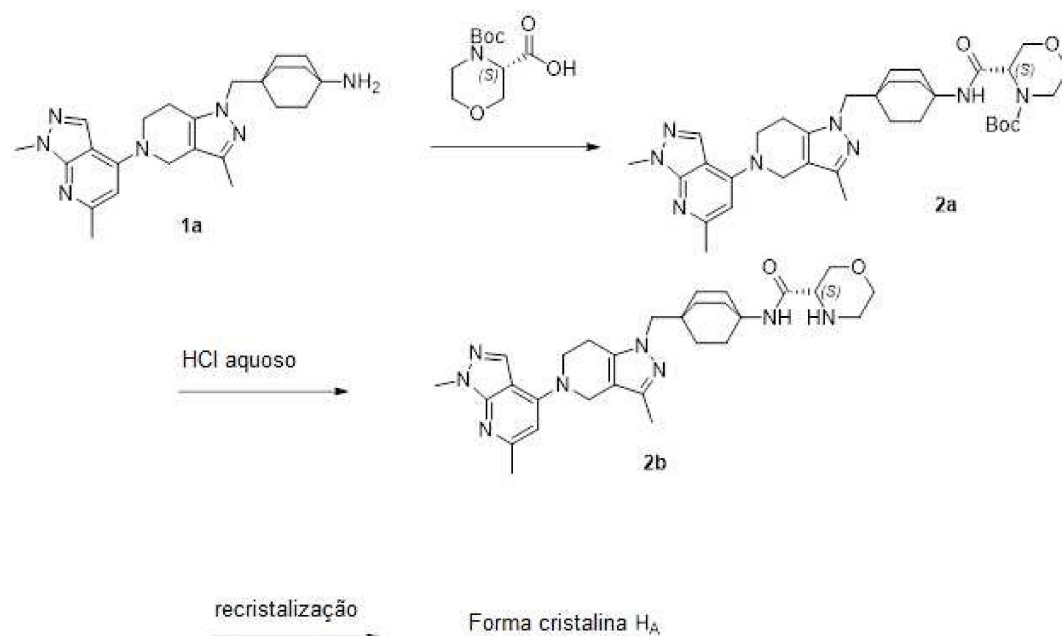
[0135] A essa camada de DCM foi adicionada água (5,3 kg) e solução de HCl a 31% (1,2 kg). A mistura foi agitada a 35 °C durante 16 h, HPLC indicou que a reação de desproteção estava terminada. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, separada e a camada orgânica foi descartada. À fase de água foi adicionado DCM (14,6 kg), e solução de NaOH a 20% (~3,2 kg) foi adicionada sob agitação a um pH > 8. A camada orgânica foi separada e lavada com NaOH a 5% (5,5 kg*2, para remover o HPF₆ completamente), em seguida, lavada com água (5,5 kg*3), a camada orgânica foi seca com Mg₂SO₄ e filtrada, então concentrada sob pressão reduzida para produzir (S)-*N*-(4-((5-(1,6-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-

pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida como uma base livre (**1b**).

Etapa de recristalização:

[0136] O material obtido acima (**1b**) foi absorvido em acetona (8,7 kg*3), e aquecido até uma temperatura interna de 50 °C, em seguida, foi resfriado para 15°C em um período de 4 h. O ciclo de aquecimento/resfriamento foi repetido duas vezes para formar uma suspensão branca. A suspensão branca foi aquecida para 50 °C, heptano (15,6 kg) foi adicionado gota a gota, a suspensão foi agitada a uma temperatura interna de 50°C durante 1 h, em seguida, resfriada para uma temperatura interna de 15°C em um período de 4 h. A mistura foi agitada a 15°C durante 1 h, filtrada, lavada com acetona/heptano (0,87 kg/1,56 kg) e seca a 50°C durante 16 h para fornecer 890 g de um sólido branco. O sólido branco foi analisado por XRPD, DSC e TGA (Figuras 1 a 3, respectivamente).

Exemplo 2: Preparação da forma cristalina de hidrato H_A



[0137] Uma mistura de ácido (3S)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico (6,06 g, 26,2 mmol) e 4-metilmorfolina (3,62 g, 35,8 mmol)

em 125 ml de diclorometano é adicionada 4-{{5-(1,6-Dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}metil}biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**1a**, 10,0 g, 23,8 mmol, como descrito no documento WO2018/047081) em 25 ml de diclorometano, HATU (10,9 g, 28,6 mmol) é adicionado, em seguida, a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a conclusão da conversão, a mistura de reação é lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio e solução aquosa de cloreto de sódio. A camada orgânica separada é concentrada e tratada com solução de cloridrato de 2-propanol em éter *terc*-butilmetílico. A suspensão resultante é filtrada e lavada por éter *terc*-butilmetílico e o produto *terc*-butil(3S)-3-[(4-{{5-(1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}metil}biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamoil]morfolina-4-carboxilato (**2a**) é isolado e seco como um sal clorídrico.

