



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

(21) BR 112019024769-6 A2



(22) Data do Depósito: 25/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 09/06/2020

(54) Título: FORMAS CRISTALINAS DE UM INIBIDOR DE FGFR E PROCESSOS PARA PREPARAR AS MESMAS

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; A61K 31/438; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 26/05/2017 US 62/511,525.

(71) Depositante(es): INCYTE CORPORATION.

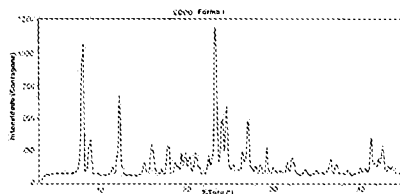
(72) Inventor(es): YONGCHUN PAN; CHONGSHENG ERIC SHI; MING TAO; WAYNE HAN; MICHAEL XIA; DENGJIN WANG; ZHONGJIANG JIA; JIACHENG ZHOU; QUN LI.

(86) Pedido PCT: PCT US2018034559 de 25/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/218100 de 29/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 25/11/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a formas sólidas de N-[[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]metil]acrilamida, métodos de preparação das mesmas e intermediários na preparação das mesmas que são úteis no tratamento de doenças associadas ou mediadas por FGFR, tal como câncer.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMAS CRISTALINAS DE UM INIBIDOR DE FGFR E PROCESSOS PARA PREPARAR AS MESMAS"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] Este pedido se refere a formas cristalinas de um inibidor de Receptores de Fatores de Crescimento de Fibroblastos (FGFR), incluindo métodos de preparação dos mesmos, e intermediários na preparação dos mesmos, que são úteis no tratamento de doenças mediadas por FGFR, como câncer.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] Os Receptores do Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR) são tirosina cinases receptoras que se ligam aos ligantes do fator de crescimento de fibroblastos (FGF). Existem quatro proteínas FGFR (FGFR1-4) que são capazes de se ligar a ligantes e estão envolvidas na regulação de muitos processos fisiológicos, incluindo desenvolvimento de tecidos, angiogênese, cicatrização de feridas e regulação metabólica. Após a ligação do ligando, os receptores sofrem dimerização e fosforilação, levando à estimulação da atividade da proteína cinase e ao recrutamento de muitas proteínas de ancoragem intracelular. Essas interações facilitam a ativação de uma série de vias de sinalização intracelular, incluindo Ras-MAPK, AKT-PI3K e fosfolipase C, importantes para o crescimento, proliferação e sobrevivência celular (Revisto em Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005). A ativação aberrante dessa via através da superexpressão de ligantes de FGF ou FGFR ou mutações ativadoras nos FGFRs pode levar ao desenvolvimento do tumor, progressão e resistência às terapias convencionais contra o câncer. No câncer humano, foram descritas alterações genéticas, incluindo amplificação de genes, translocações cromossômicas e mutações somáticas que levam à ativação de receptores independentes de ligantes. O

sequenciamento de DNA em larga escala de milhares de amostras de tumores revelou que os componentes da via do FGFR estão entre os mais frequentemente mutados no câncer humano. Muitas dessas mutações ativadoras são idênticas às mutações da linhagem germinativa que levam a síndromes de displasia esquelética. Mecanismos que levam à sinalização aberrante dependente de ligando em doenças humanas incluem a superexpressão de FGFs e alterações na emenda de FGFR que levam a receptores com habilidades de ligação a ligantes mais promíscuas (Avaliado em Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Portanto, o desenvolvimento de inibidores direcionados ao FGFR pode ser útil no tratamento clínico de doenças que apresentam atividade FGF ou FGFR elevada.

[003] Os tipos de câncer nos quais os FGF/FGFRs estão envolvidos incluem, mas não estão limitados a: carcinomas (por exemplo, bexiga, mama, colo do útero, colorretal, endometrial, gástrico, cabeça e pescoço, rim, fígado, pulmão, ovário, próstata); malignidades hematopoiéticas (por exemplo, mieloma múltiplo, linfoma linfocítico crônico, leucemia de células T adultas, leucemia mieloide aguda, linfoma não Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas e Macroglobulinemia de Waldenstrom); e outras neoplasias (por exemplo, glioblastoma, melanoma e rabdosarcoma). Além de um papel nas neoplasias oncogênicas, a ativação do FGFR também foi implicada em distúrbios esqueléticos e de condrócitos, incluindo, mas não se limitando a, síndromes de acrocondroplasia e craniossinostose.

[004] O eixo de sinalização FGFR4-FGF19, especificamente, foi implicado na patogênese de vários cânceres, incluindo carcinoma hepatocelular (Heinzle et al., Cur. Pharm. Des. 2014, 20:2881). A expressão ectópica de FGF19 em camundongos transgênicos demonstrou levar à formação de tumores no fígado e um anticorpo

neutralizador de FGF19 inibiu o crescimento de tumores em camundongos. Além disso, a superexpressão de FGFR4 foi observada em vários tipos de tumores, incluindo câncer de carcinoma hepatocelular, colorretal, mama, pancreático, próstata, pulmão e tireoide. Além disso, mutações ativadoras no FGFR4 foram relatadas no rabdomiossarcoma (Taylor et al. JCI 2009,119:3395).

[005] Inibidores do FGFR estão sendo desenvolvidos atualmente para o tratamento do câncer. Por exemplo, a molécula N-{{[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]metil}acrilamida e outros inibidores de moléculas pequenas de FGFR são relatados em, por exemplo, as Publicações US: 2012/0165305; 2014-0045814; 2013-0338134; 2014/0171405; 2014/0315902; 2016/0115164; 2016/0244448; 2016/0244449; e 2016-0244450. Por conseguinte, são necessárias novas formas de moléculas inibidoras de FGFR para preparar formulações e formas de dosagem farmaceuticamente úteis com propriedades adequadas relacionadas, por exemplo, para facilitar a fabricação de produtos de drogas seguros, eficazes e de alta qualidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] São fornecidas aqui formas sólidas de N-{{[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]metil}acrilamida, ou sais dos mesmos.

[007] Também são aqui fornecidas composições farmacêuticas, que incluem as formas sólidas (por exemplo, formas cristalinas) como aqui descritas, e um ou mais transportadores ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[008] A presente descrição também fornece métodos para inibir a enzima FGFR4 usando as formas sólidas (por exemplo, formas cristalinas), como aqui descrito.

[009] A presente descrição também fornece métodos terapêuticos

para usar as formas sólidas (por exemplo, formas cristalinas), como aqui descrito.

[0010] Também são fornecidos aqui processos para a preparação de N-{[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]metil}acrilamida e suas formas sólidas (por exemplo, formas cristalinas) como aqui descrito.

[0011] Também são aqui fornecidos intermediários úteis para a preparação de N-{[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]metil}acrilamida e suas formas sólidas (por exemplo, formas cristalinas) aqui descritas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0012] A Figura 1 mostra um padrão de difração de pó de raios X (XRPD) do Composto 1, Forma I.

[0013] A Figura 2 mostra um termograma diferencial de calorimetria de varredura (DSC) do Composto 1, Forma I.

[0014] A Figura 3 mostra um termograma de análise termogravimétrica (TGA) do Composto 1, Forma I.

[0015] A Figura 4 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma II.

[0016] A Figura 5 mostra um termograma DSC do Composto 1, Forma II.

[0017] A Figura 6 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma III.

[0018] A Figura 7 mostra um termograma DSC do Composto 1, Forma III.

[0019] A Figura 8 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma IV.

[0020] A Figura 9 mostra um termograma DSC do Composto 1, Forma IV.

[0021] A Figura 10 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma V.

- [0022] A Figura 11 mostra um termograma DSC do Composto 1, Forma V.
- [0023] A Figura 12 mostra um termograma TGA do Composto 1, Forma V.
- [0024] A Figura 13 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma VI.
- [0025] A Figura 14 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma VII.
- [0026] A Figura 15 mostra um termograma DSC do Composto 1, Forma VII.
- [0027] A Figura 16 mostra um termograma TGA do Composto 1, Forma VII.
- [0028] A Figura 17 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma VIII.
- [0029] A Figura 18 mostra um termograma DSC do Composto 1, Forma VIII.
- [0030] A Figura 19 mostra um termograma TGA do Composto 1, Forma VIII.
- [0031] A Figura 20 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma IX.
- [0032] A Figura 21 mostra um termograma DSC do Composto 1, Forma IX.
- [0033] A Figura 22 mostra um termograma TGA do Composto 1, Forma IX.
- [0034] A Figura 23 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma IXa.
- [0035] A Figura 24 mostra um termograma DSC do Composto 1, Forma IXa.
- [0036] A Figura 25 mostra um termograma TGA do Composto 1, Forma IXa.

[0037] A Figura 26 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma X.

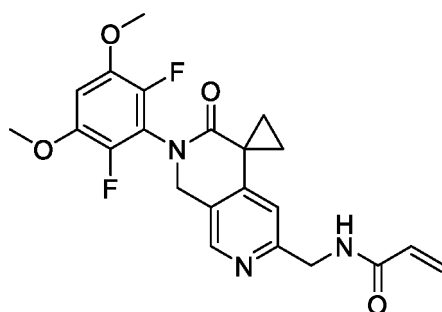
[0038] A Figura 27 mostra um padrão XRPD do Composto 1, Forma XI.

[0039] A Figura 28 mostra um termograma DSC do Composto 1, Forma XI.

[0040] A Figura 29 mostra um termograma TGA do Composto 1, Forma XI.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0041] A presente descrição é direcionada, *inter alia*, a formas sólidas de N-{{2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il}metil}acrilamida (Composto 1), ou um sal do mesmo, cuja estrutura é mostrada abaixo.



Composto 1

[0042] O Composto 1 é descrito em US 2016/0244448, cuja totalidade é aqui incorporada por referência.

[0043] O Composto 1 pode ser isolado como uma ou mais formas sólidas. As formas sólidas (por exemplo, formas cristalinas) descritas aqui têm muitas vantagens, por exemplo, têm propriedades desejáveis, como facilidade de manuseio, facilidade de processamento, estabilidade de armazenamento e facilidade de purificação. Além disso, as formas cristalinas podem ser úteis para melhorar as características de desempenho de um produto farmacêutico, como perfil de dissolução, prazo de validade e biodisponibilidade.

[0044] Como usado neste documento, e a menos que seja

especificado de outra forma, o termo "cerca de", quando usado em conexão com um valor numérico ou faixa de valores, é fornecido para descrever uma forma sólida específica (por exemplo, uma temperatura ou faixa de temperatura específica, como descrever uma fusão, desidratação ou transição vítrea; uma alteração de massa, como uma alteração de massa em função da temperatura ou umidade; um teor de solvente ou água, em termos de, por exemplo, massa ou porcentagem; ou uma posição de pico, como na análise por, por exemplo, ^{13}C RMN, DSC, TGA e XRPD), indicar que o valor ou intervalo de valores pode divergir em uma extensão considerada razoável para um versado na técnica enquanto ainda descreve a forma sólida específica. Especificamente, o termo "cerca de", quando usado neste contexto, indica que o valor numérico ou faixa de valores pode variar em 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% ou 0,1% do valor recitado ou faixa de valores enquanto ainda descreve a forma sólida particular. O termo "cerca de", quando usado em referência a um valor de grau 2-teta se refere a +/- 0,3 grau 2-teta ou +/- 0,2 grau 2-teta.

[0045] Como usada neste documento, a frase "forma sólida" se refere a um composto fornecido aqui em estado amorfo ou cristalino ("forma cristalina" ou "sólido cristalino" ou "forma sólida cristalina"), pelo qual um composto fornecido aqui em um estado cristalino pode opcionalmente incluir solvente ou água dentro da rede cristalina, por exemplo, para formar uma forma cristalina solvatada ou hidratada.

[0046] Como usado neste documento, o termo "pico" ou "pico característico" se refere a uma reflexão com uma altura/intensidade relativa de pelo menos cerca de 3% da altura/intensidade máxima do pico.

[0047] Como usado neste documento, o termo "cristalina" ou "forma cristalina" se refere a uma forma sólida cristalina de um composto químico, incluindo, mas não se limitando a, uma forma de cristal de

componente único ou de múltiplos componentes, por exemplo, incluindo solvatos, hidratos, clatratos e um cocrystal. Por exemplo, cristalino significa ter um arranjo de moléculas regularmente repetido e/ou ordenado, e possuir uma rede cristalina distinguível. O termo "forma cristalina" pretende se referir a uma certa configuração de rede de uma substância cristalina. Diferentes formas cristalinas da mesma substância têm tipicamente redes cristalinas diferentes (por exemplo, células unitárias), tipicamente possuem propriedades físicas diferentes atribuídas a suas redes cristalinas diferentes e, em alguns casos, têm teor de água ou solvente diferente. As diferentes redes cristalinas podem ser identificadas por métodos de caracterização em estado sólido, como por difração de pó de raios X (XRPD). Outros métodos de caracterização, como calorimetria de varredura diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA), sorção dinâmica de vapor (DVS) e semelhantes, ajudam a identificar a forma cristalina, além de determinar a estabilidade e o teor de solvente/água.

[0048] Diferentes formas cristalinas de uma substância específica, como o Composto 1, conforme descrito neste documento, podem incluir formas anidras dessa substância e formas solvatadas/hidratadas dessa substância, onde cada uma das formas anidras e formas solvatadas/hidratadas são diferenciadas entre si por padrões XRPD diferentes ou outros métodos de caracterização em estado sólido, significando, assim, diferentes redes cristalinas. Em alguns casos, uma única forma cristalina (por exemplo, identificada por um padrão XRPD exclusivo) pode ter teor variável de água ou solvente, onde a estrutura permanece substancialmente inalterada (como o padrão XRPD), apesar da variação composicional em relação à água e/ou solvente.

[0049] Um padrão XRPD de reflexões (picos) é normalmente considerado uma impressão digital de uma forma cristalina específica. Sabe-se que as intensidades relativas dos picos de XRPD podem variar

amplamente, dependendo, *inter alia*, da técnica de preparação de amostras, distribuição de tamanhos de cristais, filtros utilizados, procedimento de montagem de amostras e o instrumento específico empregado. Em alguns casos, novos picos podem ser observados ou picos existentes podem desaparecer, dependendo do tipo de máquina ou das configurações (por exemplo, se um filtro de Ni é usado ou não). Como usado neste documento, o termo "pico" se refere a uma reflexão com uma altura/intensidade relativa de pelo menos cerca de 3% ou pelo menos cerca de 4% da altura/intensidade máxima do pico. Além disso, a variação do instrumento e outros fatores podem afetar os valores de 2-teta. Assim, as atribuições de pico, como as aqui relatadas, podem variar em mais ou menos cerca de 0,2° (2-teta) ou cerca de 0,3° (2-teta), e o termo "substancialmente", conforme usado no contexto de XRPD neste documento, é destinado a abranger as variações mencionadas acima.

[0050] Da mesma forma, as leituras de temperatura em conexão com DSC, TGA ou outras experiências térmicas podem variar cerca de $\pm 3^{\circ}\text{C}$, dependendo do instrumento, configurações particulares, preparação de amostras, etc. Por conseguinte, uma forma cristalina aqui relatada tendo um termograma DSC "substancialmente", como mostrado em qualquer uma das Figuras, é entendida como acomodando essa variação.

[0051] As formas cristalinas de uma substância podem ser obtidas por vários métodos, como conhecido na técnica. Tais métodos incluem, entre outros, recristalização por fusão, resfriamento por fusão, recristalização com solvente, recristalização em espaços confinados, como, por exemplo, em nanoporos ou capilares, recristalização em superfícies ou modelos, como, por exemplo, em polímeros, recristalização na presença de aditivos, tais como, por exemplo, contramoléculas de cocrystal, dessolvatação, desidratação, evaporação

rápida, resfriamento rápido, resfriamento lento, difusão de vapor, sublimação, exposição à umidade, moagem e moagem por queda de solvente.

[0052] Como usado neste documento, o termo "amorfo" ou "forma amorfa" pretende significar que a substância, componente ou produto em questão não é cristalino conforme determinado, por exemplo, por XRPD ou onde a substância, componente ou produto em questão, por exemplo, não é birrefringente quando visualizado microscopicamente. Por exemplo, amorfo significa essencialmente sem repetir regularmente o arranjo de moléculas ou não possui a ordem de longo alcance de um cristal, isto é, a forma amorfa é não cristalina. Uma forma amorfa não exibe um padrão de difração de raios-x definido com máximos nítidos. Em certas modalidades, uma amostra compreendendo uma forma amorfa de uma substância pode estar substancialmente livre de outras formas amorfas e/ou formas cristalinas. Por exemplo, uma substância amorfa pode ser identificada por um espectro de XRPD com ausência de reflexões.

[0053] Como usado neste documento, o termo "substancialmente amorfo" significa a maioria do peso de uma amostra ou preparação do Composto 1 é amorfo e o restante da amostra é uma forma cristalina do mesmo composto. Em algumas modalidades, uma amostra substancialmente amorfa possui menos que cerca de 5% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 95% da forma não cristalina do mesmo composto), menos que cerca de 4% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 96% da forma não cristalina do mesmo composto), menos que cerca de 3% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 97% da forma não cristalina do mesmo composto), menos que cerca de 2% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 98% da forma não cristalina do mesmo composto), menos que cerca de 1% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 99% da forma não cristalina do mesmo composto)

ou cerca de 0% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 100% da forma não cristalina do mesmo composto). Em algumas modalidades, o termo "totalmente amorfo" significa menos que cerca de 99% ou cerca de 0% de cristalinidade.

[0054] O Composto 1 pode ser preparado em lotes referidos como lotes, amostras ou preparações. Os lotes, amostras ou preparações podem incluir o Composto 1 em qualquer uma das formas cristalinas ou não cristalinas aqui descritas, incluindo formas hidratadas e não hidratadas, e misturas dos mesmos.

[0055] Os compostos aqui fornecidos (por exemplo, o Composto 1) também podem incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos intermediários ou compostos finais. Isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, mas diferentes números de massa. Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério. Um ou mais átomos constituintes dos compostos fornecidos aqui podem ser substituídos ou substituídos por isótopos dos átomos em abundância natural ou não natural. Em algumas modalidades, o composto inclui pelo menos um átomo de deutério. Por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio num composto da presente descrição podem ser substituídos ou substituídos por deutério. Em algumas modalidades, o composto inclui dois ou mais átomos de deutério. Em algumas modalidades, o composto inclui 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de deutério. Métodos sintéticos para incluir isótopos em compostos orgânicos são conhecidos na técnica.

[0056] Em algumas modalidades, o Composto 1 é substancialmente isolado. O termo "substancialmente isolado" significa que o composto é pelo menos parcial ou substancialmente separados do ambiente no qual o mesmo foi formado ou detectado. A separação parcial pode incluir, *por exemplo*, uma composição enriquecida no composto, sais, hidratos, solvatos ou formas sólidas aqui fornecidas. A separação substancial

pode incluir composições contendo pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 97% ou pelo menos cerca de 99% em peso do composto, sais, hidratos, solvatos ou formas sólidas aqui fornecidas.

[0057] O termo "hidrato", como usado neste documento, pretende se referir a uma forma sólida do Composto 1 que inclui água. A água em um hidrato pode estar presente em uma quantidade estequiométrica em relação à quantidade de sal no sólido, ou pode estar presente em quantidades variadas, como as encontradas em conexão com os hidratos do canal.

[0058] Como usado neste documento, o termo "substancialmente" quando se refere a uma figura característica de uma forma de cristal, como um padrão XRPD, um termograma DSC, um termograma TGA ou semelhante, significa que uma figura em questão pode não ser idêntica à referência aqui representada, mas se encaixa dentro dos limites do erro experimental e, portanto, pode ser considerada como derivada da mesma forma cristalina divulgada aqui, conforme julgado por uma pessoa versada na técnica.