[0138] A uma mistura de produto *terc*-Butil(3S)-3-[(4-{{5-(1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}metil}biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamoil]morfolina-4-carboxilato (**2a**, 7,56 g, 11,3 mmol) em 70 ml de água são adicionados 50 ml de diclorometano, solução de cloridrato aquosa a 31% (4,65 g, 39,5 mmol), em seguida, a mistura é agitada a 37 °C durante 16 horas. Após a conclusão da conversão, a fase de diclorometano é separada e a camada aquosa é lavada com éter *terc*-butilmetílico. O valor do pH da fase aquosa é ajustado para 7 a 8 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 16%, são adicionados 25 ml de 2-propanol e o valor do pH é ajustado adicionalmente para 8 a 9 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 16%. O pH da mistura é adicionalmente ajustado para > 12 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 16%. A suspensão resultante é filtrada e arrastada em 2-propanol/Água (70 ml/5 ml), o sólido é coletado por filtração e lavado com água/2-propanol (50 ml/3 ml) e o produto (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-

4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (**2b**) é isolado e seco como uma forma livre.

Etapa de recristalização:

[0139] (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (**2b**) descrita acima) é suspensa em uma mistura de acetona/água 98: 2 (peso:peso) e aquecida a 50 °C para dissolver tudo. Após filtração límpida, é adicionada água à solução para se obter uma mistura 95:5 de Acetona/água (peso:peso). A solução é semeada a 45°C. A suspensão é, em seguida, resfriada para -10°C. O produto é isolado e lavado com uma mistura de Acetona/Água 95:5 (peso:peso), filtrado e seco suavemente sob vácuo.

[0140] A secagem também pode ser realizada na presença de água.

[0141] Alternativamente, (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (**2b** como descrito acima) é suspensa em Isopropanol 95: 5 água (peso:peso) e aquecida a 50 °C para dissolver tudo. Após filtração límpida a solução é resfriada para 25°C e semeada. Mais água é adicionada e resfriada a -10°C. O produto é isolado e seco suavemente sob vácuo.

[0142] A secagem também pode ser realizada na presença de água.

[0143] Outros solventes que podem ser usados no processo descrito acima, resultando na formação da forma cristalina de hidrato H_A (sempre em combinação com água) são outros álcoois, tais como etanol, metanol e isobutanol; THF ou acetonitrila.

Difração de raios X de pó

[0144] Os dados de difração de pó de raios X (XRPD) foram obtidos com o uso de um Bruker Discovery D8 com um detector LynxEye. As amostras de pó foram colocadas em um suporte de amostra de Si de fundo zero. A radiação era Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Os dados foram coletados entre 2 e 40° 2teta com um tempo de exposição da amostra de pelo menos 300 segundos.

Tabela 1

Dados de difração de pó de raios X para a forma cristalina A

| Ângulo | Valor de d | Intensidade |
|--------|------------|-------------|
| °2teta | Angstrom | % |
| 4,06 | 21,744 | 38 |
| 8,17 | 10,810 | 9 |
| 15,20 | 5,823 | 15 |
| 16,33 | 5,424 | 48 |
| 16,92 | 5,235 | 16 |
| 18,20 | 4,871 | 27 |
| 18,67 | 4,750 | 100 |
| 19,82 | 4,477 | 29 |
| 20,46 | 4,338 | 18 |
| 21,61 | 4,108 | 25 |
| 23,08 | 3,851 | 10 |
| 24,60 | 3,616 | 14 |
| 24,43 | 3,641 | 14 |
| 26,22 | 3,397 | 14 |

Tabela 2

Dados de difração de pó de raios X para a forma cristalina de hidrato H_A

| Ângulo | Valor de d | Intensidade |
|--------|------------|-------------|
| °2teta | Angstrom | % |
| 6,59 | 13,412 | 14 |

| | | |
|-------|--------|-----|
| 7,12 | 12,404 | 3 |
| 10,61 | 8,330 | 6 |
| 13,24 | 6,682 | 6 |
| 14,28 | 6,196 | 100 |
| 14,87 | 5,953 | 14 |
| 15,63 | 5,666 | 8 |
| 15,99 | 5,539 | 23 |
| 17,36 | 5,105 | 21 |
| 18,55 | 4,781 | 7 |
| 18,87 | 4,700 | 15 |
| 21,46 | 4,138 | 14 |
| 22,23 | 3,996 | 10 |
| 22,84 | 3,890 | 10 |
| 23,53 | 3,778 | 10 |
| 25,30 | 3,517 | 7 |
| 26,47 | 3,365 | 8 |
| 27,36 | 3,257 | 8 |

Análise térmica (AT):

[0145] As formas cristalinas foram analisadas usando o instrumento de TA Discovery (DSC) e análise termogravimétrica (TGA): Discovery (DSC) e Discovery (TGA) com cadinho de alumínio (T150603); taxa de aquecimento de 10°C /min, faixa de temperatura: 30 a 300°C.