[0059] Como usado neste documento, o termo "substancialmente cristalino" significa a maioria do peso de uma amostra ou preparação do Composto 1 é cristalina e o restante da amostra é uma forma não cristalina (por exemplo, forma amorfa) do mesmo composto. Em algumas modalidades, uma amostra substancialmente cristalina possui pelo menos cerca de 95% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 5% da forma não cristalina do mesmo composto), pelo menos cerca de 96% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 4% da forma não cristalina do mesmo composto), pelo menos cerca de 97% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 3% da forma não cristalina do mesmo composto), pelo menos cerca de 98% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 2%

da forma não cristalina do mesmo composto), pelo menos cerca de 99% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 1% da forma não cristalina do mesmo composto) ou cerca de 100% de cristalinidade (por exemplo, cerca de 0% da forma não cristalina do mesmo composto). Em algumas modalidades, o termo "totalmente cristalino" significa pelo menos cerca de 99% ou cerca de 100% de cristalinidade.

[0060] Como usado neste documento, o termo "% de cristalinidade" ou "pureza cristalina" significa porcentagem de uma forma cristalina em uma preparação ou amostra que pode conter outras formas, como uma forma amorfa do mesmo composto ou pelo menos uma outra forma cristalina do composto, ou misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, as formas cristalinas podem ser isoladas com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, as formas cristalinas podem ser isoladas com uma pureza maior que cerca de 99%.

[0061] Como usado neste documento, o termo "reagir" é usado como conhecido na técnica e geralmente se refere à reunião de reagentes químicos de maneira a permitir sua interação no nível molecular para alcançar uma transformação química ou física. Em algumas modalidades, a reação envolve pelo menos dois reagentes, em que um ou mais equivalentes do segundo reagente são usados em relação ao primeiro reagente. Em algumas modalidades, a etapa de reação de um processo sintético pode envolver uma ou mais substâncias além dos reagentes, como solvente e/ou um catalisador. As etapas de reação dos processos aqui descritos podem ser realizadas por um tempo e sob condições adequadas para a preparação do produto identificado.

[0062] Como usado neste documento, os termos "conversão" com relação à alteração de um reagente ou material intermediário ou de

partida em uma reação química se referem a submeter o reagente ou material intermediário ou de partida aos reagentes e condições adequados (por exemplo, temperatura, tempo, solvente, etc.) para efetuar determinadas alterações (por exemplo, quebra ou formação de uma ligação química) para gerar o produto desejado.

[0063] O Composto 1 pode ser preparado em várias formas sólidas, incluindo, por exemplo, Formas I, Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, Forma VIII, Forma IX, Forma IXa, Forma X e Forma XI.

Composto 1, Forma I

[0064] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma I, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma I tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 8,1, cerca de 9,0 e cerca de 12,3 graus 2-teta.

[0065] Em algumas modalidades, a Forma I tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 8,1, cerca de 9,0, cerca de 12,3, cerca de 16,0, cerca de 18,0 e cerca de 23,3 graus 2-teta.

[0066] Em algumas modalidades, a Forma I tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados de cerca de 8,1, cerca de 9,0, cerca de 11,5, cerca de 12,3, cerca de 15,1, cerca de 16,0, cerca de 18,0, cerca de 19,6, cerca de 20,0, cerca de 20,4, cerca de 21,0, cerca de 23,3, cerca de 24,2, cerca de 24,7 e cerca de 27,1 graus 2-teta.

[0067] Em algumas modalidades, a Forma I tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados de cerca de 8,1, cerca de 9,0, cerca de 11,5, cerca de 12,3, cerca de 15,1, cerca de 16,0, cerca de 18,0, cerca de 19,6, cerca de 20,0, cerca de 20,4, cerca de 21,0, cerca de 23,3, cerca de 24,2, cerca de 24,7 e cerca de 27,1 graus 2-teta.

[0068] Em algumas modalidades, a Forma I tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 1.

[0069] Em algumas modalidades, a Forma I exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208 °C. Em algumas modalidades, a Forma I tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 2. Em algumas modalidades, a Forma I tem um termograma de TGA substancialmente como representado na Figura 3.

[0070] Em algumas modalidades, a Forma I tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 8,1, cerca de 9,0 e cerca de 12,3 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C. Em algumas modalidades, a Forma I tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 8,1, cerca de 9,0, cerca de 12,3, cerca de 16,0, cerca de 18,0 e cerca de 23,3 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

[0071] Em algumas modalidades, a Forma I tem um padrão XRPD substancialmente como representado na Figura 1 e um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 2.

[0072] Também são aqui fornecidos processos para a preparação da Forma I do Composto 1 compreendendo dissolver o Composto 1 em um solvente para formar uma solução; e isolar a Forma I da solução. O isolamento pode incluir precipitar ou cristalizar o Composto 1 da solução para produzir a Forma I.

[0073] Em algumas modalidades, o isolamento é realizado por (1) redução da temperatura da solução do Composto 1, (2) concentração da solução do Composto 1 ou (3) uma combinação dos mesmos.

[0074] Também são aqui fornecidos processos para a preparação da Forma I do Composto 1 compreendendo misturar o Composto 1 com

um solvente para gerar a Forma I. O processo pode ainda compreender isolar a Forma I. Em algumas modalidades, a mistura inclui agitar uma mistura compreendendo o composto 1 e o solvente. Em algumas modalidades, o isolamento compreende filtrar a mistura para obter a Forma I.

[0075] Em algumas modalidades, o solvente compreende acetona, água ou uma mistura dos mesmos.

[0076] Em algumas modalidades:

a dissolução compreende aquecer a solução do Composto 1 a uma temperatura de cerca de 40°C a cerca de 60°C; e

o isolamento compreende reduzir o volume da solução do Composto 1 para formar uma solução de volume reduzido do Composto 1; e resfriar a solução de volume reduzido do Composto 1 para precipitar a Forma I. Por exemplo, a solução pode ser resfriada a 22°C.

[0077] Em algumas modalidades:

a dissolução compreende aquecer a solução do Composto 1 a uma temperatura de cerca de 40°C a cerca de 60°C, em que a solução compreende acetona e água como solvente; e

o isolamento compreende reduzir o volume da solução do Composto 1 para formar uma solução de volume reduzido do Composto 1; e resfriar a solução de volume reduzido do Composto 1 para precipitar a Forma I.

[0078] Em algumas modalidades, a Forma I pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma I pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1, Forma II

[0079] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma II, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas

modalidades, a Forma II tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 11,4, cerca de 12,6, cerca de 14,7 e cerca de 16,1 graus 2-teta.

[0080] Em algumas modalidades, a Forma II tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 11,4, cerca de 12,6, cerca de 14,7, cerca de 16,1, cerca de 18,3, cerca de 21,2 e cerca de 24,8 graus 2-teta.

[0081] Em algumas modalidades, a Forma II tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 11,4, cerca de 12,6, cerca de 14,5, cerca de 14,7, cerca de 16,1, cerca de 18,3, cerca de 21,2, cerca de 24,8, cerca de 27,9 e cerca de 28,3 graus 2-teta.

[0082] Em algumas modalidades, a Forma II tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 11,4, cerca de 12,6, cerca de 14,5, cerca de 14,7, cerca de 16,1, cerca de 18,3, cerca de 21,2, cerca de 24,8, cerca de 27,9 e cerca de 28,3 graus 2-teta.

[0083] Em algumas modalidades, a Forma II tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 4.

[0084] Em algumas modalidades, a Forma II exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C. Em algumas modalidades, a Forma II tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 5. Em algumas modalidades, a Forma II tem um termograma de TGA substancialmente como representado na Figura 6.

[0085] Em algumas modalidades, a Forma II tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 11,4, cerca de 12,6, cerca de 14,7 e cerca de 16,1 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

[0086] Em algumas modalidades, a Forma II tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 11,4, cerca de 12,6, cerca de 14,7, cerca de 16,1, cerca de 18,3, cerca de 21,2 e cerca de 24,8 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

[0087] Em algumas modalidades, a Forma II tem um padrão XRPD substancialmente como representado na Figura 4 e um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 5.

[0088] Em algumas modalidades, a Forma II pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma II pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1, Forma III

[0089] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma III, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma III tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,2, cerca de 7,6 e cerca de 15,2 graus 2-teta.

[0090] Em algumas modalidades, a Forma III tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 4,2, cerca de 7,6, cerca de 13,2, cerca de 15,2, cerca de 19,3 e cerca de 20,7 graus 2-teta.

[0091] Em algumas modalidades, a Forma III tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,2, cerca de 7,6, cerca de 8,0, cerca de 12,5, cerca de 13,2, cerca de 15,2, cerca de 16,0, cerca de 19,3, cerca de 20,7 e cerca de 25,6 graus 2-teta.

[0092] Em algumas modalidades, a Forma III tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,2, cerca de 7,6, cerca de 8,0, cerca de 12,5, cerca de 13,2, cerca de 15,2,

cerca de 16,0, cerca de 19,3, cerca de 20,7 e cerca de 25,6 graus 2-teta.

[0093] Em algumas modalidades, a Forma III tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 6.

[0094] Em algumas modalidades, a Forma III exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 207°C. Em algumas modalidades, a Forma III tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 7.

[0095] Em algumas modalidades, a Forma III tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,2, cerca de 7,6 e cerca de 15,2 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 207°C.

[0096] Em algumas modalidades, a Forma III tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 4,2, cerca de 7,6, cerca de 13,2, cerca de 15,2, cerca de 19,3 e cerca de 20,7 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 207°C.

[0097] Em algumas modalidades, a Forma III tem um padrão XRPD substancialmente como representado na Figura 6 e um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 7.

[0098] Em algumas modalidades, a Forma III pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma III pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1 Forma IV

[0099] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma IV, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma IV tem um ou mais picos de XRPD característico

selecionados entre cerca de 4,3, cerca de 11,9 e cerca de 12,9 graus 2-teta.

[00100] Em algumas modalidades, a Forma IV tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 4,3, cerca de 11,9, cerca de 12,9, cerca de 14,3, cerca de 15,1 e cerca de 18,0 graus 2-teta.

[00101] Em algumas modalidades, a Forma IV tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,3, cerca de 11,9, cerca de 12,9, cerca de 14,3, cerca de 15,1, cerca de 15,5, cerca de 18,0, cerca de 23,3, cerca de 24,5, cerca de 25,1 e cerca de 26,8 graus 2-teta.

[00102] Em algumas modalidades, a Forma IV tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,3, cerca de 11,9, cerca de 12,9, cerca de 14,3, cerca de 15,1, cerca de 15,5, cerca de 18,0, cerca de 23,3, cerca de 24,5, cerca de 25,1 e cerca de 26,8 graus 2. -theta.

[00103] Em algumas modalidades, a Forma IV tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 8.

[00104] Em algumas modalidades, a Forma IV exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C. Em algumas modalidades, a Forma IV tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 9.

[00105] Em algumas modalidades, a Forma IV tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,3, cerca de 11,9 e cerca de 12,9 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

[00106] Em algumas modalidades, a Forma IV tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 4,3, cerca de 11,9, cerca de 12,9, cerca de 14,3, cerca de 15,1 e cerca de 18,0 graus

2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

[00107] Em algumas modalidades, a Forma IV tem um padrão XRPD substancialmente como representado na Figura 8 e um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 9.

[00108] Em algumas modalidades, a Forma IV pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma IV pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1, Forma V

[00109] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma V, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma V tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,6, cerca de 8,2, cerca de 9,2 e cerca de 17,9 graus 2-teta.

[00110] Em algumas modalidades, a Forma V tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 6,6, cerca de 8,2, cerca de 9,2, cerca de 11,5, cerca de 13,5, cerca de 15,6, cerca de 17,9, cerca de 19,4 e cerca de 20,7 graus 2-teta.

[00111] Em algumas modalidades, a Forma V tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,6, cerca de 8,2, cerca de 9,2, cerca de 11,5, cerca de 13,5, cerca de 15,6, cerca de 17,9, cerca de 19,4, cerca de 20,7, cerca de 23,5 e cerca de 26,8 graus 2-teta.

[00112] Em algumas modalidades, a Forma V tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,6, cerca de 8,2, cerca de 9,2, cerca de 11,5, cerca de 13,5, cerca de 15,6, cerca de 17,9, cerca de 19,4, cerca de 20,7, cerca de 23,5 e cerca de 26,8 graus 2-teta.

[00113] Em algumas modalidades, a Forma V tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 10.

[00114] Em algumas modalidades, a Forma V exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208 °C. Em algumas modalidades, a Forma V tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 11. Em algumas modalidades, a Forma V tem um termograma de TGA substancialmente como representado na Figura 12.

[00115] Em algumas modalidades, a Forma V tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,6, cerca de 8,2, cerca de 9,2 e cerca de 17,9 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

[00116] Em algumas modalidades, a Forma V tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 6,6, cerca de 8,2, cerca de 9,2, cerca de 11,5, cerca de 13,5, cerca de 15,6, cerca de 17,9, cerca de 19,4 e cerca de 20,7 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

[00117] Em algumas modalidades, a Forma V tem um padrão XRPD substancialmente como representado na Figura 10 e um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 11.

[00118] Em algumas modalidades, a Forma V pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma V pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1, Forma VI

[00119] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma VI, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma VI tem um ou mais picos de XRPD característico

selecionados entre cerca de 4,4, cerca de 5,2 e cerca de 6,8 graus 2-teta.

[00120] Em algumas modalidades, a Forma VI tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 4,4, cerca de 5,2, cerca de 6,8, cerca de 10,1, cerca de 10,5, cerca de 13,2 e cerca de 15,8 graus 2-teta.

[00121] Em algumas modalidades, a Forma VI tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,4, cerca de 5,2, cerca de 6,8, cerca de 10,1, cerca de 10,5, cerca de 12,7, cerca de 13,2, cerca de 15,8, cerca de 18,4, cerca de 19,2, cerca de 19,6 e cerca de 20,4 graus 2-teta.

[00122] Em algumas modalidades, a Forma VI tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,4, cerca de 5,2, cerca de 6,8, cerca de 10,1, cerca de 10,5, cerca de 12,7, cerca de 13,2, cerca de 15,8, cerca de 18,4, cerca de 19,2, cerca de 19,6 e cerca de 20,4 graus 2-teta.

[00123] Em algumas modalidades, a Forma VI tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 13.

[00124] Em algumas modalidades, a Forma VI pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma VI pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1, Forma VII

[00125] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma VII, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma VII tem um ou mais picos característicos de XRPD selecionados entre cerca de 5,1, cerca de 8,0 e cerca de 10,2 graus 2-teta.

[00126] Em algumas modalidades, a Forma VII tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 5,1, cerca de 8,0, cerca de 10,2, cerca de 12,3, cerca de 13,0, cerca de 13,5 e cerca de 16,3 graus 2-teta.

[00127] Em algumas modalidades, a Forma VII tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 5,1, cerca de 8,0, cerca de 10,2, cerca de 12,3, cerca de 13,0, cerca de 13,5, cerca de 15,6, cerca de 16,3, cerca de 18,2, cerca de 21,3, cerca de 24,7 e cerca de 37,4 graus 2-teta.

[00128] Em algumas modalidades, a Forma VII tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 5,1, cerca de 8,0, cerca de 10,2, cerca de 12,3, cerca de 13,0, cerca de 13,5, cerca de 15,6, cerca de 16,3, cerca de 18,2, cerca de 21,3, cerca de 24,7 e cerca de 37,4 graus 2-teta.

[00129] Em algumas modalidades, a Forma VII tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 14.

[00130] Em algumas modalidades, a Forma VII exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 205°C. Em algumas modalidades, a Forma VII tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 15. Em algumas modalidades, a Forma VII tem um termograma de TGA substancialmente como representado na Figura 16.

[00131] Em algumas modalidades, a Forma VII tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 5,1, cerca de 8,0 e cerca de 10,2 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 205°C.

[00132] Em algumas modalidades, a Forma VII tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 5,1, cerca de 8,0, cerca de 10,2, cerca de 12,3, cerca de 13,0, cerca de 13,5 e cerca

de 16,3 graus 2-teta; exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 205°C.

[00133] Em algumas modalidades, a Forma VII tem um padrão XRPD substancialmente como representado na Figura 14 e um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 15.

[00134] Em algumas modalidades, a Forma VII pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma VII pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1, Forma VIII

[00135] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma VIII, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma VIII tem um ou mais picos característicos de XRPD selecionados entre cerca de 4,5, cerca de 8,0 e cerca de 9,0 graus 2-teta.

[00136] Em algumas modalidades, a Forma VIII tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 4,5, cerca de 8,0, cerca de 9,0, cerca de 12,7, cerca de 13,3, cerca de 14,3, cerca de 15,5, cerca de 16,4 e cerca de 18,1 graus 2-teta.

[00137] Em algumas modalidades, a Forma VIII tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,5, cerca de 8,0, cerca de 9,0, cerca de 12,7, cerca de 13,3, cerca de 14,3, cerca de 15,5, cerca de 16,4, cerca de 18,1, cerca de 19,6, cerca de 20,2, cerca de 20,7, cerca de 24,0, cerca de 25,4 e cerca de 26,6 graus 2-teta.

[00138] Em algumas modalidades, a Forma VIII tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,5, cerca de 8,0, cerca de 9,0, cerca de 12,7, cerca de 13,3, cerca de 14,3, cerca de 15,5, cerca de 16,4, cerca de 18,1, cerca de 19,6, cerca de 20,2, cerca de 20,7, cerca de 24,0, cerca de 25,4 e cerca de 26,6 graus 2-teta.

[00139] Em algumas modalidades, a Forma VIII tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 17.

[00140] Em algumas modalidades, a Forma VIII exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 207°C. Em algumas modalidades, a Forma VIII tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 18. Em algumas modalidades, a Forma VIII tem um termograma de TGA substancialmente como representado na Figura 19.

[00141] Em algumas modalidades, a Forma VIII tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,5, cerca de 8,0 e cerca de 9,0 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 207°C.

[00142] Em algumas modalidades, a Forma VIII tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 4,5, cerca de 8,0, cerca de 9,0, cerca de 12,7, cerca de 13,3, cerca de 14,3, cerca de 15,5, cerca de 16,4 e cerca de 18,1 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 207°C.

[00143] Em algumas modalidades, a Forma VIII tem um padrão XRPD substancialmente como representado na Figura 17 e um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 18.

[00144] Em algumas modalidades, a Forma VIII pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma VIII pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1, Forma IX

[00145] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma IX, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma IX tem um ou mais picos característicos de XRPD

selecionados entre cerca de 6,4, cerca de 8,0 e cerca de 9,6 graus 2-teta.

[00146] Em algumas modalidades, a Forma IX tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 6,4, cerca de 8,0, cerca de 9,6, cerca de 13,3, cerca de 15,3, cerca de 16,0 e cerca de 17,9 graus 2-teta.

[00147] Em algumas modalidades, a Forma IX tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,4, cerca de 8,0, cerca de 9,6, cerca de 13,3, cerca de 15,3, cerca de 16,0, cerca de 17,9, cerca de 18,7, cerca de 19,7, cerca de 20,5, cerca de 22,4, cerca de 23,3, cerca de 24,2 graus 2-teta.

[00148] Em algumas modalidades, a Forma IX tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,4, cerca de 8,0, cerca de 9,6, cerca de 13,3, cerca de 15,3, cerca de 16,0, cerca de 17,9, cerca de 18,7, cerca de 19,7, cerca de 20,5, cerca de 22,4, cerca de 23,3, cerca de 24,2 graus 2-teta.

[00149] Em algumas modalidades, a Forma IX tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 20.

[00150] Em algumas modalidades, a Forma IX exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 207°C. Em algumas modalidades, a Forma IX tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 21. Em algumas modalidades, a Forma IX tem um termograma de TGA substancialmente como representado na Figura 22.

[00151] Em algumas modalidades, a Forma IX tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,4, cerca de 8,0 e cerca de 9,6 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 207°C.

[00152] Em algumas modalidades, a Forma IX tem pelo menos um

pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 6,4, cerca de 8,0, cerca de 9,6, cerca de 13,3, cerca de 15,3, cerca de 16,0 e cerca de 17,9 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 207°C.

[00153] Em algumas modalidades, a Forma IX tem um padrão XRPD substancialmente como representado na Figura 20 e um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 21.

[00154] Em algumas modalidades, a Forma IX pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma IX pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1, Forma IXa

[00155] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma IXa, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma IXa tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,4, cerca de 8,1 e cerca de 11,3 graus 2-teta.

[00156] Em algumas modalidades, a Forma IXa tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 6,4, cerca de 8,1, cerca de 11,3, cerca de 12,4, cerca de 13,2, cerca de 15,4, cerca de 17,8 e cerca de 19,0 graus 2-teta.

[00157] Em algumas modalidades, a Forma IXa tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,4, cerca de 8,1, cerca de 11,3, cerca de 12,4, cerca de 13,2, cerca de 15,4, cerca de 17,8, cerca de 19,0, cerca de 20,5, cerca de 21,3, cerca de 22,8, cerca de 23,3, cerca de 23,9 e cerca de 26,6 graus 2-teta.

[00158] Em algumas modalidades, a Forma IXa tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,4, cerca de 8,1, cerca de 11,3, cerca de 12,4, cerca de 13,2, cerca de 15,4, cerca

de 17,8, cerca de 19,0, cerca de 20,5, cerca de 21,3, cerca de 22,8, cerca de 23,3, cerca de 23,9 e cerca de 26,6 graus 2-teta.

[00159] Em algumas modalidades, a Forma IXa tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 23.

[00160] Em algumas modalidades, a Forma IXa exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C. Em algumas modalidades, a Forma IXa tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 24. Em algumas modalidades, a Forma IXa tem um termograma de TGA substancialmente como representado na Figura 25.

[00161] Em algumas modalidades, a Forma IXa tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 6,4, cerca de 8,1 e cerca de 11,3 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

[00162] Em algumas modalidades, a Forma IXa tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 6,4, cerca de 8,1, cerca de 11,3, cerca de 12,4, cerca de 13,2, cerca de 15,4, cerca de 17,8 e cerca de 19,0 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

[00163] Em algumas modalidades, a Forma IXa tem um padrão XRPD substancialmente como representado na Figura 23 e um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 24.

[00164] Em algumas modalidades, a Forma IXa pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma IXa pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1, Forma X

[00165] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a

Forma X, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma X tem um ou mais picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,4, cerca de 6,6 e cerca de 8,2 graus 2-teta.

[00166] Em algumas modalidades, a Forma X tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 4,4, cerca de 6,6, cerca de 8,2, cerca de 8,8, cerca de 12,9, cerca de 21,4, cerca de 22,4 e cerca de 23,3 graus 2-teta.

[00167] Em algumas modalidades, a Forma X tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,4, cerca de 6,6, cerca de 8,2, cerca de 8,8, cerca de 12,9, cerca de 16,3, cerca de 21,4, cerca de 22,4, cerca de 23,3 e cerca de 25,8 graus 2-teta.

[00168] Em algumas modalidades, a Forma X tem pelo menos três picos de XRPD característico selecionados entre cerca de 4,4, cerca de 6,6, cerca de 8,2, cerca de 8,8, cerca de 12,9, cerca de 16,3, cerca de 21,4, cerca de 22,4, cerca de 23,3 e cerca de 25,8 graus 2-teta.

[00169] Em algumas modalidades, a Forma X tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 26.

[00170] Em algumas modalidades, a Forma X pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma X pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Composto 1, Forma XI

[00171] É aqui fornecida uma forma sólida do Composto 1 tendo a Forma XI, que é descrita abaixo nos Exemplos. Em algumas modalidades, a Forma XI tem um ou mais picos característicos de XRPD selecionados entre cerca de 8,2, cerca de 9,8 e cerca de 13,5 graus 2-teta.

[00172] Em algumas modalidades, a Forma XI tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 8,2, cerca de 9,8, cerca de 13,5, cerca de 16,1, cerca de 18,0 e cerca de 22,7 graus 2-teta.

[00173] Em algumas modalidades, a Forma XI tem pelo menos dois picos de XRPD característicos selecionados entre cerca de 8,2, cerca de 9,8, cerca de 13,5, cerca de 16,1, cerca de 18,0, cerca de 18,9, cerca de 19,7, cerca de 20,5, cerca de 22,7 e cerca de 23,6 graus 2-teta.

[00174] Em algumas modalidades, a Forma XI tem pelo menos três picos de XRPD característicos selecionados entre cerca de 8,2, cerca de 9,8, cerca de 13,5, cerca de 16,1, cerca de 18,0, cerca de 18,9, cerca de 19,7, cerca de 20,5, cerca de 22,7 e cerca de 23,6 graus 2-teta.

[00175] Em algumas modalidades, a Forma XI tem um padrão de XRPD com picos característicos, como substancialmente mostrado na Figura 27.

[00176] Em algumas modalidades, a Forma XI exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C. Em algumas modalidades, a Forma XI tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 28. Em algumas modalidades, a Forma XI tem um termograma de TGA substancialmente como representado na Figura 29.

[00177] Em algumas modalidades, a Forma XI tem um ou mais picos de XRPD característicos selecionados entre cerca de 8,2, cerca de 9,8 e cerca de 13,5 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

[00178] Em algumas modalidades, a Forma XI tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado entre cerca de 8,2, cerca de 9,8, cerca de 13,5, cerca de 16,1, cerca de 18,0 e cerca de 22,7 graus 2-teta; e exibe um termograma DSC com um pico endotérmico a uma temperatura de cerca de 208°C.

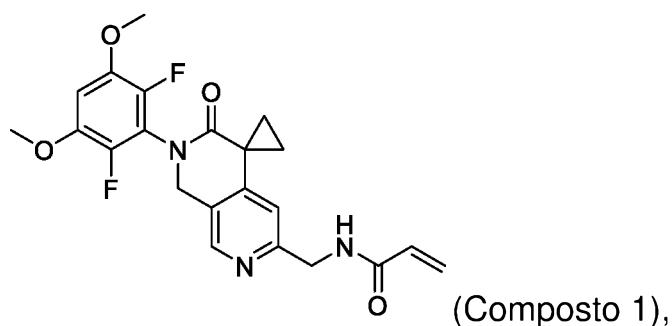
[00179] Em algumas modalidades, a Forma XI tem um padrão XRPD substancialmente como representado na Figura 27 e um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 28.

[00180] Em algumas modalidades, a Forma XI pode ser isolada com uma pureza de pelo menos cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99%. Em algumas modalidades, a Forma XI pode ser isolada com uma pureza superior a cerca de 99%.

Processo para Preparação do Composto 1

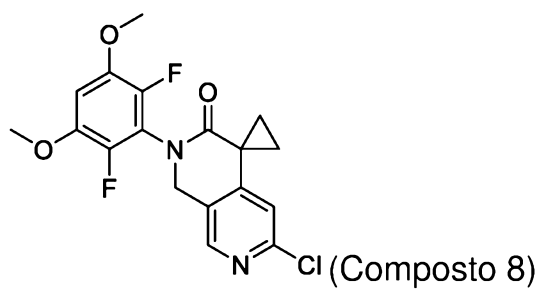
[00181] O presente pedido fornece ainda um processo de preparação do Composto 1, em que o processo pode ser adequado para expansão. Um processo de preparação do Composto 1 é descrito em US 2016/0244448, cuja totalidade é aqui incorporada por referência. Em comparação com o processo descrito em US 2016/0244448, o processo fornecido neste documento tem certas vantagens, tornando-o adequado para expansão. Por exemplo, o processo aqui fornecido proporciona altos rendimentos e produtos de boa qualidade.

[00182] Em algumas modalidades, o processo para preparar o Composto 1:

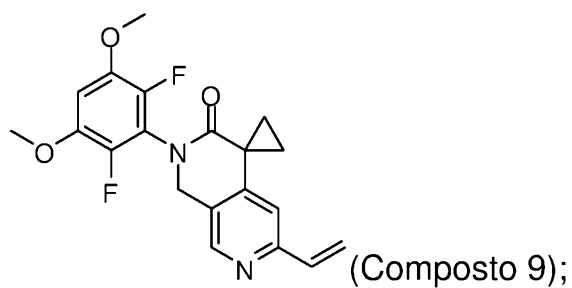


ou um sal do mesmo, compreende:

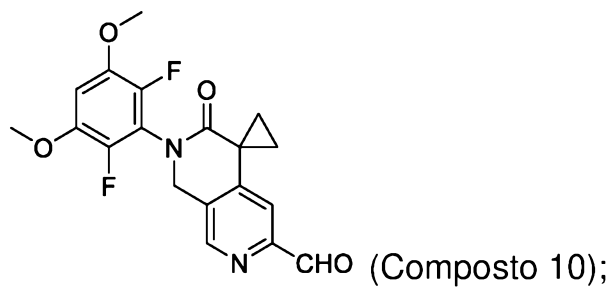
converter o composto 8:



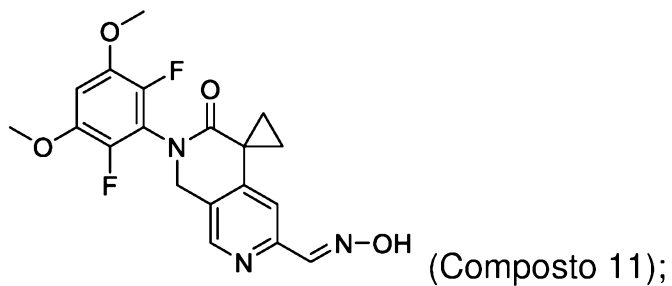
em Composto 9:



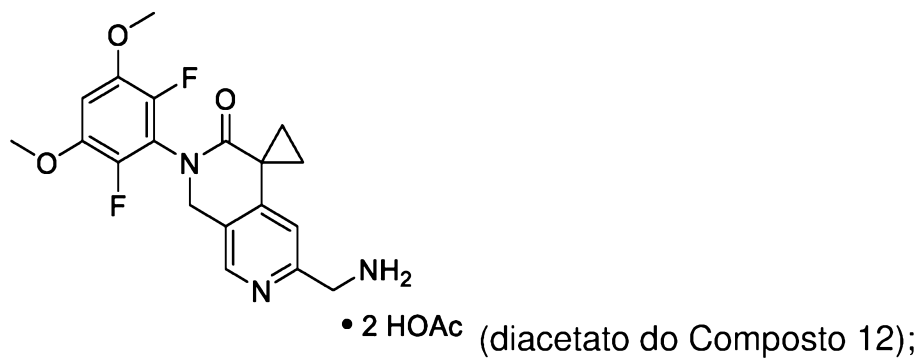
converter o Composto 9 em Composto 10:



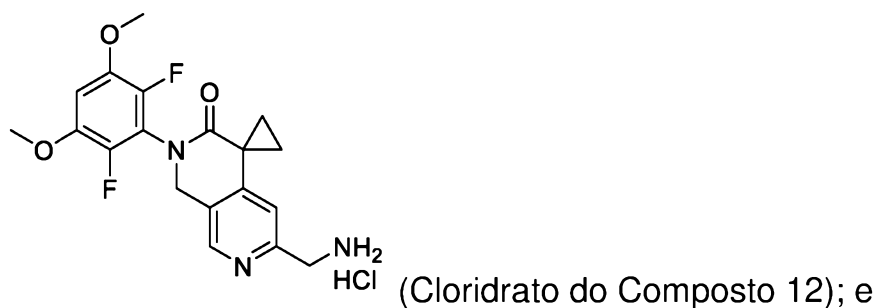
converter o Composto 10 em Composto 11:



converter o Composto 11 em diacetato do Composto 12:



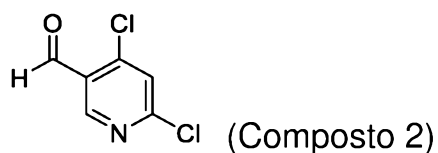
converter diacetato do Composto 12 em cloridrato do Composto 12:



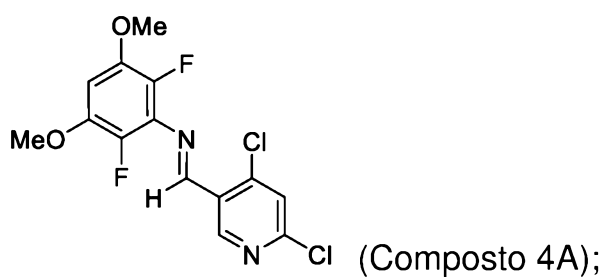
converter cloridrato do Composto 12 em Composto 1.

[00183] Em algumas modalidades, o Composto 8 pode ser preparado por um processo que compreende:

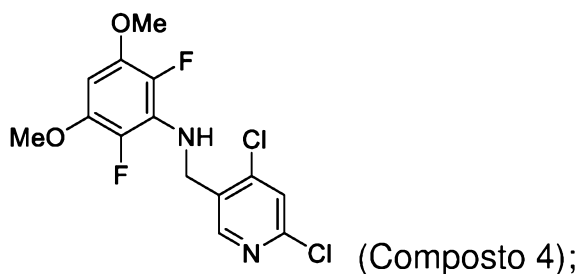
converter o Composto 2:



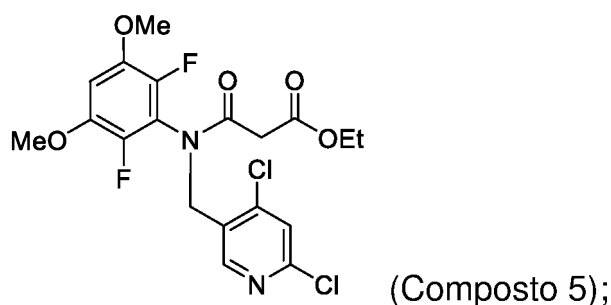
em Composto 4A:



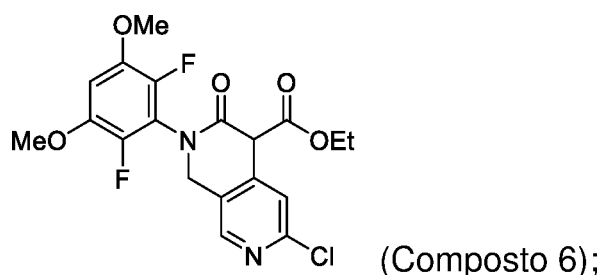
converter o Composto 4A em Composto 4:



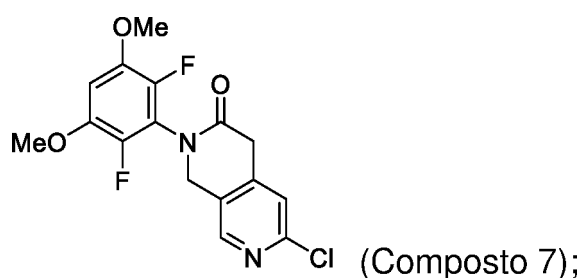
converter o Composto 4 em Composto 5:



converter o Composto 5 em Composto 6:



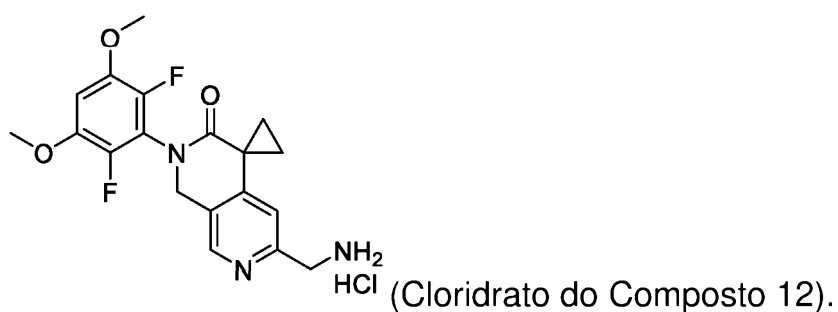
converter o Composto 6 em Composto 7:



converter o Composto 7 em Composto 8.

[00184] São aqui fornecidos processos para preparar o Composto 1, ou um sal do mesmo, que compreende converter o Composto 12 ou um sal do mesmo em Composto 1.

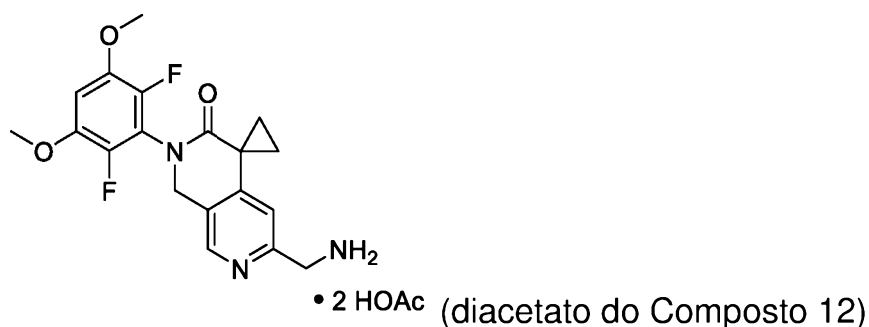
[00185] Em algumas modalidades, o sal do composto 12 é cloridrato do Composto 12:



[00186] A conversão do cloridrato do Composto 12 no Composto 1 pode compreender reagir cloridrato do Composto 12 com cloreto de

acrilóila na presença de B1 e S1, em que B1 é uma base e S1 é um solvente. Por exemplo, B1 é uma base de hidróxido de metal alcalino (por exemplo, hidróxido de sódio). Em algumas modalidades, S1 compreende um solvente halogenado (por exemplo, diclorometano). A conversão do cloridrato do composto 12 no Composto 1 pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 30°C ou inferior (por exemplo, cerca de -10°C a cerca de 10°C ou cerca de 0°C a cerca de 10°C). Em algumas modalidades, cerca de 2 a cerca de 4 equivalentes (por exemplo, cerca de 3 equivalentes) de B1 são usados com base em 1 equivalente ao cloridrato de Composto 12. Em algumas modalidades, cerca de 1 a cerca de 1,5 equivalentes (por exemplo, cerca de 1 equivalente) de cloreto de acrilóila são usados com base em 1 equivalente ao cloridrato de Composto 12.

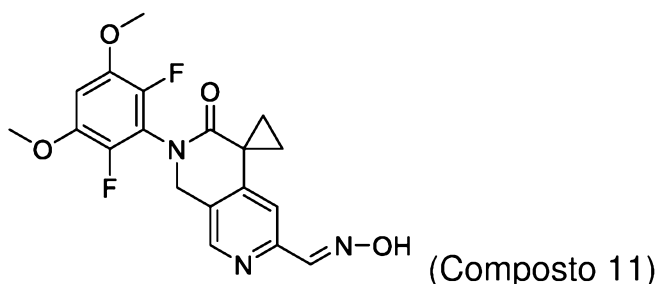
[00187] Em algumas modalidades, o cloridrato do Composto 12 pode ser preparado por um processo que compreende converter diacetato do Composto 12:



em cloridrato do Composto 12.

[00188] A conversão de diacetato do Composto 12 em cloridrato do Composto 12 pode compreender reagir diacetato do Composto 12 com B2 e ácido clorídrico na presença de S2, em que B2 é uma base de hidróxido e S2 é um solvente. Por exemplo, B2 é uma base de hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de sódio e hidróxido de amônio. Em algumas modalidades, S2 compreende um solvente halogenado, solvente prótico ou uma mistura dos mesmos. Por exemplo, S2 compreende diclorometano, água ou uma mistura dos mesmos.

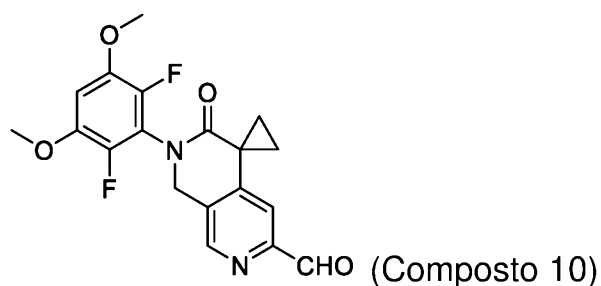
[00189] Em algumas modalidades, o diacetato do Composto 12 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 11:



em diacetato do Composto 12.