DSC:

[0146] A calorimetria de varredura diferencial foi conduzida para cada forma cristalina com o uso de um TA Instruments, modelo Discovery. Para cada análise, a célula DSC é purgada com 50 ml/min de gás nitrogênio de pureza ultra-alta. O instrumento foi calibrado com índio de pureza elevada. A taxa de aquecimento foi de 10 °C por minuto na faixa de temperatura entre 30 e 300°C. O fluxo de calor, que é normalizado pelo peso da amostra, é plotado em relação à temperatura da amostra

medida. As temperaturas são apresentadas em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$) e as entalpias em Joules por grama (J/g). Os gráficos estão mostrando picos endotérmicos baixos. O pico de fusão endotérmica (ponto de fusão) foi avaliado para temperatura de início extrapolada. A precisão da temperatura de amostra medida com esse método está dentro de cerca de $\pm 1^{\circ}\text{C}$, e o calor de fusão pode ser medido dentro de um erro relativo de cerca de $\pm 5\%$.

[0147] Vestígios de DSC ilustrativos gerados com o uso das Formas cristalinas A e H_A são mostrados nas Figuras 2 e 4, respectivamente.

[0148] Forma A: Endoterma de fusão: $T_{\text{início}} = 182,7^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = 65 \text{ J/g}$

[0149] Forma H_A : Endoterma de fusão: $T_{\text{início}} = 54,2^{\circ}\text{C}$ com uma entalpia ΔH de 284 J/g e $T_{\text{início}} = 130,6^{\circ}\text{C}$ com uma entalpia ΔH de 24 J/g

TGA:

[0150] O instrumento TGA usado para testar as formas cristalinas foi um modelo Q5000 TA Instruments. Amostras de 10 a 20 miligramas foram analisadas a uma taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ na faixa de temperatura entre 25°C a 300°C sob um fluxo constante de $20 \text{ ml}/\text{min}$ de gás nitrogênio de pureza ultra-alta. A perda de peso é plotada em relação à temperatura da amostra medida. As temperaturas são apresentadas em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$) e a perda de peso em %.

[0151] Vestígios de TGA ilustrativos gerados com o uso das Formas cristalinas A e H_A são mostrados nas Figuras 3 e 6, respectivamente.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina, caracterizada pelo fato de que é do composto (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida na sua forma livre.

2. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende a Forma A.

3. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por uma das seguintes características:

(i) um padrão de difração de raios X de pó que compreende picos representativos em termos de 2θ a $18,6 \pm 0,2^\circ$, $4,1 \pm 0,2^\circ$ e $16,3 \pm 0,2^\circ$, medido a uma temperatura de cerca de 25°C e um comprimento de onda de raios X, λ , de $1,5418 \text{ \AA}$;

(ii) um padrão de difração de raios X de pó que compreende quatro ou mais valores 2θ selecionados do grupo que consiste em $4,1 \pm 0,2^\circ$, $8,2 \pm 0,2^\circ$, $15,2 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $18,6 \pm 0,2^\circ$, $19,8 \pm 0,2^\circ$ e $20,4 \pm 0,2^\circ$, medidos a uma temperatura de cerca de 25°C e um comprimento de onda de raios X, λ , de $1,5418 \text{ \AA}$; e

(iii) um padrão de difração de raios X de pó que compreende cinco ou mais valores 2θ selecionados do grupo que consiste em $4,1 \pm 0,2^\circ$, $8,2 \pm 0,2^\circ$, $15,2 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $18,6 \pm 0,2^\circ$, $19,8 \pm 0,2^\circ$ e $20,4 \pm 0,2^\circ$, medidos a uma temperatura de cerca de 25°C e um comprimento de onda de raios X, λ , de $1,5418 \text{ \AA}$.

4. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que apresenta um espectro de difração de raios X substancialmente igual aquele do espectro de difração de raios X de pó mostrado na Figura 1.

5. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que apresenta um termograma de calorime-

tria de varredura diferencial (DSC) substancialmente igual àquele mostrado na Figura 2.

6. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que apresenta um diagrama de análise termogravimétrica (TGA) substancialmente igual àquele mostrado na Figura 3.

7. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que consiste essencialmente na Forma A.

8. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que a dita Forma é a Forma A em uma forma de fase substancialmente pura.

9. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto é um hidrato.

10. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que compreende a Forma H_A.

11. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizada pelo fato de que apresenta uma das seguintes características:

(i) um padrão de difração de raios X de pó que compreende picos representativos em termos de 2θ a $6,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$ e $17,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, medido a uma temperatura de cerca de 25°C e um comprimento de onda de raios X, λ , de $1,5418 \text{ \AA}$;

(ii) um padrão de difração de raios X de pó que compreende quatro ou mais valores 2θ selecionados do grupo que consiste em $6,6 \pm 0,2^\circ$, $7,1 \pm 0,2^\circ$, $10,6 \pm 0,2^\circ$, $13,2 \pm 0,2^\circ$, $14,3 \pm 0,2^\circ$, $16,0 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $23,5 \pm 0,2^\circ$, $26,5 \pm 0,2^\circ$ e $27,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, medidos a uma temperatura de cerca de 25°C e um comprimento de onda de raios X, λ , de $1,5418 \text{ \AA}$, e

(iii) um padrão de difração de raios X de pó que compreende

cinco ou mais valores 2θ selecionados do grupo que consiste em $6,6\pm 0,2^\circ$, $7,1\pm 0,2^\circ$, $10,6\pm 0,2^\circ$, $13,2\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $16,0\pm 0,2^\circ$, $17,3\pm 0,2^\circ$, $23,5\pm 0,2^\circ$, $26,5\pm 0,2$ e $27,3\pm 0,2$ $^\circ 2\theta$, medidos a uma temperatura de cerca de 25°C e um comprimento de onda de raios X, λ , de $1,5418 \text{ \AA}$.

12. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, caracterizada pelo fato de que apresenta um espectro de difração de raios X substancialmente igual aquele do espectro de difração de raios X de pó mostrado na Figura 4.

13. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizada pelo fato de que apresenta um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) substancialmente igual àquele mostrado na Figura 5.

14. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizada pelo fato de que apresenta um diagrama de análise termogravimétrica (TGA) substancialmente igual àquele mostrado na Figura 6.

15. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 9 a 14, caracterizada pelo fato de que o dito hidrato é um hemi-hepta-hidrato.

16. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 15, caracterizada pelo fato de que consiste essencialmente na Forma H_A .

17. Forma cristalina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 15, caracterizada pelo fato de que a dita Forma é a Forma H_A em uma forma de fase substancialmente pura.

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma forma cristalina selecionada do grupo que consiste nas Formas A, H_A , como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 17; e combinações das mesmas, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que a dita forma cristalina é a Forma A.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que a dita Forma A está em uma forma de fase substancialmente pura.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que a dita forma cristalina está na Forma H_A.

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a dita Forma H_A está em uma forma de fase substancialmente pura.

23. Combinação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma forma cristalina selecionada do grupo que consiste nas Formas A, H_A, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 17; e combinações das mesmas; em combinação com um ou mais agentes terapêuticos, sendo que o agente terapêutico é independentemente selecionado do grupo que consiste em agentes anti-inflamatórios, agentes imunomoduladores, agentes imunossuppressores, citocinas, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs), compostos antimaláricos, compostos antirreumáticos, inibidores do fator de ativação de células B (BAFF), inibidores do estimulador de linfócitos B (BLyS) e hormônios esteroides.

24. Combinação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que a dita forma cristalina é a Forma A.

25. Combinação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que a dita Forma A está em uma forma de fase substancialmente pura.

26. Combinação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que a dita forma cristalina é a Forma H_A.

27. Combinação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a dita Forma H_A está em uma forma de fase substancialmente pura.

28. Uso de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina selecionada do grupo que consiste nas Formas A, H_A, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 17; e combinações das mesmas, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para tratamento de uma doença autoimune em um indivíduo com necessidade do mesmo.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a dita forma cristalina é a Forma A.

30. Uso, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a dita Forma A está em uma forma de fase substancialmente pura.

31. Uso, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a dita forma cristalina é a Forma H_A.

32. Uso, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que a dita Forma H_A está em uma forma de fase substancialmente pura.

33. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 32, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um ser humano.

34. Processo para produzir a Forma cristalina H_A do composto (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) suspender uma forma livre amorfa de (S)-N-(4-((5-(1,6-

dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida em uma mistura de solvente contendo pelo menos cerca de 2% em peso de água para formar uma mistura de suspensão,

(b) aquecer a mistura de suspensão a uma temperatura até a dissolução para formar uma solução,

(c) resfriar a solução para cerca de -10 °C para formar uma suspensão,

(d) filtrar a suspensão para coletar a Forma cristalina H_A.

35. Processo, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que a mistura de solventes na etapa (a) compreende acetona, álcool, tetra-hidrofurano ou acetonitrila.

36. Processo, de acordo com a reivindicação 34 ou 35, caracterizado pelo fato de que a mistura de solventes na etapa (a) é selecionada dentre acetona/água 98:2 (peso em peso) e isopropanol/água 95:5 (peso em peso).

37. Processo para produzir a Forma cristalina A do composto (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) suspender uma forma livre amorfa de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida em acetona ou isopropanol para formar uma mistura de suspensão,

(b) aquecer a mistura de suspensão a uma temperatura de cerca de 50°C até a dissolução para formar uma solução,

(c) resfriar a solução para cerca de 15 °C durante um período de cerca de 4 h para formar uma mistura de suspensão,

(d) opcionalmente, repetir as etapas (b) e (c) uma ou duas vezes,

(e) aquecer a mistura de suspensão para cerca de 50°C e adicionar heptano gota a gota,

(f) agitar a mistura a 50°C por cerca de 1 h,

(g) resfriar a solução para cerca de 15°C durante um período de cerca de 4 h para formar uma mistura de suspensão,

(h) agitar a mistura de suspensão a 15°C por 1 h, e

(i) filtrar a suspensão para coletar a Forma cristalina A.

38. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) uma forma cristalina selecionada do grupo que consiste nas Formas A, HA, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 17; e suas combinações; ou obtida por um processo, como definido em qualquer uma das reivindicações 34 a 37; ou uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 18 a 22; ou uma combinação farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 23 a 27; e

(b) instruções para a administração.