[00190] A conversão do composto 11 em diacetato do Composto 12 pode compreender reagir o Composto 11 com ácido acético e zinco. Em algumas modalidades, a conversão do diacetato do Composto 11 em Composto 12 é realizada a uma temperatura de cerca de 10°C a cerca de 30°C (por exemplo, cerca de 15°C a cerca de 25°C). Em algumas modalidades, cerca de 5 a cerca de 7 equivalentes (por exemplo, cerca de 6 equivalentes) de zinco são usados com base em 1 equivalente do Composto 11.

[00191] Em algumas modalidades, o Composto 11 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 10:

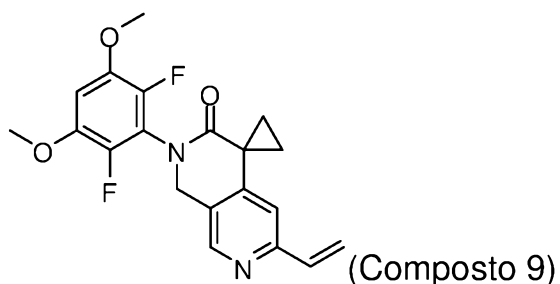


em Composto 11.

[00192] Em algumas modalidades, a conversão do Composto 10 em Composto 11 compreende reagir o Composto 10 com cloridrato de hidroxilamina na presença de S3, em que S3 é um solvente. Por exemplo, S3 compreende um solvente prótico, um solvente básico ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, S3 compreende

metanol, piridina ou uma mistura dos mesmos. A conversão do Composto 10 em Composto 11 pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 45°C ou inferior (por exemplo, cerca de 15°C a cerca de 45°C).

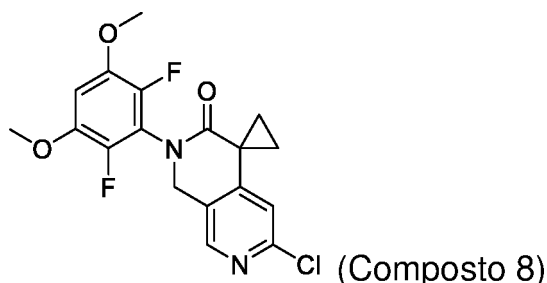
[00193] Em algumas modalidades, o Composto 10 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 9:



em Composto 10.

[00194] A conversão do Composto 9 em Composto 10 pode compreender reagir o Composto 9 com periodato de sódio e tetróxido de ósmio na presença de S4, em que S4 é um solvente. A conversão pode ainda compreender B4, em que B4 é uma base. Em algumas modalidades, B4 é uma base de bicarbonato de metal alcalino (por exemplo, bicarbonato de sódio). Em algumas modalidades, S4 compreende um solvente éter, um solvente prótico, um solvente aprótico ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, S4 compreende tetra-hidrofurano, água, acetato de etil ou uma mistura dos mesmos. A conversão pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 40°C ou inferior (por exemplo, cerca de 10°C a cerca de 40°C). Em algumas modalidades, cerca de 3 a cerca de 4 equivalentes (por exemplo, cerca de 3,5 equivalentes) de periodato de sódio são usados com base em 1 equivalente do Composto 9. Em algumas modalidades, cerca de 0,05 a cerca de 0,10 equivalente (por exemplo, cerca de 0,07 equivalente) de tetróxido de ósmio é usado com base em 1 equivalente do Composto 9.

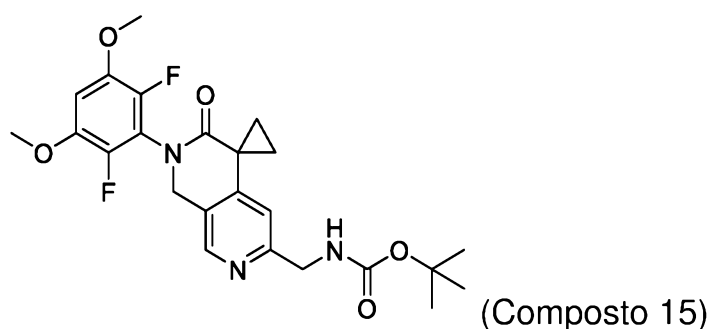
[00195] Em algumas modalidades, o Composto 9 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 8:



em Composto 9.

[00196] A conversão do Composto 8 em Composto 9 compreende reagir Composto 8 com 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano, P1 e B5 na presença de S5, em que P1 é um catalisador de metal de transição, B5 é uma base e S5 é um solvente. Em algumas modalidades, P1 é um catalisador de paládio (por exemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]]dicloropaládio (II) (Pd(dppf)Cl_2)). Em algumas modalidades, B5 é fluoreto de cério. Em algumas modalidades, S5 compreende um solvente prótico, um solvente éter ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, S5 compreende água, 1,4-dioxano ou uma mistura dos mesmos. A conversão pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 80°C a cerca de 100°C (por exemplo, cerca de 85°C a cerca de 95°C). Em algumas modalidades, cerca de 3 a cerca de 5 equivalentes (por exemplo, cerca de 4 equivalentes) de B5 são utilizados com base em 1 equivalente do Composto 8. Em algumas modalidades, cerca de 0,01 a cerca de 0,05 equivalente (cerca de 0,02 equivalente) de P1 é usado com base em 1 equivalente do Composto 8.

[00197] O cloridrato do Composto 12 também pode ser preparado usando outros processos. Por exemplo, o cloridrato do Composto 12 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 15:



em cloridrato do Composto 12.

[00198] Em algumas modalidades, a conversão de Composto 15 em cloridrato de Composto 12 compreende reagir Composto 15 com ácido clorídrico na presença de S6, em que S6 é um solvente. Em algumas modalidades, S6 compreende um solvente aprótico, um solvente éter ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, S6 compreende diclorometano, 1,4-dioxano ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, cerca de 5 a cerca de 10 equivalentes (cerca de 8 equivalentes) de ácido clorídrico são usados com base em 1 equivalente do Composto 15.

[00199] Em algumas modalidades, o Composto 15 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 8 em Composto 15.

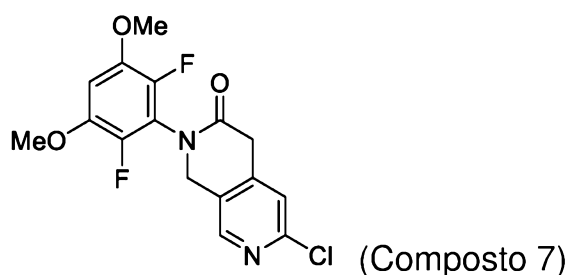
[00200] Em algumas modalidades, a conversão de Composto 8 em Composto 15 compreende reagir Composto 8 com potássio N-Boc-aminometiltrifluoroborato, P2 e B7, em que P2 é um catalisador de metal de transição e B7 é base. Em algumas modalidades, P2 é um catalisador de paládio (por exemplo, cataCXium Pd G4). Em algumas modalidades, B7 é uma base de carbonato (por exemplo, base de carbonato de cério). Em algumas modalidades, a conversão é realizada em S7, em que S7 é um solvente. S7 pode compreender um solvente prótico, um solvente éter ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, S7 compreende água, dioxano ou uma mistura dos mesmos. A conversão pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 80°C a cerca de 90°C (por exemplo, cerca de 85°C). Em algumas

modalidades, cerca de 2 a cerca de 3 equivalentes (por exemplo, cerca de 2,5 equivalentes) de N-Boc-aminometil-trifluoroborato são utilizados com base em 1 equivalente do Composto 8. Em algumas modalidades, cerca de 4 a cerca de 5 equivalentes (cerca de 4,5 equivalentes) de B7 são utilizados com base em 1 equivalente do Composto 8. Em algumas modalidades, cerca de 0,01 a cerca de 0,05 equivalente (0,03 equivalente) de P2 é usado com base em 1 equivalente do Composto 8.

[00201] Em algumas modalidades, o Composto 15 pode ser preparado por um processo que compreende converter o diacetato de Composto 12 em Composto 15.

[00202] Em algumas modalidades, a conversão do diacetato do Composto 12 no Composto 15 compreende reagir diacetato do Composto 12 com di-terc-butildicarbonato com B8. Em algumas modalidades, B8 é uma base de hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de sódio. A conversão pode ser realizada em S8, em que S8 é um solvente. Em algumas modalidades, S8 compreende um solvente prótico, um solvente éter ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, S8 compreende água, tetra-hidrofurano ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, cerca de 2 equivalentes de di-terc-butildicarbonato são usados com base em 1 equivalente do diacetato do Composto 12. Em algumas modalidades, cerca de 2 a cerca de 4 equivalentes (por exemplo, 3 equivalentes) de B8 são usados com base em 1 equivalente ao diacetato do Composto 12.

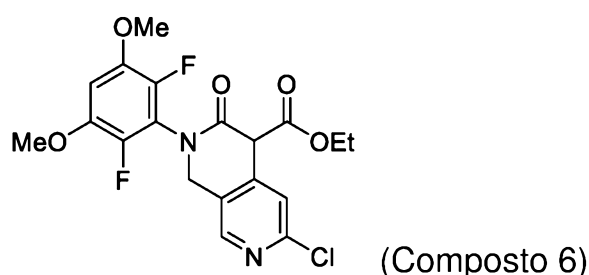
[00203] Em algumas modalidades, o Composto 8 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 7:



em Composto 8.

[00204] Em algumas modalidades, a conversão do Composto 7 em Composto 8 compreende reagir o Composto 7 com 1-bromo-2-cloroetano e B9, em que B9 é uma base. Em algumas modalidades, B9 é base de carbonato (por exemplo, carbonato de cézio). A conversão pode ser realizada em S9, em que S9 é um solvente. Em algumas modalidades, S9 compreende um solvente aprótico, como N,N-dimetilformamida. Em algumas modalidades, cerca de 2 equivalentes (por exemplo, cerca de 1,5, cerca de 1,6, cerca de 1,7, cerca de 1,8, cerca de 1,9 ou cerca de 2,0 equivalentes) de 1-bromo-2-cloroetano são utilizados com base em 1 equivalente do Composto 7. Em algumas modalidades, cerca de 1 a cerca de 3 equivalentes (2 equivalentes) de B9 são usados com base em 1 equivalente do Composto 7.

[00205] Em algumas modalidades, o Composto 7 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 6:

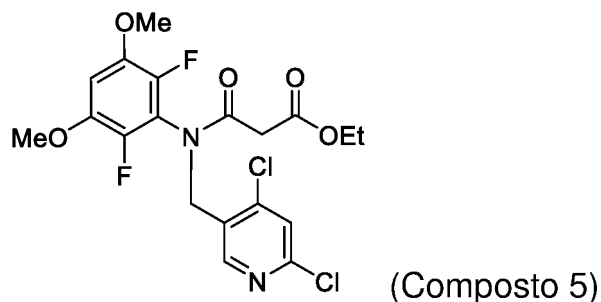


em Composto 7.

[00206] Em algumas modalidades, a conversão do Composto 6 em Composto 7 compreende reagir o Composto 6 com cloreto de hidrogênio. A conversão pode ser realizada em S10, em que S10 é um solvente. Em algumas modalidades, S10 compreende um solvente prótico, um solvente éter ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, S10 compreende água, 1,4-dioxano ou uma mistura dos mesmos. A conversão pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 70°C a cerca de 90°C (por exemplo, cerca de 80°C). Em algumas modalidades, cerca de 5 a cerca de 15 equivalentes (por exemplo, cerca de 10 equivalentes) de cloreto de hidrogênio são usados com base em 1 equivalente do Composto 6. A conversão do Composto 6 em

Composto 7 pode ser considerada concluída como indicado por HPLC. O pH da mistura de reação pode ser ajustado para 8 com uma solução de hidróxido de sódio em água.

[00207] Em algumas modalidades, o Composto 6 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 5:



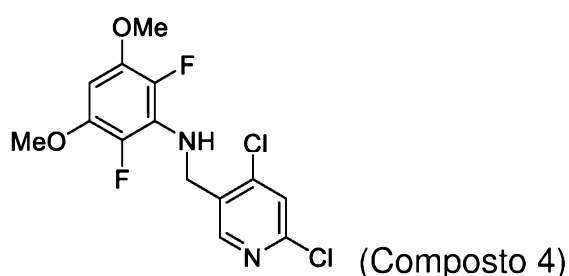
em Composto 6.

[00208] Em algumas modalidades, a conversão do Composto 5 em Composto 6 compreende reagir o Composto 5 com CuI, B11 e ácido 2-piridinocarboxílico, em que B11 é uma base. Em algumas modalidades, B11 é uma base de carbonato, como carbonato de cézio. A conversão pode ser realizada em S11, em que S11 é um solvente. Em algumas modalidades, S11 compreende um solvente aprótico, como dimetilsulfóxido. A conversão pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 110°C a cerca de 130°C (por exemplo, cerca de 120°C). Em algumas modalidades, cerca de 0,1 a cerca de 0,3 equivalente (por exemplo, cerca de 0,2 equivalente) de CuI são usados com base em 1 equivalente do Composto 5. Em algumas modalidades, cerca de 2 a cerca de 4 equivalentes (por exemplo, cerca de 3 equivalentes) de B11 são usados com base em 1 equivalente de Composto 5. Em algumas modalidades, cerca de 0,5 a cerca de 1 equivalente (por exemplo, cerca de 0,8 equivalente) de ácido 2-piridinocarboxílico é usado com base em 1 equivalente do Composto 5.

[00209] Alternativamente, a conversão do Composto 5 em Composto 6 compreende reagir o Composto 5 com B12, em que B12 é uma base. Em algumas modalidades, B12 é uma base de fosfato, como fosfato de

potássio. Em algumas modalidades, a conversão pode ser realizada em S12, em que S12 é um solvente. Em algumas modalidades, S12 compreende um solvente aprótico (por exemplo, dimetilsulfóxido). Em algumas modalidades, a conversão do Composto 5 em Composto 6 é realizada a uma temperatura de cerca de 70°C a cerca de 100°C (por exemplo, cerca de 80°C a cerca de 90°C). Em algumas modalidades, cerca de 3 a cerca de 4 equivalentes (por exemplo, cerca de 3,5 equivalentes) de B12 são usados com base em 1 equivalente de Composto 5.

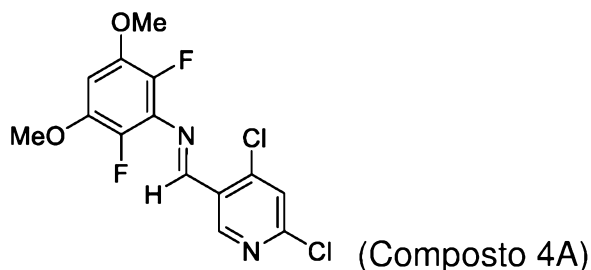
[00210] Em algumas modalidades, o Composto 5 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 4:



em Composto 5.

[00211] Em algumas modalidades, a conversão do Composto 4 em Composto 5 compreende reagir o Composto 4 com cloreto de etil-malonil e B13, em que B13 é uma base. Em algumas modalidades, B13 é uma trimetilamina ou bicarbonato de sódio. A conversão pode ser realizada em S13, em que S13 é um solvente. Em algumas modalidades, S13 compreende um solvente aprótico, como diclorometano. Em algumas modalidades, cerca de 1 a cerca de 1,5 equivalentes (por exemplo, 1 equivalente) de cloreto de malonil são usados com base em 1 equivalente de Composto 4. Em algumas modalidades, cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes (por exemplo, 1,5 equivalentes) de trimetilamina são utilizados com base em 1 equivalente do Composto 4. Em algumas modalidades, cerca de 2 a cerca de 4 equivalentes (por exemplo, 3 equivalentes) de bicarbonato de sódio são usados com base em 1 equivalente de Composto 4.

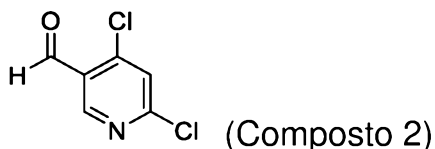
[00212] Em algumas modalidades, o Composto 4 pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 4A:



em Composto 4.

[00213] Em algumas modalidades, a conversão do Composto 4A no Composto 4 compreende reagir o Composto 4A com boro-hidreto de sódio. A conversão pode ser realizada em S14, em que S14 é um solvente. Em algumas modalidades, S14 compreende um solvente halogenado, um solvente prótico ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, S14 compreende diclorometano, metanol ou uma mistura dos mesmos. A conversão pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 5°C a cerca de 10°C (por exemplo, cerca de 8°C). Em algumas modalidades, cerca de 1 a cerca de 1,5 equivalentes (por exemplo, cerca de 1 equivalente) de boro-hidreto de sódio é utilizado com base em 1 equivalente do Composto 4A.

[00214] Em algumas modalidades, o Composto 4A pode ser preparado por um processo que compreende converter o Composto 2:



em Composto 4A.

[00215] Em algumas modalidades, a conversão do Composto 2 em Composto 4A compreende reagir o Composto 2 com 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina e ácido acético. A conversão pode ser realizada em S15, em que S15 é um solvente. Em algumas modalidades, S15 compreende um solvente prótico, como etanol. Em algumas modalidades, cerca de 1 equivalente de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina é usado com base em

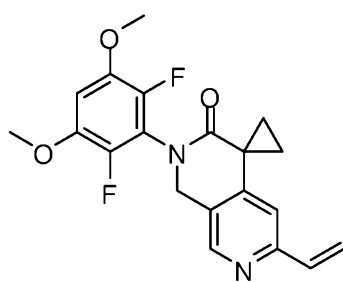
1 equivalente do Composto 2. Em algumas modalidades, cerca de 3 equivalentes de ácido acético são usados com base em 1 equivalente do Composto 2.

[00216] O Composto 4 também pode ser preparado a partir do Composto 2 sem o isolamento do Composto 4A. Por exemplo, a conversão do Composto 2 em Composto 4A compreende reagir o Composto 2 com 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina e dicloreto de dibutilestanho. Em algumas modalidades, a conversão do Composto 2 em Composto 4 compreende ainda fenilsilano. A conversão pode ser realizada em S16, em que S16 é um solvente. Em algumas modalidades, S16 compreende um solvente éter (por exemplo, tetra-hidrofurano). Em algumas modalidades, cerca de 1 equivalente de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina é usado com base em 1 equivalente do Composto 2. Em algumas modalidades, cerca de 0,1 a cerca de 0,3 equivalente (por exemplo, cerca de 0,2 equivalente) de dicloreto de dibutilestanho são usados com base em 1 equivalente do Composto 2. Em algumas modalidades, cerca de 1 equivalente de fenilsilano é usado com base em 1 equivalente do Composto 2.

[00217] Alternativamente, o Composto 4 pode ser preparado a partir do Composto 2 sem o isolamento do Composto 4A como descrito abaixo. Por exemplo, a conversão do Composto 2 em Composto 4A compreende reagir o Composto 2 com 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina, TMSCl e borano. A conversão pode ser realizada em S17, em que S17 é um solvente. Em algumas modalidades, S17 compreende um solvente prótico, um solvente éter ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, S17 compreende água, tetra-hidrofurano ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, cerca de 1 equivalente de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina é usado com base em 1 equivalente do Composto 2. Em algumas modalidades, cerca de 2 a cerca de 3 equivalentes (por exemplo, cerca de 2,5 equivalentes) de TMSCl são

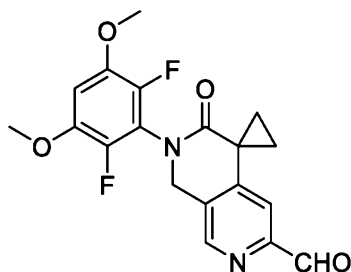
usados com base em 1 equivalente de Composto 2. Em algumas modalidades, cerca de 1 equivalente de borano é usado com base em 1 equivalente do Composto 2. Em algumas modalidades, a conversão do Composto 2 em Composto 4 compreende ainda tratar uma mistura de Composto 2, 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina, TMSCL e borano com hidróxido de amônio.

[00218] Em algumas modalidades aqui fornecidas é um composto que é



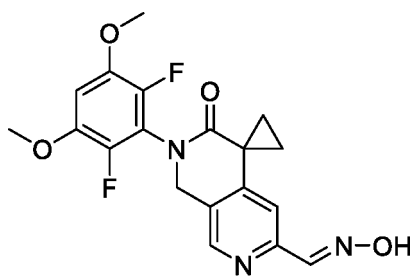
[00219] (Composto 9), ou um sal do mesmo.

[00220] Em algumas modalidades aqui fornecidas é um composto que é



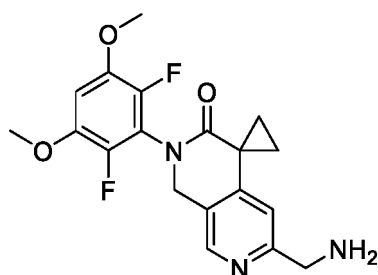
[00221] (Composto 10), ou um sal do mesmo.

[00222] Em algumas modalidades aqui fornecidas é um composto que é



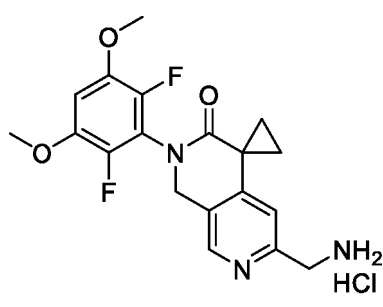
[00223] (Composto 11), ou um sal do mesmo.

[00224] Em algumas modalidades aqui fornecidas está um composto



que é • 2 HOAc (diacetato do Composto 12).

[00225] Em algumas modalidades aqui fornecidas é um composto que é



(Cloridrato do Composto 12).

[00226] Os processos aqui descritos podem ser monitorados de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, a formação do produto pode ser monitorada por meios espectroscópicos, como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^1H ou ^{13}C), espectroscopia de infravermelho, espectrofotometria (por exemplo, UV visível) ou espectrometria de massa; ou por cromatografia, como cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou cromatografia em camada fina. Os compostos obtidos pelas reações podem ser purificados por qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, cromatografia (pressão média) em um adsorvente adequado (por exemplo, sílica-gel, alumina e semelhantes), HPLC ou cromatografia preparativa em camada fina; destilação; sublimação, trituração ou recristalização. A pureza dos compostos, em geral, é determinada por métodos físicos, como medir o ponto de fusão (no caso de um sólido), obter um espectro de RMN ou realizar uma separação por HPLC. Se o ponto de fusão diminuir, se

sinais indesejados no espectro de RMN forem diminuídos ou se forem removidos picos estranhos em um traço de HPLC, pode-se dizer que o composto foi purificado. Em algumas modalidades, os compostos são substancialmente purificados.

[00227] A preparação dos compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção e a seleção de grupos de proteção adequadas podem ser determinadas facilmente por pessoas versadas na técnica. A química dos grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

[00228] As reações dos processos aqui descritos podem ser realizadas a temperaturas apropriadas que podem ser prontamente determinadas pelo versado na técnica. As temperaturas da reação dependerão, por exemplo, dos pontos de fusão e ebulição dos reagentes e solventes, se presentes; a termodinâmica da reação (por exemplo, reações vigorosamente exotérmicas podem precisar ser realizadas a temperaturas reduzidas); e a cinética da reação (por exemplo, uma barreira de alta energia de ativação pode precisar de temperaturas elevadas).

[00229] Em algumas modalidades, concentrar uma solução como aqui descrito se refere a uma solução em que seu volume é reduzido deixando o solvente evaporar, aquecendo a solução, submetendo a solução à pressão reduzida ou qualquer combinação das mesmas.

[00230] Como usada neste documento, a frase "base de bicarbonato de metal alcalino", empregada sozinha ou em combinação com outros termos, se refere a uma base com a fórmula $M(\text{HCO}_3)$, em que M se refere a um metal alcalino (por exemplo, lítio, sódio ou potássio). Exemplos de bases de bicarbonato de metal alcalino incluem, mas não

estão limitados a, bicarbonato de lítio, bicarbonato de sódio e bicarbonato de potássio.

[00231] Como usada neste documento, a frase "base de hidróxido de metal alcalino", empregada sozinha ou em combinação com outros termos, se refere a uma base com a fórmula MOH, em que M se refere a um metal alcalino (por exemplo, lítio, sódio ou potássio). Exemplos de bases de hidróxido de metal alcalino incluem, mas não estão limitados a, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio.

[00232] Como usado neste documento, a frase "catalisador de metal de transição" se refere a um catalisador de metal (por exemplo, catalisador de paládio ou níquel) adequado para catalisar uma reação de acoplamento carbono-carbono. Exemplos de catalisadores de metais de transição incluem, entre outros, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paládio (Pd-132), $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$, e $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, onde (dppf) se refere ao 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno e (dppp) se refere ao 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

[00233] Exemplos de catalisadores de paládio incluem, entre outros, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paládio (Pd-132), paládio sobre carbono, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, tris(dibenzilidenacetona)dipaládio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 4-(di-*tert*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilanilina-dicloropaládio (2:1), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (por exemplo, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), e tetraquis(tri(*o*-tolil)fosfina)paládio(0).

[00234] Em algumas modalidades, o antissolvente como aqui descrito se refere a um solvente em que o Composto 1 é menos solúvel em relação a outro solvente ou mistura de solventes na solução. Por exemplo, antissolvente pode incluir, entre outros, benzeno, ciclohexano, pentano, hexano, heptano (por exemplo, *n*-heptano), tolueno, ciclo-heptano, metilciclo-hexano, heptano, etilbenzeno, *m*-, *o*- ou *p*-xileno, octano, indano, nonano ou naftaleno.

[00235] As reações dos processos aqui descritos podem ser realizadas em solventes adequados que podem ser facilmente selecionados por um versado na técnica de síntese orgânica. Solventes adequados podem ser substancialmente não reativos com os materiais de partida (reagentes), os intermediários, ou produtos a temperaturas nas quais as reações são executadas, por exemplo, temperaturas que podem se situar na faixa da temperatura de congelamento do solvente até a temperatura de ebulição do solvente. Uma dada reação pode ser executada num solvente ou uma mistura de mais de um solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação particular podem ser selecionados. Em algumas modalidades, as reações podem ser realizadas na ausência de solvente, como quando pelo menos um dos reagentes é um líquido ou gás.

[00236] Solventes adequados podem incluir solventes halogenados, como tetracloreto de carbono, bromodiclorometano, dibromoclorometano, bromofórmio, clorofórmio, bromoclorometano, dibromometano, cloreto de butil, diclorometano (cloreto de metileno), tetracloretileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, α,α,α -trifluorotolueno, 1,2-dicloroetano, 1,2-dibromoetano, hexafluorobenzeno, 1,2,4-triclorobenzeno, 1,2-diclorobenzeno, clorobenzeno, fluorobenzeno, misturas dos mesmos.

[00237] Os solventes éter adequados incluem: dimetoximetano, tetra-hidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, tetra-hidrofurano (THF), éter dietílico, dimetil éter etileno glicol, éter dietílico etileno glicol, éter dimetílico dietileno glicol (diglima), éter dietílico dietileno glicol, éter dimetílico trietileno glicol, anisol, *terc*-butil éter metílico, misturas dos mesmos e semelhantes.

[00238] Solventes próticos adequados podem incluir, a título de exemplo e sem limitação, água, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-

fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etileno glicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, álcool *iso*-butílico, álcool *terc*-butílico, 2-etoxietanol, dietileno glicol, 1-, 2- ou 3-pentanol, álcool neopentílico, álcool *terc*-pentílico, éter monometílico de dietileno glicol, éter monoetílico de dietileno glicol, ciclo-hexanol, álcool benzílico, fenol ou glicerol.

[00239] Solventes apróticos adequados podem incluir, a título de exemplo e sem limitação, N,N-dimetilformamida (DMF), N, N-dimetilacetamida (DMA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, acetonitrila, dimetilsulfóxido, propionitrila, formato de etil, acetato de metil, hexacloroacetona, acetona, etilmetilcetona, acetato de etil, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, tetrametilureia, nitrometano, nitrobenzeno, ou hexametilfosforamida.

[00240] Solventes de hidrocarbonetos adequados incluem benzeno, ciclo-hexano, pentano, hexano, tolueno, ciclo-heptano, metilciclo-hexano, heptano, etilbenzeno, m-, o- ou p-xileno, octano, indano, nonano ou naftaleno.

[00241] As reações dos processos aqui descritos podem ser realizadas no ar ou sob uma atmosfera inerte. Tipicamente, as reações que contêm reagentes ou produtos que são substancialmente reativos ao ar podem ser realizadas usando técnicas sintéticas sensíveis ao ar que são bem conhecidas do versado na técnica.

[00242] As expressões "temperatura ambiente" e "temperatura natural", como usadas aqui, são entendidas na técnica, e referem-se geralmente a uma temperatura, *por exemplo*, uma temperatura de reação, que é cerca da temperatura do ambiente no qual a reação é realizada, por exemplo, uma temperatura entre cerca de 20°C e cerca de 30°C.

Métodos de Uso

[00243] O Composto 1 ou suas formas sólidas, como aqui descrito, podem inibir a atividade da enzima FGFR4. Por exemplo, o Composto 1 pode ser usado para inibir a atividade de uma enzima FGFR4 em uma célula ou em um indivíduo ou paciente em necessidade de inibição da enzima, administrando uma quantidade inibidora de Composto 1 à célula, indivíduo ou paciente.

[00244] Em algumas modalidades, o composto 1 é seletivo para a enzima FGFR4 sobre um ou mais de FGFR1, FGFR2 e/ou FGFR3. Em algumas modalidades, o Composto 1 é seletivo para a enzima FGFR4 sobre FGFR1, FGFR2 e FGFR3. Em algumas modalidades, o Composto 1 é seletivo para a enzima FGFR4 sobre VEGFR2. Em algumas modalidades, a seletividade é duas vezes ou mais, 3 vezes ou mais, 5 vezes ou mais, 10 vezes ou mais, 25 vezes ou mais, 50 vezes ou mais ou 100 vezes ou mais.

[00245] Como inibidores do FGFR4, o Composto 1 é útil no tratamento de várias doenças associadas à expressão ou atividade anormais da enzima FGFR4 ou ligantes do FGFR. Os compostos que inibem o FGFR serão úteis para proporcionar um meio de prevenir o crescimento ou induzir apoptose em tumores, particularmente inibindo a angiogênese. Prevê-se, portanto, que o Composto 1 será útil no tratamento ou prevenção de distúrbios proliferativos, como cânceres. Em particular, os tumores com mutantes de ativação de tirosina-cinases receptoras ou a suprarregulação das tirosina-cinases receptoras podem ser particularmente sensíveis aos inibidores.

[00246] Em certas modalidades, a atividade do FGFR4, ou um mutante do mesmo, é inibida irreversivelmente. Em certas modalidades, FGFR4, ou um mutante do mesmo, a atividade é inibida irreversivelmente pela modificação covalente de Cys 552 de FGFR4.

[00247] Em certas modalidades, a descrição fornece um método

para o tratamento de um distúrbio mediado por FGFR4 em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo a etapa de administrar ao referido paciente o Composto 1, ou uma composição farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00248] Por exemplo, o Composto 1 ou suas formas sólidas são úteis no tratamento de câncer. Exemplos de câncer incluem câncer de bexiga, câncer de mama, câncer cervical, câncer colorretal, câncer do intestino delgado, câncer de cólon, câncer retal, câncer de ânus, câncer endometrial, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço (por exemplo, câncer de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, lábios e boca), câncer de rim, câncer de fígado (por exemplo, carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular), câncer de pulmão (por exemplo, adenocarcinoma, câncer de pulmão de células pequenas e carcinomas de pulmão de células não pequenas, carcinoma parvicelular e não parvicelular, carcinoma brônquico, adenoma brônquico, blastoma pleuropulmonar), câncer de ovário, câncer de próstata, câncer de testículo, câncer uterino, câncer de esôfago, câncer da vesícula biliar, câncer pancreático (por exemplo, carcinoma pancreático exócrino), câncer de estômago, câncer de tireoide, câncer de paratireoide, câncer de pele (por exemplo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, câncer de pele de células de Merkel) e câncer de cérebro (por exemplo, astrocitoma, meduloblastoma, ependimoma, tumores neuro-ectodérmicos, tumores pineais).

[00249] Outros exemplos de câncer incluem neoplasias hematopoiéticas, como leucemia ou linfoma, mieloma múltiplo, linfoma linfocítico crônico, leucemia de células T adultas, linfoma de células B, linfoma cutâneo de células T, leucemia mieloide aguda, linfoma de Hodgkin ou não Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas (por exemplo, policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária), Macroglubulinemia de Waldenstrom, linfoma de células cabeludas,

linfoma mielogênico crônico, linfoma linfoblástico agudo, linfomas relacionados à AIDS e linfoma de Burkitt.

[00250] Outros cânceres tratáveis com o Composto 1 ou as suas formas sólidas incluem tumores do olho, glioblastoma, melanoma, rabdossarcoma, linfossarcoma e osteossarcoma.

[00251] O Composto 1 ou formas sólidas dos mesmos também podem ser úteis na inibição de metástases tumorais.

[00252] Em algumas modalidades, a presente descrição fornece um método para o tratamento de carcinoma hepatocelular em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo a etapa de administrar ao referido paciente o Composto 1 ou uma composição farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00253] Em algumas modalidades, a presente descrição fornece um método para o tratamento de Rabdomiossarcoma, câncer de esôfago, câncer de mama ou câncer de uma cabeça ou pescoço, em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo a etapa de administrar ao referido paciente o Composto 1 ou uma composição farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00254] Em algumas modalidades, a presente descrição fornece um método de tratamento de câncer, em que o câncer é selecionado de câncer hepatocelular, câncer de mama, câncer de bexiga, câncer colorretal, melanoma, mesotelioma, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer pancreático, câncer testicular, câncer de tireoide, carcinoma de células escamosas, glioblastoma, neuroblastoma, câncer uterino e rabdossarcoma.

[00255] Como usado neste documento, o termo "célula" deve se referir a uma célula que é *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*. Em algumas modalidades, uma célula *ex vivo* pode ser parte de uma amostra de tecido excisada de um organismo como um mamífero. Em algumas modalidades, uma célula *in vitro* pode ser uma célula em uma cultura

celular. Em algumas modalidades, uma célula *in vivo* é uma célula que vive em um organismo como um mamífero.

[00256] Como usado neste documento, o termo "contato" se refere à reunião das porções indicadas em um sistema *in vitro* ou um sistema *in vivo*. Por exemplo, "contatar" a enzima FGFR4 com um composto aqui descrito (por exemplo, Composto 1) inclui administrar um composto aqui descrito a um indivíduo ou paciente, como um humano, com FGFR, bem como, por exemplo, introduzir um composto aqui descrito (por exemplo, Composto 1) em uma amostra contendo uma preparação celular ou purificada contendo a enzima FGFR4.

[00257] Como usado neste documento, o termo "indivíduo" ou "paciente", usado de forma intercambiável, se refere a qualquer animal, incluindo mamíferos, de preferência camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, gado, ovelhas, cavalos ou primatas, e mais preferencialmente seres humanos.

[00258] Como usada neste documento, a expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico, como uma quantidade de qualquer uma das formas sólidas ou sais do mesmo, conforme aqui divulgado, que provoca a resposta biológica ou medicinal em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou humano que está sendo procurado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. Uma quantidade "eficaz" apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada usando técnicas conhecidas por um versado na técnica.

[00259] A expressão "farmaceuticamente aceitável" é usada neste documento para se referir aos compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de um julgamento médico adequado, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica, imunogenicidade ou outro problema ou complicação,

proporcional a uma razão benefício/risco razoável.

[00260] Como usado neste documento, a expressão "veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável" se refere a um material, composição ou veículo farmacêuticamente aceitável, como um material de enchimento líquido ou sólido, diluente, solvente ou material de encapsulamento. Os excipientes ou transportadores são geralmente seguros, não tóxicos e não são biologicamente nem de outro modo indesejáveis e incluem excipientes ou transportadores que são aceitáveis para uso veterinário, bem como para uso farmacêutico humano. Em uma modalidade, cada componente é "farmacêuticamente aceitável" como aqui definido. Ver, por exemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadélfia, Pensilvânia, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6ª ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

[00261] Como usado neste documento, o termo "tratar" ou "tratamento" se refere à inibição da doença; por exemplo, inibir uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (*isto é*, interromper o desenvolvimento da patologia e/ou sintomatologia) ou melhorar a doença; por exemplo, melhorar uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (*isto é*, reverter a patologia e/ou sintomatologia), como diminuir a gravidade da doença.

[00262] É entendido que certos recursos da invenção, que são, para clareza, descritos no contexto de modalidades separadas, podem

também ser fornecidos em combinação em uma única modalidade (embora sendo previsto que as modalidades sejam combinadas como se escritas de múltiplas formas dependentes). Em contrapartida, várias características da invenção que são, por brevidade, descritas no contexto de uma única modalidade, podem também ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação.

Terapia de Combinação

[00263] Um ou mais agentes farmacêuticos ou métodos de tratamento adicionais, como, por exemplo, agentes antivirais, quimioterapêuticos ou outros agentes anticâncer, melhoradores imunológicos, imunossuppressores, radiação, vacinas antitumorais e antivirais, terapia com citocinas (*por exemplo*, IL2, GM-CSF, *etc.*) e/ou inibidores de tirosina cinase podem ser utilizados em combinação com o Composto 1 para o tratamento de doenças, distúrbios ou condições associadas ao FGFR, ou doenças ou condições, como aqui descrito. Os agentes podem ser combinados com os presentes compostos em uma forma de dosagem única, ou os agentes podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente como formas de dosagem separadas.

[00264] O Composto 1 pode ser usado em combinação com um ou mais inibidores de cinase para o tratamento de doenças, como o câncer, que são impactadas por múltiplas vias de sinalização. Por exemplo, uma combinação pode incluir um ou mais inibidores das seguintes cinases para o tratamento de câncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-cinase, fosforilase cinase, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK e B-Raf. Adicionalmente, o Composto 1

pode ser combinado com inibidores de cinases associadas à via de sinalização PIK3/Akt/mTOR, como PI3K, Akt (incluindo Akt1, Akt2 e Akt3) e mTOR cinases.

[00265] Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser usado em combinação com um ou mais inibidores dos receptores de enzimas ou proteínas, como HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2 e DCLK1 para o tratamento de doenças e distúrbios. Doenças e distúrbios exemplificativos incluem câncer, infecção, inflamação e distúrbios neurodegenerativos.

[00266] Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser usado em combinação com um agente terapêutico que tem como alvo um regulador epigenético. Exemplos de reguladores epigenéticos incluem inibidores de bromodomaina, histona lisina metiltransferases, histona arginina metiltransferases, histona desmetilases, histona desacetilases, histona acetilases, histona acetilases e DNA metiltransferases. Os inibidores de histona desacetilase incluem, *por exemplo*, vorinostat.