Figura 1

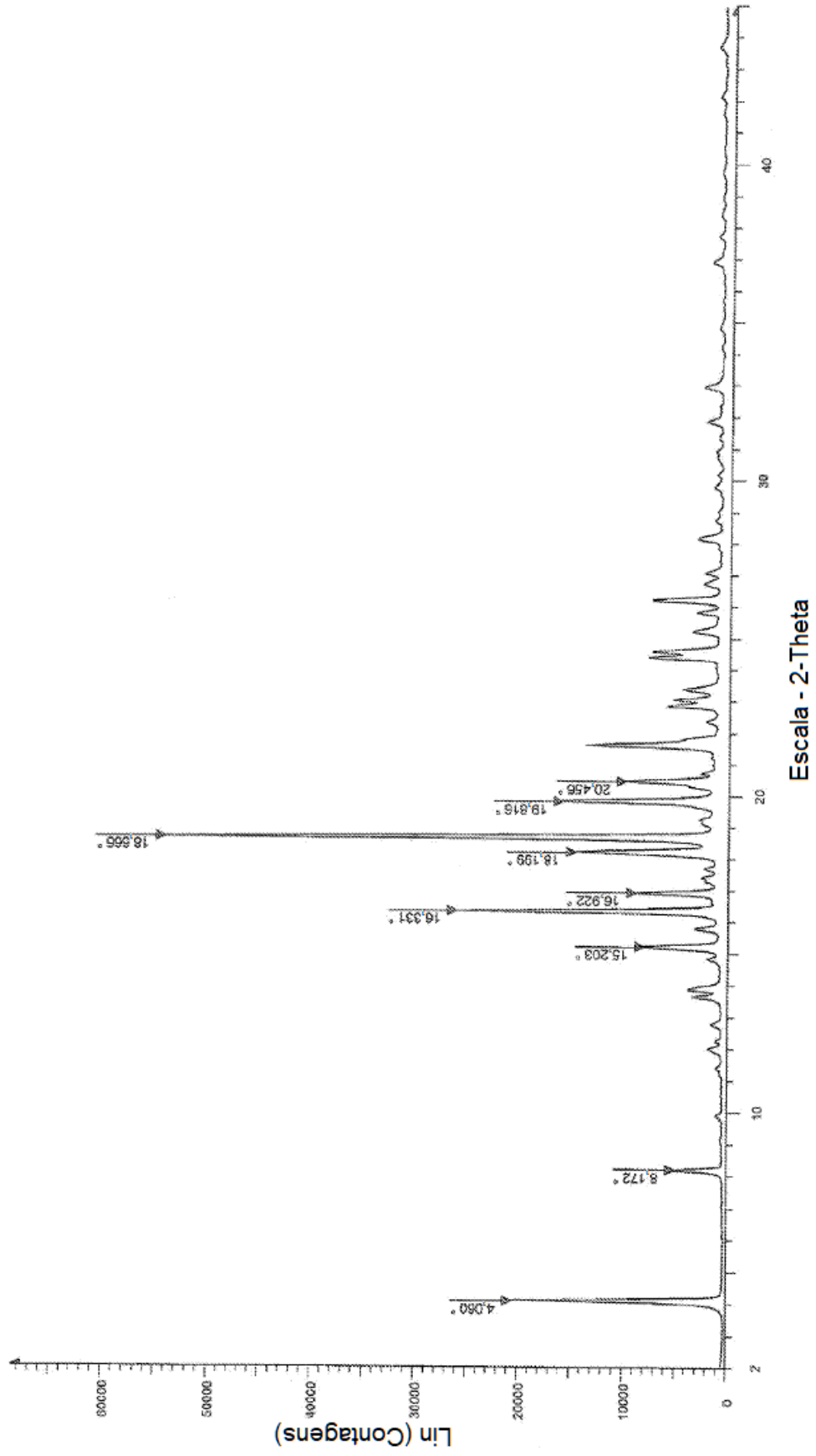


Figura 3

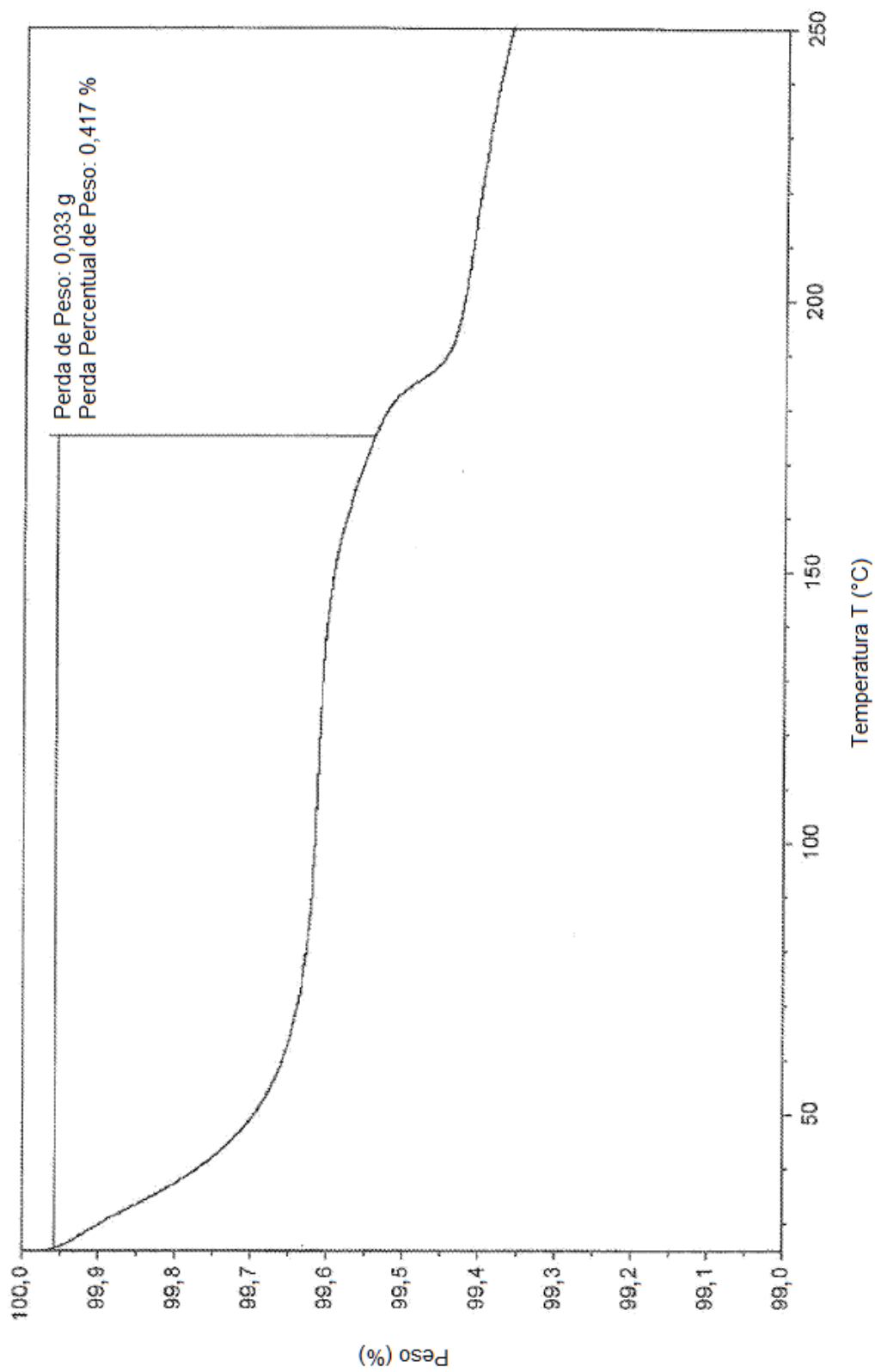


Figura 4

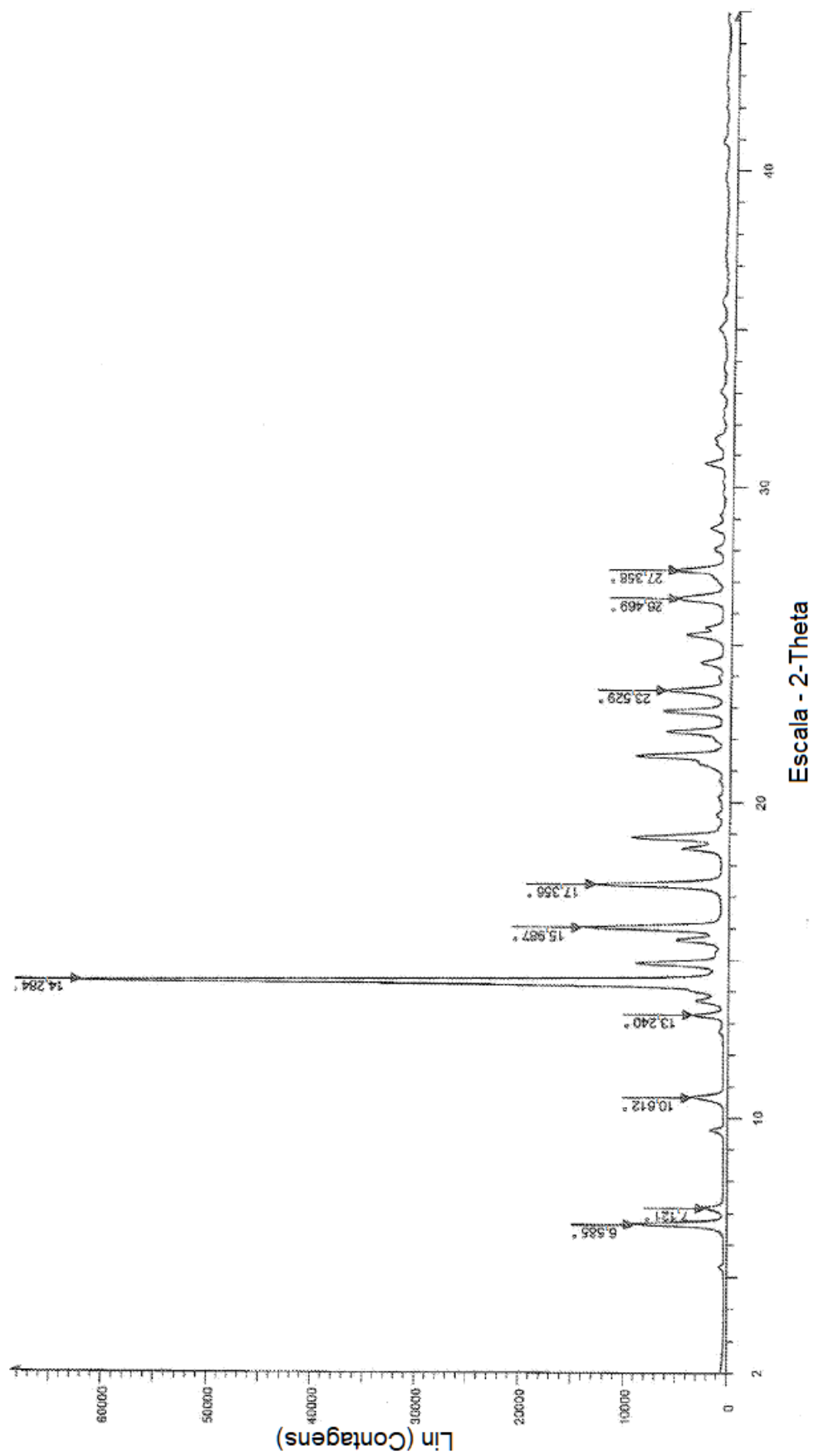


Figura 5

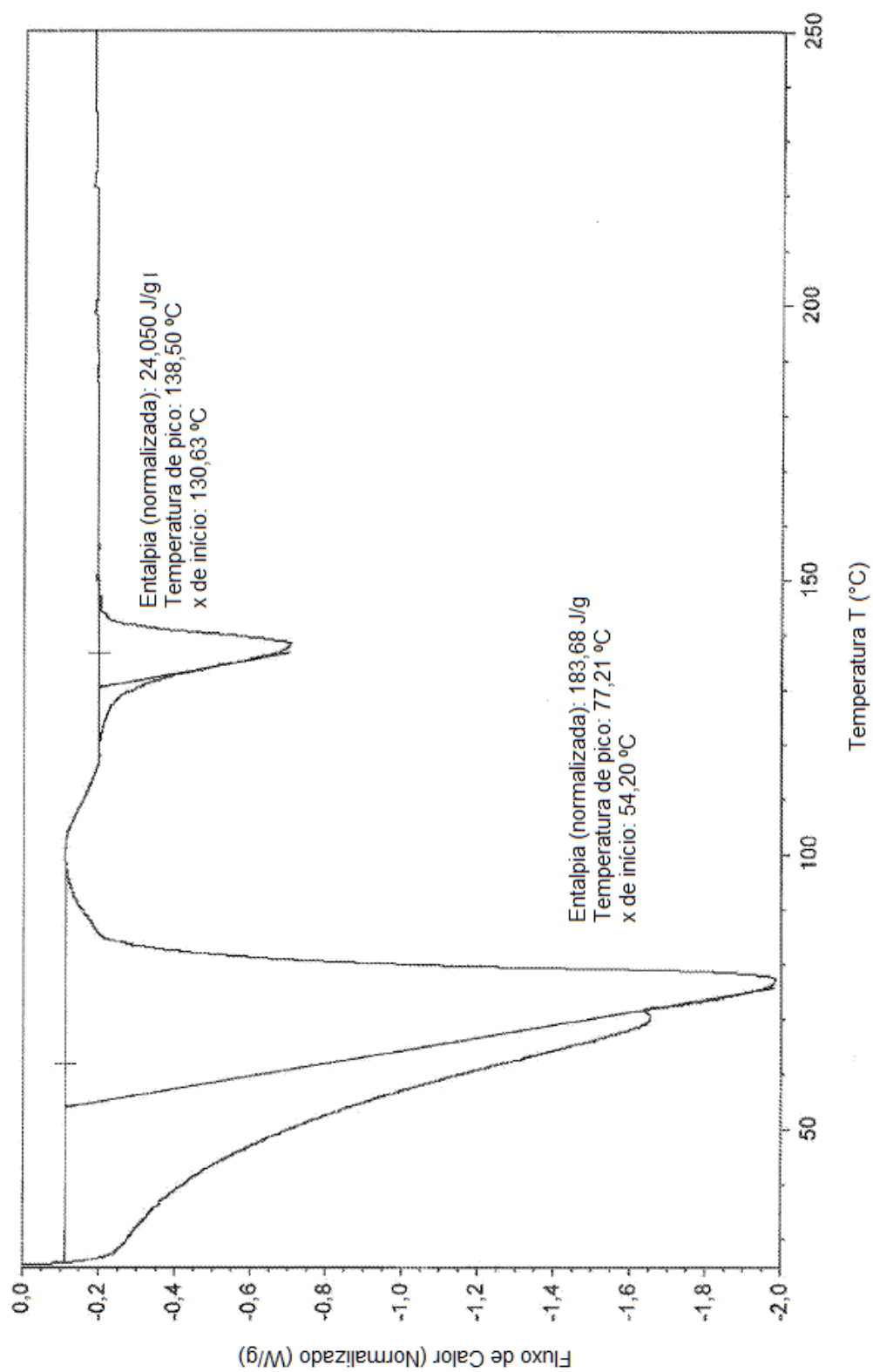
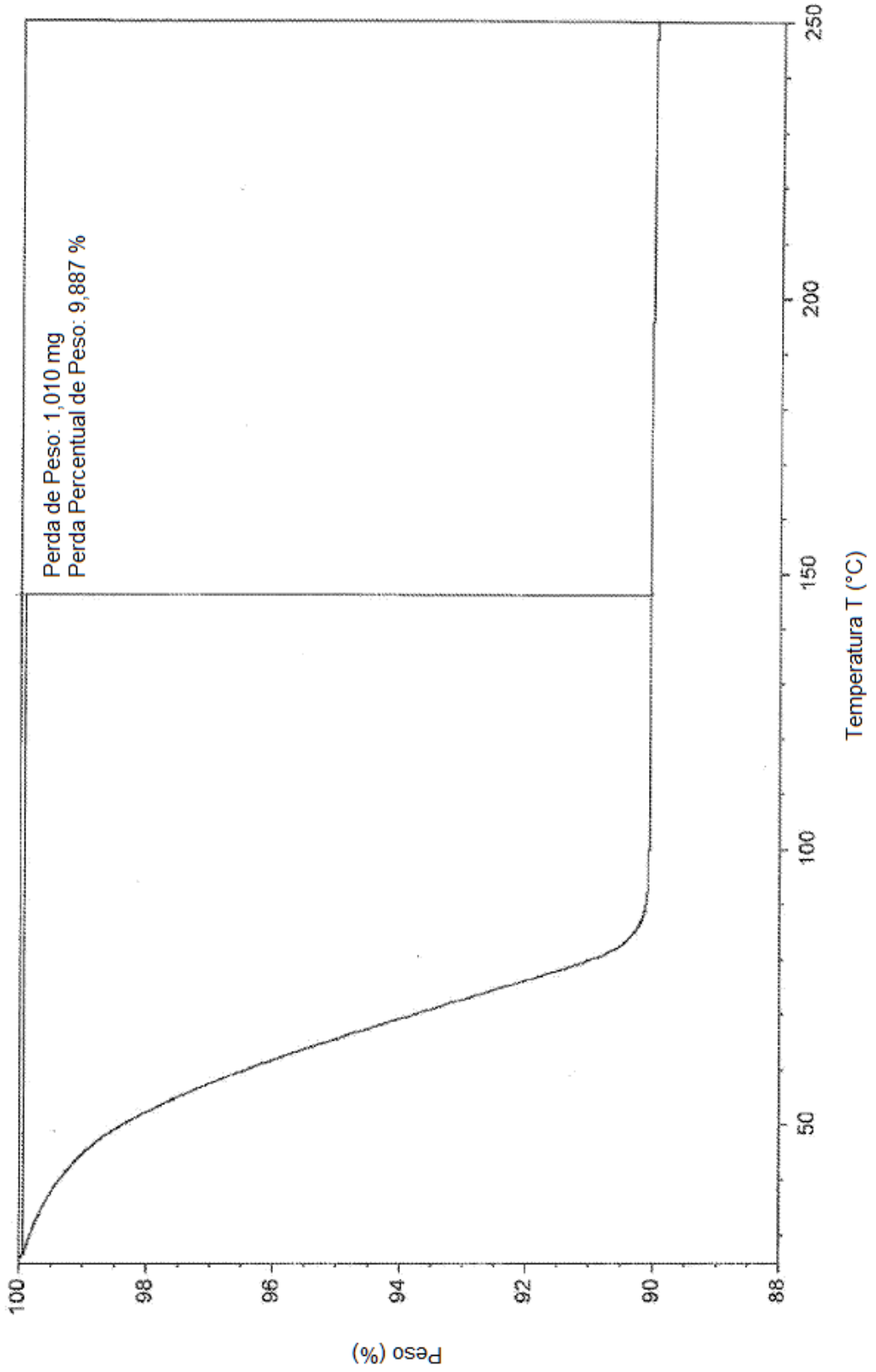


Figura 6



RESUMO

Patente de Invenção: **“FORMAS CRISTALINAS DE UM INIBIDOR TLR7/TLR8”**.

Este pedido refere-se a várias formas cristalinas de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida em sua forma livre, bem como composições, método para produzir e métodos de uso das mesmas. Em algumas modalidades, as formas cristalinas também contêm água (“hidratos”). Estes materiais são úteis no tratamento de várias doenças autoimunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, lúpus cutâneo, lúpus discoide, doença mista do tecido conjuntivo, cirrose biliar primária, púrpura trombocitopenia imune, hidradenite supurativa, dermatomiosite, polimiosite, síndrome de Sjögren, artrite, artrite reumatoide e psoríase.