[00267] Para o tratamento de câncer e outras doenças proliferativas, o Composto 1 pode ser usado em combinação com terapias específicas, incluindo inibidores da JAK cinase (ruxolitinibe, JAK1/2 adicional e seletivo para JAK1, baricitinibe ou INCB39110), inibidores de pim cinase (por exemplo, INCB53914), inibidores de PI3 cinase, incluindo inibidores de PI3K-delta seletivo e PI3K de amplo espectro (por exemplo, INCB50465 e INCB54707), inibidores de PI3K-gama, como inibidores seletivos de PI3K-gama, inibidores de MEK, inibidores de CSF1R, inibidores de tirosina cinases do receptor TAM (Tyro-3, Axl, e Mer; por exemplo, INCB81776), inibidores da angiogênese, inibidores do receptor de interleucina, inibidores da cinase dependente de ciclina, inibidores de BRAF, inibidores de mTOR, inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe), inibidores de HDAC (panobinostato,

vorinostato), inibidores de DNA metil transferase, dexametasona, bromo e inibidores de membros da família extra terminais (por exemplo, inibidores de domínio bromo ou inibidores de BET, como INCB54329 ou INCB57643), inibidores de LSD1 (por exemplo, INCB59872 ou INCB60003), inibidores de arginase (por exemplo, INCB1158), inibidores da indoleamina 2,3-dioxigenase (por exemplo, epacadostat, NLG919 ou BMS-986205), e inibidores de PARP (por exemplo, olaparibe ou rucaparibe).

[00268] Para o tratamento de câncer e outras doenças proliferativas, o Composto 1 pode ser usado em combinação com agentes quimioterapêuticos, agonistas ou antagonistas de receptores nucleares ou outros agentes antiproliferativos. O Composto 1 ou formas sólidas dos mesmos também podem ser utilizados em combinação com uma terapia médica, como cirurgia ou radioterapia, *por exemplo*, radiação gama, radioterapia por feixe de nêutrons, radioterapia por feixe de elétrons, terapia por prótons, braquiterapia e isótopos radioativos sistêmicos. Exemplos de agentes quimioterapêuticos adequados incluem: abarelix, aldesleucina, alentuzumabe, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsênio, asparaginase, azacitidina, baricitinibe, bendamustina, bevacizumabe, bexaroteno, bleomicina, bortezomibi, bortezomibe, bussulfano intravenoso, bussulfano oral, calusterona, capecitabina, carboplatina, carmustina, cetuximabe, clorambucil, cisplatina, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, sódio dalteparina, dasatinibe, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxana, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumabe, epirubicina, erlotinibe, estramustina, etoposídeo fosfato, etoposídeo, exemestano, citrato de fentanil, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracil, fulvestranto, gefitinibe, gencitabina, gentuzumabe ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina,

ibritumomabe tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinibe, interferon alfa 2a, irinotecano, lapatinibe ditosilato, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fepropionato de nandrolona, nelarabina, niraparibe, nofetumomabe, olaparibe, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, panobinostat, panitumumabe, pegaspargase, pegfilgrastim, dissódico pemetrexido, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, sunburibinazina, sunburibina temozolomida, teniposídeo, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomabe, trastuzumabe, tretinoína, uracila mostarda, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, veliparibe, talazoparibe e zoledronato.

[00269] Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser usado em combinação com inibidores do ponto de verificação imune. Inibidores do ponto de verificação imune exemplificativos incluem inibidores contra moléculas do ponto de verificação imune, tais como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginase, CD137 (também conhecido como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, (por exemplo, INCAGN2385), TIM3 (por exemplo, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 e PD-L2. Em algumas modalidades, a molécula de ponto de verificação imune é uma molécula de ponto de verificação estimulante selecionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (por exemplo, INCAGN1949), GITR (por exemplo, INCAGN1876) e CD137. Em algumas modalidades, a molécula do ponto de verificação imune é uma molécula do ponto de verificação imune inibitória selecionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, e VISTA. Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser usado em combinação com um

ou mais agentes selecionados de inibidores de KIR, inibidores de TIGIT, inibidores de LAIR1, inibidores de CD160, inibidores de 2B4 e inibidores de TGFR beta.

[00270] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune é anticorpo anti-PD1, anticorpo anti-PD-L1 ou anticorpo anti-CTLA-4.

[00271] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune é um inibidor de PD-L1 de molécula pequena. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-L1 de molécula pequena possui um IC50 menor que 1 μ M, menor que 100 nM, menor que 10 nM ou menor que 1 nM em um ensaio PD-L1 descrito nas Publicações de Patentes US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253, e US 20180016260, cada uma das quais é incorporada por referência na sua totalidade para todos os fins.

[00272] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune é um inibidor de PD-1, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-PD-1. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é MGA012, nivolumabe, pembrolizumabe (também conhecido como MK-3475), pidilizumabe, SHR-1210, PDR001, ipilumimabe ou AMP-224. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é nivolumabe ou pembrolizumabe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD1 é pembrolizumabe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD1 é pembrolizumabe. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-1 é MGA012. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é SHR-1210. Outros agentes anticâncer incluem terapêutica de anticorpos como 4-1BB (por exemplo, urelumabe, utomilumabe).

[00273] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune é um inibidor de PD-L1, por exemplo, um

anticorpo monoclonal anti-PD-L1. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 é BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (também conhecido como RG7446) ou MSB0010718C. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 é MPDL3280A ou MEDI4736.

[00274] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune é um inibidor de CTLA-4, por exemplo, um anticorpo anti-CTLA-4. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CTLA-4 é ipilimumabe.

[00275] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune é um inibidor de LAG-3, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-LAG3. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-LAG3 é BMS-986016 ou LAG525.

[00276] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune é um inibidor de GITR, por exemplo, um anticorpo anti-GITR. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-GITR é TRX518 ou MK-4166.

[00277] Em algumas modalidades, o inibidor de uma molécula de ponto de verificação imune é um inibidor de OX40, por exemplo, um anticorpo anti-OX40 ou uma proteína de fusão OX40L. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-OX40 é MEDI0562. Em algumas modalidades, a proteína de fusão de OX40L é MEDI6383.

[00278] Em algumas modalidades, o Composto 1 pode ser usado em combinação com um ou mais agentes para o tratamento de doenças como o câncer. Em algumas modalidades, o agente é um agente alquilante, um inibidor de proteassoma, um corticosteroide ou um agente imunomodulatório. Exemplos de um agente alquilante incluem ciclofosfamida (CY), melfalano (MEL) e bendamustina. Em algumas modalidades, o inibidor de proteassoma é carfilzomibe. Em algumas modalidades, o corticosteroide é dexametasona (DEX). Em algumas

modalidades, o agente imunomodulador é lenalidomida (LEN) ou pomalidomida (POM).

[00279] Os agentes antivirais adequados contemplados para uso em combinação com o Composto 1 podem compreender inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo e nucleotídeo (NRTIs), inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo (NNRTIs), inibidores de protease e outras drogas antivirais.

[00280] Exemplos de NRTI adequados incluem zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emissricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (também chamado beta-L-D4C e denominado beta-L-2',3'-dicleóxi-5-fluoro-citideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano); e lodenosina (FddA). NNRTIs típicos adequados incluem nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etóxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona); e (+)- calanolídeo A (NSC-675451) e B. Os inibidores de protease adequados típicos incluem saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378 e AG-1 549. Outros agentes antivirais incluem hidroxiureia, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida e Yissum Project No.11607.

[00281] Agentes adequados para uso em combinação com o Composto 1 para o tratamento de câncer incluem agentes quimioterapêuticos, terapias direcionadas para câncer, imunoterapias ou radioterapia. O Composto 1 pode ser eficaz em combinação com agentes anti-hormonais para o tratamento de câncer de mama e outros tumores. Exemplos adequados são agentes anti-estrogênio, incluindo, entre outros, tamoxifeno e toremifeno, inibidores da aromatase,

incluindo, entre outros, letrozol, anastrozol e exemestano, adrenocorticosteroides (por exemplo, prednisona), progestinas (por exemplo, acetato de megastrol) e antagonistas dos receptores de estrogênio (por exemplo, fulvestrantes). Agentes anti-hormonais adequados utilizados para o tratamento da próstata e de outros cânceres também podem ser combinados com o Composto 1. Estes incluem antiandrógenos, incluindo mas não se limitando a flutamida, bicalutamida e nilutamida, análogos do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH), incluindo leuprolide, goserelina, triptorelina e histrelina, antagonistas de LHRH (por exemplo, degarelix) e bloqueadores de receptores de andrógenos (por exemplo, enzalutamida) e agentes que inibem a produção de andrógeno (por exemplo, abiraterona).

[00282] O Composto 1 pode ser combinado com ou em sequência com outros agentes contra as cinases receptoras da membrana, especialmente para pacientes que desenvolveram resistência primária ou adquirida à terapia direcionada. Esses agentes terapêuticos incluem inibidores ou anticorpos contra EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 ou Flt-3 e contra proteínas-cinases de fusão associadas ao câncer, como Bcr-Abl e EML4-Alk. Inibidores contra EGFR incluem gefitinibe e erlotinibe, e inibidores contra EGFR/Her2 incluem, mas não estão limitados a, dacomitinibe, afatinibe, lapatinibe e neratinibe. Os anticorpos contra o EGFR incluem, mas não estão limitados a, cetuximabe, panitumumabe e necitumumabe. Os inibidores de c-Met podem ser utilizados em combinação com inibidores de FGFR. Estes incluem onartumzumabe, tivantnibe e INC-280. Os agentes contra Abl (ou Bcr-Abl) incluem imatinibe, dasatinibe, nilotinibe e ponatinibe e aqueles contra Alk (ou EML4-ALK) incluem crizotinibe.

[00283] Inibidores da angiogênese podem ser eficazes em alguns tumores em combinação com inibidores de FGFR. Estes incluem

anticorpos contra VEGF ou VEGFR ou inibidores de cinase de VEGFR. Anticorpos ou outras proteínas terapêuticas contra o VEGF incluem bevacizumabe e aflibercept. Os inibidores de VEGFR cinases e outros inibidores antiangiogênese incluem, mas não estão limitados a, sunitinibe, sorafenibe, axitinibe, cediranibe, pazopanibe, regorafenibe, brivanibe e vandetanibe.

[00284] A ativação de vias de sinalização intracelular é frequente no câncer, e agentes direcionados aos componentes dessas vias foram combinados com agentes direcionadores de receptores para aumentar a eficácia e reduzir a resistência. Exemplos de agentes que podem ser combinados com o Composto 1 incluem inibidores da via PI3K-AKT-mTOR, inibidores da via Raf-MAPK, inibidores da via JAK-STAT e inibidores de chaperonas proteicas e progressão do ciclo celular.

[00285] Os agentes contra a PI3 cinase incluem, mas não estão limitados, topilalisibe, idelalisibe, buparlisibe. Inibidores de mTOR, como rapamicina, sirolimus, temsirolimus e everolimus, podem ser combinados com inibidores de FGFR. Outros exemplos adequados incluem, mas não se limitam a, vemurafenibe e dabrafenibe (inibidores de Raf) e trametinibe, selumetinibe e GDC-0973 (inibidores de MEK). Inibidores de um ou mais JAKs (por exemplo, ruxolitinibe, baricitinibe, tofacitinibe), Hsp90 (por exemplo, tanespimicina), cinases dependentes de ciclina (por exemplo, palbociclibe), HDACs (por exemplo, panobinostat), PARP (por exemplo, olaparibe) e proteassomas (por exemplo, bortezomibe, carfilzomibe) também podem ser combinados com o Composto 1. Em algumas modalidades, o inibidor de JAK é seletivo para JAK1 em vez de JAK2 e JAK3.

[00286] Outros agentes adequados para uso em combinação com o Composto 1 incluem combinações de quimioterapia, como dupletos à base de platina usados no câncer de pulmão e outros tumores sólidos (cisplatina ou carboplatina mais gemcitabina; cisplatina ou carboplatina

mais docetaxel; cisplatina ou carboplatina além de paclitaxel; cisplatina ou carboplatina além de pemetrexedo) ou gemcitabina mais partículas ligadas ao paclitaxel (Abraxane®).

[00287] Agentes quimioterapêuticos ou outros agentes anticâncer adequados incluem, por exemplo, agentes alquilantes (incluindo, sem limitação, mostardas de nitrogênio, derivados de etilenimina, alquil sulfonatos, nitrosoureas e triazenas), como mostarda de uracil, clormetina, ciclofosfamida (CytosanTM), ifosfamida, melfalano, clorambucil, pipobromano, trietileno-melamina, trietilenotiofosforamina, bussulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina e temozolomida.

[00288] Outros agentes adequados para uso em combinação com o Composto 1 incluem: dacarbazina (DTIC), opcionalmente, juntamente com outros medicamentos quimioterápicos, como carmustina (BCNU) e cisplatina; o "regime de Dartmouth", que consiste em DTIC, BCNU, cisplatina e tamoxifeno; uma combinação de cisplatina, vinblastina e DTIC; ou temozolomida. O Composto 1 também pode ser combinado com medicamentos de imunoterapia, incluindo citocinas como interferon alfa, interleucina 2 e fator de necrose tumoral (TNF) em.

[00289] Agentes quimioterapêuticos ou outros agentes anticâncer adequados incluem, por exemplo, antimetabólitos (incluindo, sem limitação, antagonistas do ácido fólico, análogos da pirimidina, análogos da purina e inibidores da adenosina desaminase) como metotrexato, 5-fluorouracil, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina e gemcitabina.

[00290] Agentes quimioterapêuticos ou outros agentes anticâncer adequados incluem ainda, por exemplo, certos produtos naturais e seus derivados (por exemplo, alcaloides da vinca, antibióticos antitumorais, enzimas, linfocinas e epipodofilotoxinas), como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina,

epirrubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOLTM), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginase, interferons (especialmente IFN- α), etoposídeo e teniposídeo.

[00291] Outros agentes citotóxicos incluem navelbino, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida e droloxafina.

[00292] Também adequados são agentes citotóxicos, tais como epidofilotoxina; uma enzima antineoplásica; um inibidor da topoisomerase; procarbazona; mitoxantrona; complexos de coordenação de platina como cis-platina e carboplatina; modificadores de resposta biológica; inibidores de crescimento; agentes terapêuticos anti-hormonais; leucovorina; tegafur; e fatores de crescimento hematopoiéticos.

[00293] Outros agentes anticâncer incluem terapêutica de anticorpos, como trastuzumabe (Herceptin), anticorpos para moléculas coestimulatórias, como CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 e PD-1, ou anticorpos para citocinas (IL-10, TGF- β , etc.).

[00294] Outros agentes anticâncer também incluem aqueles que bloqueiam a migração de células imunes, como antagonistas dos receptores de quimiocinas, incluindo CCR2 e CCR4.

[00295] Outros agentes anticâncer também incluem aqueles que aumentam o sistema imunológico, como adjuvantes ou transferência de células T adotiva.

[00296] As vacinas anticâncer incluem células dendríticas, peptídeos sintéticos, vacinas de DNA e vírus recombinantes.

[00297] Os métodos para a administração segura e eficaz da maioria desses agentes quimioterapêuticos são conhecidos dos versados na técnica. Além disso, sua administração é descrita na literatura padrão. Por exemplo, a administração de muitos dos agentes quimioterapêuticos é descrita em "Physicians 'Desk Reference" (PDR,

por exemplo, edição de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuja descrição é incorporada aqui por referência como se definida em sua totalidade.

Formulações farmacêuticas e formas de dosagem

[00298] Quando empregado como produtos farmacêuticos, o Composto 1 como aqui descrito pode ser administrado na forma de composições farmacêuticas que se refere a uma combinação do Composto 1 como aqui descrito e pelo menos um transportador farmaceuticamente aceitável. Estas composições podem ser preparadas de maneira bem conhecida na técnica farmacêutica e podem ser administradas por uma variedade de rotas, dependendo se é desejado tratamento local ou sistêmico e da área a ser tratada. A administração pode ser tópica (incluindo membranas oftálmicas e mucosas, incluindo administração intranasal, vaginal e retal), pulmonar (*por exemplo*, por inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, inclusive por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica e transdérmica), ocular, oral ou parenteral. Os métodos para administração ocular podem incluir administração tópica (colírio), injeção subconjuntival, periocular ou intravítrea ou introdução por cateter de balão ou inserções oftálmicas colocadas cirurgicamente no saco conjuntival. A administração parenteral inclui injeção ou infusão intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal ou intramuscular; ou administração intracraniana, por exemplo, intratecal ou intraventricular. A administração parenteral pode ser sob a forma de uma única dose de bolus ou pode ser, por exemplo, por uma bomba de perfusão contínua. As composições e formulações farmacêuticas para administração tópica podem incluir emplastos transdérmicos, pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, aspersões, líquidos e pós. Os transportadores, bases aquosas, em pó ou oleosas, espessantes e semelhantes farmacêuticos convencionais podem ser necessários ou desejáveis.

[00299] Esta descrição também inclui composições farmacêuticas que contêm, como ingrediente ativo, o Composto 1 em combinação com um ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis. Na produção das composições descritas aqui, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou confinado no interior de tal carreador sob a forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, o mesmo pode ser um material sólido, semissólido ou líquido, que atua como um veículo, transportador ou meio para o ingrediente ativo. Desta forma, as composições podem ser sob a forma de tabletes, pílulas, pós, losangos, sachês, tablete em formato de cápsula, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou num meio líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina macias e duras, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

[00300] Preparando uma formulação, o composto ativo pode ser triturado para fornecer o tamanho de partícula apropriado antes da combinação com os outros ingredientes. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, o mesmo pode ser triturado num tamanho de partícula menor que 200 de malha. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado por trituração para fornecer uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de 40 de malha.

[00301] Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metilcelulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes lubrificantes, tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral;

agentes umectantes; agentes emulsificantes e de suspensão; agentes de preservação tal como metila e propilhidróxi-benzoatos; agentes adoçantes; e agentes flavorizantes. As composições descritas aqui podem ser formuladas de modo a fornecer liberação rápida, prolongada ou retardada do ingrediente ativo após a administração ao paciente empregando procedimentos conhecidos na técnica.

[00302] As composições podem ser formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 5 a cerca de 100 mg, mais usualmente cerca de 10 a cerca de 30 mg, do ingrediente ativo. O termo "formas de dosagem unitária" se refere a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

[00303] O composto ativo pode ser eficaz em uma larga faixa de dosagem e é geralmente administrado em uma quantidade farmaceuticamente eficaz. Será entendido, no entanto, que a quantidade do composto realmente administrado será normalmente determinada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a rota de administração escolhida, o composto real administrado, a idade, peso e a resposta do paciente individual, a severidade dos sintomas do paciente e semelhantes.

[00304] Para a preparar composições sólidas, tais como comprimidos, o principal ingrediente ativo é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição sólida de pré-formulação contendo uma mistura homogênea do Composto 1. Com referência a estas composições de pré-formulação como homogêneas, o ingrediente ativo é tipicamente disperso uniformemente na

composição de modo que a composição possa ser prontamente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes como tabletes, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito acima, contendo de, por exemplo, 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente descrição.

[00305] Os tabletes ou pílulas da presente descrição podem ser revestidos ou de outra forma formulados para fornecer uma forma de dosagem proporcionando a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o tablete ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e de dosagem externa, sendo que o segundo está sob a forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto pelo duodeno, ou até que seja liberado de maneira retardada. Uma variedade de materiais pode ser usada para tais camadas entéricas ou revestimentos, tais materiais, incluindo um número de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos, com tais materiais como goma laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

[00306] As formas líquidas nas quais o Composto 1 ou as composições farmacêuticas descritas aqui podem ser incorporadas para a administração oral ou por injeção incluem, soluções aquosas, xaropes adequadamente flavorizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões flavorizadas com óleos comestíveis como óleo de caroço de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares.

[00307] Composições para inalação e insuflação incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmacêuticamente aceitáveis

adequados conforme descrito supra. Em algumas modalidades, as composições são administradas pela rota respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. Composições in podem ser nebulizadas pelo uso de gases inertes. Soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser fixado a uma câmara de máscara facial, ou máquina de respiração de pressão positiva intermitente. Composições em solução, suspensão ou pó podem ser administradas oral ou nasalmente de dispositivos que aplicam a formulação de maneira apropriada.

[00308] A quantidade de composto ou composição administrada a um paciente irá variar dependendo do que está sendo administrado, do propósito da administração, tal como profilaxia ou terapia, do estado do paciente, da maneira de administração e similares. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um paciente que já sofre de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou acabar, pelo menos parcialmente, com os sintomas da doença e suas complicações. Doses eficazes irão depender da condição da doença sendo tratada bem como pelo julgamento do médico atendente dependendo de fatores tais como a severidade da doença, a idade, o peso e a condição geral do paciente e semelhantes.

[00309] As composições administradas a um paciente podem estar sob a forma de composições farmacêuticas descritas acima. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais ou podem ser filtradas até a esterilização. Soluções aquosas podem ser embaladas para uso como são ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com um carreador aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações de composto tipicamente será entre 3 e 11, com mais preferência, de 5 a 9 e com máxima preferência, de 7 a 8. Será entendido que o uso de certos

excipientes, transportadores ou estabilizadores anteriores irão resultar na formação de sais farmacêuticos.

[00310] A dosagem terapêutica do Composto 1 pode variar de acordo com, por exemplo, o uso particular para o qual o tratamento é feito, a maneira de administração do composto, a saúde e a condição do paciente e o julgamento do médico que prescreve. A proporção ou a concentração do Composto 1 em uma composição farmacêutica pode variar dependendo de inúmeros fatores incluindo dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade) e a rota de administração. Por exemplo, o Composto 1 pode ser fornecido em solução tampão fisiológica aquosa contendo cerca de 0,1 a cerca de 10% em p/v do composto para administração parenteral. Algumas faixas de dose típicas são de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1 g/kg de peso corporal por dia. Em algumas modalidades, a faixa de dose é de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia. É provável que a dosagem dependa de tais variáveis como tipo e a extensão de progressão da doença ou distúrbio, da situação geral de saúde do paciente particular, da eficácia relativa do composto do composto selecionado, da formulação do excipiente e sua rota de administração. As dosagens eficazes podem ser extrapoladas destas curvas de resposta à dosagem derivadas dos sistemas de teste de modelo de animal ou *in vitro*.

[00311] O Composto 1 também pode ser formulado em combinação com um ou mais ingredientes ativos adicionais que podem incluir qualquer agente farmacêutico, como agentes antivirais, vacinas, anticorpos, melhoradores imunológicos, supressores imunológicos, agentes anti-inflamatórios e similares.

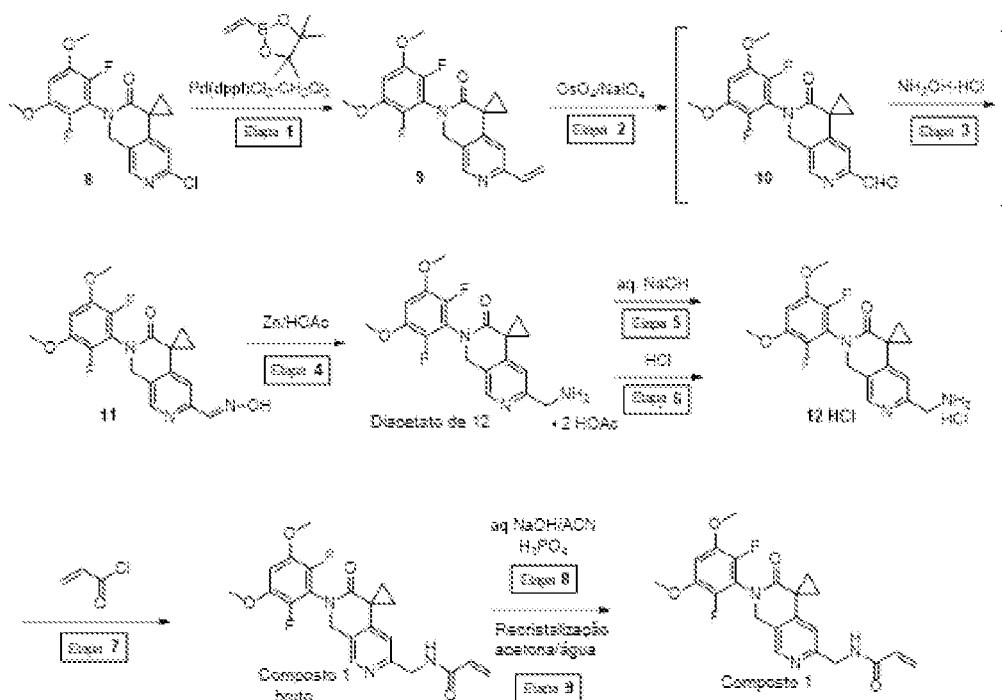
EXEMPLOS

Exemplo 1

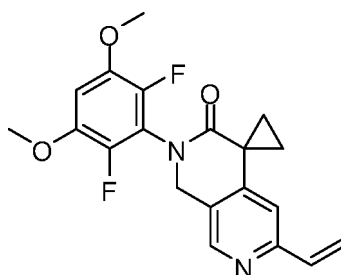
Síntese de N-{[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]metil}acrilamida (Composto 1)

Esquema

1



[00312] *Etapa 1: 2'-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-vinil-1',2'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-propano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona (9)*

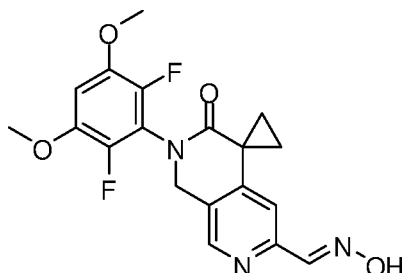


[00313] Água (9,5 L), fluoreto de cério (CsF , 3,0 kg, 19,75 mols), 1,4-dioxano (8,0 L), 6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1',2'-di-hidro-3'H-espiro [ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'-ona (2000 g, 5,25 mols) e 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (971 g, 6,30 mols) foram

carregados sequencialmente a um reator com agitação. Após a mistura ter sido purgada com nitrogênio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano ($\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$) (64 g, 0,08 mol) foi carregado no reator. Após a mistura de reação ter sido purgada com nitrogênio, foi aquecida a 85-95°C e agitada a esta temperatura até a conclusão da reação ser indicada por HPLC. A mistura de reação foi concentrada por destilação sob vácuo, depois resfriada a aproximadamente 40-50°C. Água (8,0 L) foi carregada na mistura de reação. A mistura foi resfriada a 15-30°C e agitada durante não menos de uma hora. Os sólidos foram filtrados, lavados com n-heptano (10,0 L), parcialmente secos para proporcionar o composto desejado (2772 g).

[00314] O produto bruto (7692 g, combinado de dois lotes começando com 5,9 kg de cloreto de partida) foi redissolvido em DCM (41,3 L). A fase aquosa foi removida e a solução de DCM contendo o produto desejado foi carregada em uma coluna de sílica-gel (17,7 kg) com areia do mar (5,9 kg) no topo da coluna. A coluna foi eluída com DCM, seguida por uma mistura de acetato de etil (EtOAc) e DCM. As frações desejadas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto desejado (5386 g, 93,4% de rendimento). LCMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 373.14; Encontrado: 373,2; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1 H), 6,80-6,60 (m, 3 H), 6,18 (m, 1 H), 5,45 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 3,90 (s, 6 H), 2,0 (m, 2 H), 1,35 (m, 2 H).

[00315] *Etapas 2 e 3: (E)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro-[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-carbaldeído oxima (11)*

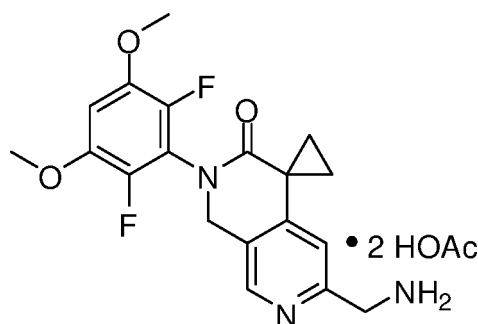


[00316] A uma solução de 2'-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-vinil-1',2'-di-hidro-3'H-espiro[ciclo-propano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'-ona (1700 g, 4,57 mols) em tetra-hidrofurano (THF, 30,1 L), foram carregados periodato de sódio (NaIO_4 , 3476 g, 16,25 mols) e água (8,7 L). Uma solução de tetróxido de ósmio (OsO_4 , 80g, 0,32 mol) em THF (300 mL) foi carregada em porções ao reator, mantendo a temperatura da reação abaixo de 40°C. A reação foi agitada a aproximadamente 10-40°C até a conclusão da reação ser indicada por HPLC. Se necessário, pode ser adicionado OsO_4 adicional em THF. Acetato de etil (EtOAc , 8,5 L) foi carregado no reator seguido de bicarbonato de sódio (NaHCO_3 , 1534 g, 18,26 mol) em porções com agitação para ajustar o pH da mistura resultante para 6-8. A mistura de reação foi filtrada para remover os sólidos. O reator e a torta de filtração foram lavados com EtOAc adicional (17,0 L). O filtrado e as lavagens contendo o produto desejado foram carregados de volta ao reator e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada sequencialmente com NaHCO_3 aquoso (238 g em 3,4 L de água) e água (3,4 L). À solução orgânica, com agitação, foi adicionado em porções cloridrato de hidroxilamina (698 g, 10,04 mols), seguido de piridina (1,1 L) e enxágue com metanol (0,9 L), mantendo a temperatura abaixo de 40°C. A mistura de reação foi agitada a aproximadamente 15-45°C até a conclusão da reação ser indicada por HPLC. Éter metil t-butilico (MTBE, 8,2 L) foi adicionado ao reator e a mistura de reação foi resfriada a aproximadamente 0-10°C e agitada a esta temperatura por não menos de uma hora. O sólido precipitado foi

filtrado, lavado com MTBE (5,4 L), seco para dar o composto desejado (1233,0 g).

[00317] O filtrado e o enxágue com MTBE foram combinados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi transferido para um reator usando MeOH (6,1 L). A mistura foi resfriada e agitada durante não menos de uma hora. Os sólidos precipitados foram filtrados, lavados com MTBE (4,3 L) e secos para proporcionar o composto desejado adicional (439,6 g). Quantidade total de sólidos: 1672,6 g (94% de rendimento) para duas culturas. LCMS calculado para $C_{19}H_{18}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$: 390.13; Encontrado: 390,1; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,60 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 3,88 (s, 6 H), 1,75 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H).

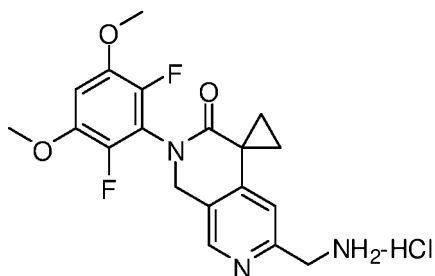
[00318] *Etapa 4: 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'(2'H)-ona diacetato (diacetato de 12)*



[00319] A uma mistura agitada de (E)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro-[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-carbaldeído oxima (1700 g, 4,37 mols) e ácido acético (HOAc, 42,5 L) resfriado a aproximadamente 15-25°C, foi carregado pó de zinco (Zn, 1656 g, 25,32 mols) em porções, mantendo a temperatura igual ou inferior a 25°C. Após a reação estar completa como indicado por HPLC, a mistura foi filtrada através de Celite (850 g). A torta de filtração foi lavada com HOAc (3,4 L). O filtrado e as lavagens foram combinados e concentrados sob pressão reduzida, adicionando n-heptano (17,0 L) para auxiliar a destilação, para proporcionar a amina

desejada como o sal diacetato, que é usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[00320] *Etapas 5 e 6: 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona cloridrato (12 HCl)*



[00321] A uma mistura de 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona diacetato (4560 g, 10,47 mols) em DCM (45,6 L) foi carregada solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH, 1823 g em água 22,8 L) enquanto se mantinha a temperatura da reação a ou abaixo de 30°C. Depois que a mistura de reação foi agitada por não menos de 30 minutos, as fases foram separadas. Se necessário, a mistura pode ser filtrada através de Celite para facilitar a separação de fases. A fase aquosa foi extraída com DCM adicional (36,5 L). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de magnésio (MgSO₄, 4560 g) e concentradas sob pressão reduzida para dar a base livre (1532,6 g).

[00322] Alternativamente, o diacetato era livre com base em solução aquosa de hidróxido de amônio. A uma mistura turva de 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1',2'-di-hidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'ona (9,70 g, 25,8 mmols) em cloreto de metileno (150,0 ml) foi adicionada água (50 ml, 2775 mmols). Sólidos precipitaram. Foi adicionado amônia concentrada em H₂O (28%) (16,0 mL, 237 mmols). Sólidos dissolvidos para dar uma mistura de duas fases. A fase orgânica foi separada e lavada com uma solução pré-misturada de amônia em H₂O (28%) (16,0 mL, 846 mmols) e água (50,0 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas de volta com

diclorometano (50,0 ml). Todas as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água (75,0 ml x 2) e concentradas até a secura para proporcionar a base livre, que após a etapa da formação do sal produziu 10,5 g de sal cloridrato.

[00323] À base livre de 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'(2'H)-ona (3352 g, 8,93 mols) foi adicionado DCM (70,4 L). A solução resultante foi resfriada a aproximadamente 15-30°C. Uma solução de HCl em 1,4-dioxano (4 N, 2,46 L, 9,82 mols) foram adicionados à solução enquanto se mantinha a temperatura da reação a ou abaixo de 30°C. Após agitação por não menos de uma hora, o sólido foi filtrado, lavado com DCM (25.1 L) e seco para proporcionar o sal HCl desejado do composto 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'(2'H)-ona (3552 g, 96,6% de rendimento, 97,55A% de pureza).

[00324] *Etapas 7,8 e 9: N-{{[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]metil}acrilamida (Composto 1)*

[00325] A uma mistura resfriada de sal d HCl de 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona (1000 g, 2,43 mols) em DCM (15,0 L) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio aquoso (NaOH, 291 g, 7,28 mols, em 3,4 L de água), mantendo a temperatura da reação a ou abaixo de 30°C. A mistura resultante foi agitada durante não menos de uma hora e resfriada a -10-10°C. Foi adicionado cloreto de acrilóil (216 mL, 2,67 mols). A mistura foi agitada a aproximadamente 0-10°C até a conclusão da reação ser indicada por HPLC. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM adicional (7,5 L). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água e carregadas em uma coluna de

sílica-gel (15 kg) com areia do mar (5 kg) no topo da coluna. A coluna foi eluída com uma mistura de acetona e DCM. As frações desejadas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar amida bruta (782,7 g, 75% de rendimento).

[00326] A uma mistura de acrilamida bruta (2675 g, 6,23 mols), acetonitrila (53,5 L) e água (18,7 L) a 30-40°C foi adicionada solução aquosa de NaOH (234,2 g, 5,86 mols, em 5,65 L de água). A mistura foi agitada a 30-40°C até a remoção adequada da impureza de cloro ser demonstrada por HPLC. A mistura de reação foi resfriada e a solução aquosa de ácido fosfórico (H_3PO_4 , 85%, 321,5 g, 2,79 mols, diluído em 1,67 L de água) foi carregada lentamente para ajustar o pH da mistura de reação para entre 8 e 10. O lote foi agitado durante uma hora e concentrado sob pressão reduzida. Água (13,4 L) foi carregada no resíduo da reação e a mistura foi agitada. Os sólidos foram recuperados e lavados com água (2,7 L). A torta úmida foi retornada ao reator e formada em pasta novamente em água (13,4 L) com agitação por não menos de 30 minutos. O sólido foi recuperado e a operação de reformação de em pasta em água (13,4 L) foi repetida mais uma vez. Os sólidos foram recuperados e secos sob vácuo para proporcionar acrilamida purificada (2962,9 g).

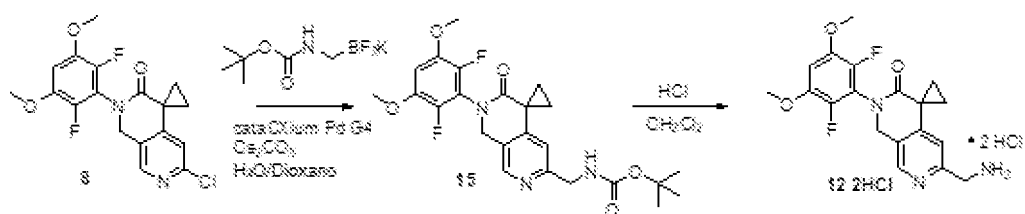
[00327] O sólido (2950 g, 6,87 mols) foi formado em pasta novamente em acetona (17,7 L) a 40-60°C por não menos de uma hora. Depois de resfriados a 0-10°C, os sólidos foram recuperados por filtração seguida de lavagem com acetona resfriada (3,0 L).

[00328] Os sólidos recuperados foram dissolvidos em acetona (59,0 L)/água purificada de grau USP (17,7 L) a 40-60°C e agitados com carvão ativado (590 g) por 0,5-2 horas. Enquanto quente, foi filtrado através de um leito de Celite (590 g). O leito de Celite foi lavado com uma mistura quente de acetona (6,64 L) e água (2,21 L). O filtrado e as lavagens foram combinados e filtrados com polimento para um reator

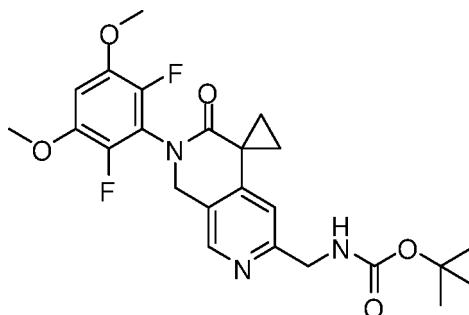
limpo. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e resfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados, lavados com água filtrada de grau USP (14,8 L) e secos sob vácuo a 40-50°C para dar o composto final N-((2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)metil)acrilamida (2301 g, 78% de rendimento). O composto isolado foi determinado como sendo a Forma I.

[00329] LC-MS calculado para $C_{22}H_{22}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ m/z : 430,15; encontrado 430,1; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,06 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,32 (dd, $J = 17,1$, 10,2 Hz, 1H), 6,11 (dd, $J = 17,1$, 2,1 Hz, 1H), 5,61 (dd, $J = 10,2$, 2,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,41 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,74 (dd, $J = 3,9$, 3,9 Hz, 2H), 1,43 (dd, $J = 4,0$, 4,0 Hz, 2H); ^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6) δ 168,7, 164,6, 157,6, 145,6, 145,1, 143,5, 141,3, 131,6, 125,4, 125,0, 119,7, 114,4, 100,0, 56,9, 49,2, 44,1, 23,6, 20,4; ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -150,9.

[00330] Síntese alternativa de 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'(2'H)-ona (12)

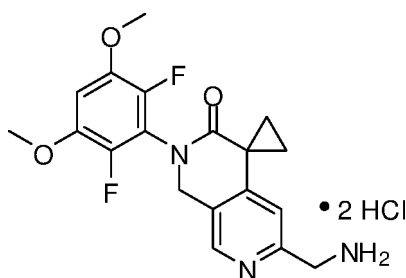


[00331] *terc-butil (2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)metilcarbamato (15)*



[00332] Uma mistura desgaseificada de 6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1',2'-di-hidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona (2000,0 mg, 5,25 mmol), N-Boc-aminometiltrifluoroborato de potássio (3213 mg, 13,55 mmol), carbonato de cério (7838 mg, 24,06 mmol), cataCXium Pd G4 (116 mg, 0,157 mmol), água (20,0 ml, 1110 mmol) e dioxano (20,0 ml) foram aquecidos a 85°C por 3 horas. A reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e foi adicionado heptano (10 mL), seguido de MTBE (10 mL). A mistura foi agitada durante 30 min. Os sólidos foram filtrados, secos sob vácuo a 50°C durante a noite para dar 1,78 g do produto desejado como um sólido marrom. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 6,68 - 6,59 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 6H), 2,00 (m, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H).

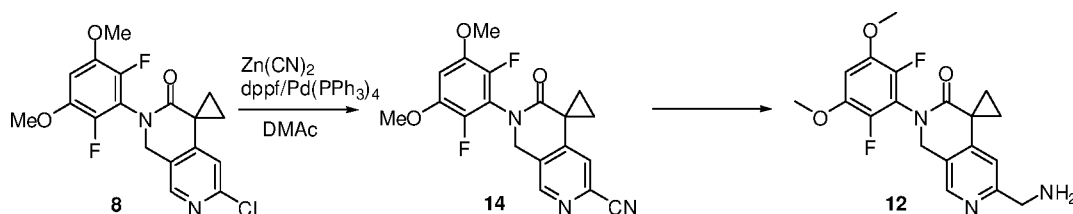
[00333] *6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'(2'H)-ona di-cloridrato (12 2HCl)*



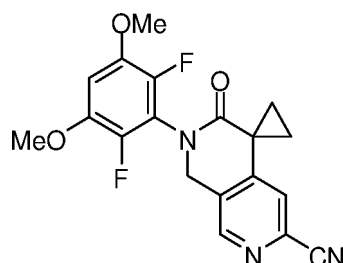
[00334] Em um fundo redondo de 500 mL com barra de agitação, foi

carregado terc-butil {[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro [ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-il]metil}carbamato (14,7 g, 30,9 mmols) e cloreto de metileno (250,0 mL) à temperatura ambiente para dar uma pasta fina. Adicionou-se cloreto de hidrogênio 4,0 M em dioxano (59,1 mL, 236 mmols) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante quatro horas. Os sólidos foram filtrados, lavados com um volume generoso de DCM e secos no filtro e depois durante a noite sob vácuo para dar 14,14 g do sal bis-HCl desejado (102% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (s, 3H), 8,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,32 - 4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,82 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,59 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H).

[00335] Síntese alternativa de 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'(2'H)-ona (12)



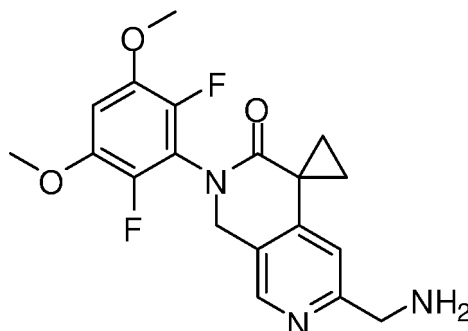
[00336] (2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-carbonitrila (14)



[00337] Uma mistura desgaseificada de 6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1',2'-di-hidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona (2,25 g, 5,91 mmols), cianeto de zinco (1,39 g, 11,8 mmols), dppf (0,15 g, 0,26 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,1 g, 0,089 mmol) e N,N-

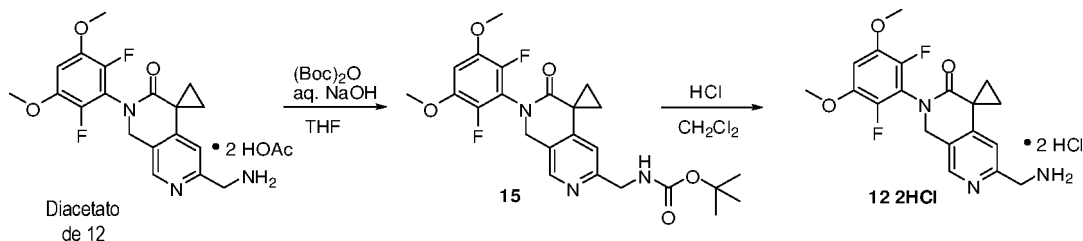
dimetilacetamida (25 mL, 270 mmols) foi agitada a 100°C durante uma hora. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada através de uma camada de Celite. O leito de Celite foi lavado com 25 mL de DMAC. O filtrado e as lavagens foram combinados e resfriados a 5°C e foram adicionados 100 mL de água. A pasta amarela resultante foi agitada durante 1,5 horas e filtrada. Os sólidos foram lavados com água (3 x 30 mL) e heptano (3 x 20 mL) e secos para dar 2,3 g do produto bruto desejado. LC-MS calculado para $C_{19}H_{16}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 372,11; encontrado 372,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,08 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,79 (q, $J = 4,0, 3,6$ Hz, 2H), 1,64 (q, $J = 4,1$ Hz, 2H).

[00338] 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro [ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'(2'H)-ona (12)

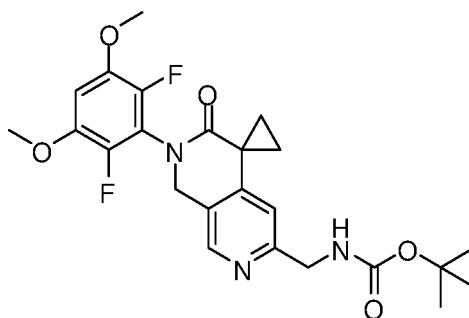


[00339] 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-carbonitrila (37,1 mg, 0,100 mmol) em EtOH (2,0 ml) foram agitados sob N_2 à temperatura ambiente. Adicionaram-se boro-hidreto de potássio (32,3 mg, 0,600 mmol) e Raney Nickel (11,7 mg, 0,200 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos e depois a 60°C por 4 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada através de uma camada de Celite. A Celite foi lavada com DCM. O filtrado e as lavagens foram combinados e concentrados para dar o produto bruto. LC-MS calculado para $C_{19}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 376,1; encontrado: 376,1.

[00340] Purificação alternativa de 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'(2'H)-ona (12)



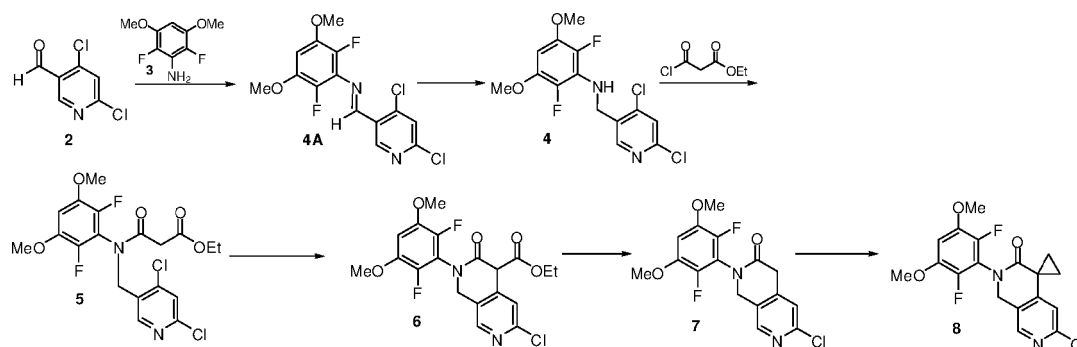
[00341] *terc-butil* (2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)metilcarbamato (15)



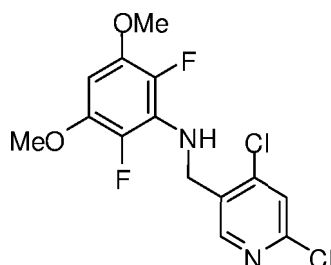
[00342] Em um fundo redondo de 1 L com barra de agitação foi carregado [A] 6'-(aminometil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'-ona acetato (17,5 g, 40,2 mmols) e Tetra-hidrofurano (350,0 mL) para dar uma pasta. Foi adicionado hidróxido de sódio 2,0 M em água (60,3 mL, 1,20E2 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 5 minutos para dar uma solução homogênea. Foi adicionado di-terc-butildicarbonato (17,5 g, 80,4 mmols) à temperatura ambiente em uma porção. A reação foi concluída após duas horas, como indicado por HPLC. A reação foi diluída com água (350,0 mL) e acetato de etil (350,0 mL). Após a separação de fases, a fração aquosa foi extraída com acetato de etil (100,0 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados até uma pasta espessa. Foi adicionado MTBE e a mistura foi concentrada novamente para uma pasta bastante espessa. Heptano foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura

ambiente por uma hora. Os sólidos foram filtrados, lavados com heptano fresco e secos sob vácuo para dar 15,3 g de sólidos esbranquiçados (80,1% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 6,68 - 6,59 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,87 (s, 6H), 2,00 (m, $J = 3,6$ Hz, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (q, $J = 4,2$ Hz, 2H).

[00343] Síntese de 6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona (8)



[00344] *N*-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina



Procedimento 1:

[00345] A uma solução agitada de 4,6-dicloronicotinaldeído (105,7 g, 546,5 mmols) em THF anidro (200 mL) sob N_2 foi adicionado 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (109,6 g, 573,8 mmols) e dicloreto de dibutilestanho (3,46 g, 10,9 mmols). Após agitação durante 6 minutos à temperatura ambiente, foi adicionado fenilsilano (65,1 g, 601,2 mmols) em porções e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi diluída com hexanos (1400 mL), agitada por duas horas, e o precipitado resultante foi filtrado para proporcionar o produto bruto (141 g). O produto foi purificado por filtração através de

uma embalagem de sílica-gel em um funil descartável eluindo com EtOAc para proporcionar o produto desejado (138,6 g, 72,6%). LC-MS calculado para $C_{14}H_{13}Cl_2F_2N_2O_2$ m/z $[M+H]^+$; 349; encontrado 349.

Procedimento 2:

[00346] A uma solução agitada de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (10,09 g, 53,3 mmols) e 4,6-dicloronicotinaldeído (10,0 g, 52,3 mmols) e DMF (150 ml) em 100 mL de RBF seco no forno sob N_2 num banho de água foi adicionado TMSCl (16,70 ml, 131 mmols) gota a gota à temperatura ambiente durante 15 minutos para dar uma solução. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas para dar uma pasta espessa. Borano em THF (1,0 M, 52,3 ml, 52,3 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e resfriada a 0°C. Foi adicionada água (110 ml) e a mistura foi agitada durante 20 minutos. Hidróxido de amônio (14,2 ml, 89 mmols) em água (21,6 ml, 1197 mmols) foi adicionado gota a gota à reação e a mistura foi agitada por mais 20 minutos. Foi adicionada água (184 ml) e a agitação foi continuada. O sólido foi filtrado, lavado sequencialmente com água (3 x 15 mL) e heptano (2 x 15 mL) e seco sob vácuo a 50°C para dar o produto bruto (17,1 g, 94% de rendimento, 99,55A% de pureza).

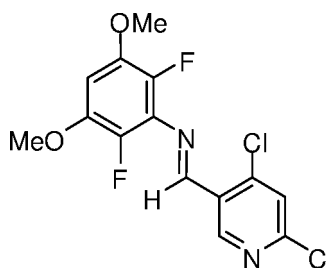
Procedimento 3:

[00347] A uma solução agitada de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (9,03 g, 47,7 mmols) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (38,0 g, 180 mmols) em cloreto de metileno (60 mL)/ácido trifluoroacético (30 mL) foi adicionado 4,6-dicloronicotinaldeído (8,00 g, 45,5 mmols) em pequenas porções à temperatura ambiente. Após uma hora, os voláteis foram removidos sob vácuo e $NaHCO_3$ aquoso saturado (200 mL) foi adicionado. A mistura de resultante foi extraída com DCM (3 x 150 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na_2SO_4 , e concentradas. O resíduo foi purificado em sílica-gel (eluindo com 0 a 0-

40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar o produto desejado (15,0 g). LC-MS calculado para $C_{14}H_{13}Cl_2F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 349,0; encontrado 349,1.

Procedimento 4:

[00348] *(E)-1-(4,6-dicloropiridin-3-il)-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil) metan-imina (4A).*



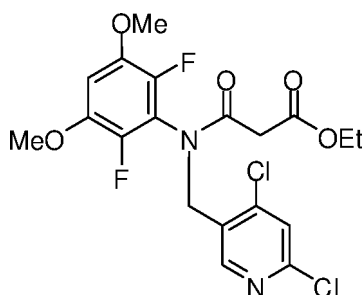
[00349] 4,6-Dicloronicotinaldeído (1293 g, 7,347 mols, 1,00 equiv) e ácido acético (1300 mL, 22,86 mols, 3,1 equiv) foram adicionados sequencialmente a uma solução de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (1409 g, 7,449 mols, 1,014 equiv) em etanol (9 L) à temperatura ambiente. Após agitação durante 18 horas, os sólidos foram recolhidos por filtração e lavados com etanol (4 L). Os filtrados foram concentrados sob pressão reduzida até um volume de 3 L. Os sólidos foram coletados por filtração e lavados com etanol (2 L). Os filtrados foram concentrados sob pressão reduzida até um volume de 1,5 L. Os sólidos foram coletados por filtração e lavados com etanol (1 L). Os três lotes de sólidos foram secos separadamente sob vácuo a 40 °C durante a noite para dar o composto desejado (1509 g, 360 g e 419 g, respectivamente). Os três lotes foram combinados e misturados a seco para dar o composto desejado (2287 g, 89,7% de rendimento, > 97% de pureza). LCMS calculado para $C_{14}H_{11}Cl_2F_2N_2O_2$ (M+H): 347,02; Encontrado: 347,1. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,90 (s, 6H).

[00350] *N-((4,6-dicloropiridin-3-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (4)*

[00351] Boro-hidreto de sódio sólido (88 g, 2,33 moles, 1,1 equiv) foi adicionado em porções, mantendo a temperatura entre 27-33°C a uma

solução do composto (E)-1-(4,6-dicloropiridin-3-il)-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)metan-imina (732 g, 2,11 mols, 1,0 equiv) em diclorometano (3,65 L) e metanol (1,8 L) a 8°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, momento em que LCMS indicou que a reação estava completa. A reação foi diluída com diclorometano (1,5 L) e água (3,0 L) e agitada por uma hora. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída de novo com diclorometano (2 x 1 L). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida para dar o produto bruto (739,5 g, acima da teoria), que foi usado posteriormente. LCMS calculado para $C_{14}H_{13}Cl_2F_2N_2O_2$ (M+H): 349,03; Encontrado: 349,2. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,85 (s, 6H).

[00352] *etil 3-[[[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]-3-oxopropanoato (5)*



Procedimento 1:

[00353] A uma solução agitada de N-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (138,6 g, 397,0 mmols) em THF (500 mL) foi adicionado NaH (60% p/p em óleo mineral, 10,0 g, 417 mmols) em porções à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, a solução foi resfriada a 0°C, e cloreto de etil-malonil (92,5 g, 614,4 mmols) foi adicionado gota a gota sob N_2 . O banho de gelo foi removido após 10 min e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. A mistura de reação foi diluída com DCM e extinta com NH_4Cl aquoso saturado e extraída com

DCM (3 × 1000 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com 5% de solução de NaHCO₃, secas sobre Na₂SO₄, e concentradas. O produto bruto foi adicionado MTBE a 25% em hexano e formou-se um sólido incolor. A filtração deu o produto como um sólido cristalino incolor (177,5 g, 96,5%). LC-MS calculado para C₁₉H₁₉Cl₂F₂N₂O₅ m/z [M+H]⁺: 463; encontrado 463.

Procedimento 2:

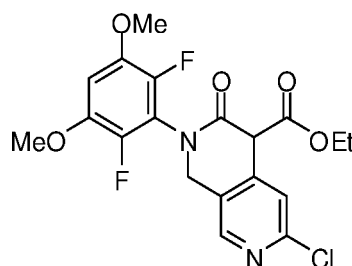
[00354] A uma solução agitada de N-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (138,6 g, 397,0 mmols) e trietilamina (44 g, 430 mmols) em DCM (500 mL) foi adicionado cloreto de etil-malonil (65 g, 430 mmols) gota a gota à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente por 10 minutos, LC-MS mostrou a conclusão da reação. A mistura de reação foi particionada entre DCM e solução de HCl 1,0 N. A camada orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃ saturado, salmoura, seca e concentrada para dar o produto em bruto. O tratamento com MTBE a 25% em hexano deu o produto (131 g, 98,7% de rendimento) para a próxima etapa.

Procedimento 3:

[00355] Adicionou-se, gota a gota, à temperatura ambiente, cloreto de etil-malonil (477 g, 3,17 moles, 1,5 equiv) a uma mistura de N-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5 -dimetoxianilina (739,5 g, 2,11 mol, 1 equiv) e bicarbonato de sódio (550 g, 6,55 mol, 3,1 equiv) em diclorometano (3 L). Após agitação durante uma hora, foi adicionada água (3 L) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída de novo com diclorometano (1 L). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por sílica-gel (6,5 kg), eluindo com um gradiente de 20 a 50% de acetato de etil em heptanos para dar o produto desejado (754,5 g, 77% de rendimento, > 95% de pureza). LCMS calculado para C₁₉H₁₉Cl₂F₂N₂O₅ [M+H]⁺: 463,06; Encontrado: 462,9. ¹H RMN (300

MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 6,67 (m, 1 H), 5,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,23, (s, 2H), 1,21 (m, 3H).

[00356] 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-2,7-naftiridina-4-carboxilato (6)



Procedimento 1:

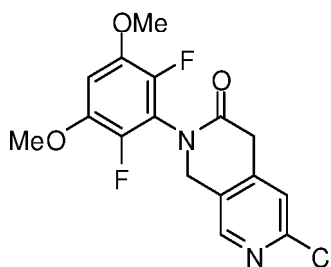
[00357] Uma mistura de 3-[[[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]-3-oxopropanoato (36,0 g, 77,7 mmols), Cu(I)I (2,80 g, 14,7 mmols), Cs_2CO_3 (70,0 g, 215 mmols) e ácido 2-piridinocarboxílico (7,23 g, 58,7 mmols) em DMSO (204 mL) foi agitada e desgaseificada com N_2 três vezes e depois aquecida a 120°C por 2 h, a HPLC indicou que não havia mais material de partida. O calor foi removido, a reação foi resfriada até à temperatura ambiente e depois filtrada lentamente na mistura de reação em 500 mL de HCl 2N aquoso em banho de gelo com agitação e lavada com mais solução de HCl 2N. O sólido resultante em solução aquosa de HCl foi filtrado, lavado com água (3 x 300 mL), seco ao ar para dar o produto bruto. O produto bruto foi agitado e suspenso em EtOAc a 60% em hexano (400 mL). A filtração, lavada com mais 60% de EtOAc em hexano, deu o produto como um sólido esbranquiçado (28,6 g, 86,2% de rendimento). LC-MS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_5$ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 427; encontrado 427.

Procedimento 2:

[00358] Em um frasco de fundo redondo de 2 litros e 4 tubulações equipado com barra de agitação, termopar, condensador e válvula de 3 vias foram carregados etil 3-[[[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]-3-oxopropanoato (107,9 g, 232,9 mmols), sulfóxido de dimetil (647 mL) e K_3PO_4 (173 g, 813 mmols) para dar uma

pasta. Após o enchimento desgaseificado 4x com nitrogênio de cada vez, a mistura de reação foi agitada a 80°C durante a noite e a 90°C durante uma hora, altura em que a reação estava completa como indicado por HPLC. A reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e lentamente adicionada em porções ao longo de 52 minutos a um cloreto de hidrogênio 1,0 M resfriado em água (1295 mL, 1295 mmols) em um frasco de fundo redondo de 5L e 4 tubulações com agitação aérea, mantendo a temperatura < 15°C. Após a adição, a pasta foi agitada durante 90 minutos no banho de gelo. O sólido foi filtrado, lavado com água (1000 mL) e seco no filtro sob vácuo durante a noite para proporcionar 141,2 g de sólidos castanhos. Os sólidos foram redissolvidos em cloreto de metileno (720 mL) e acetato de etil (500 mL). A solução resultante foi lavada com água (1000 mL x 2) e concentrada em um evaporador rotativo sob vácuo suave (~ 200 mbar) até 314 g. Foi adicionado heptano (3500 mL) gota a gota durante 35 minutos. A pasta foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados, lavados com uma solução de acetato de etil (135 mL) e heptano (180 mL) e secos no funil sob vácuo para proporcionar 88 g (88,5% de rendimento) de sólidos amarelos.

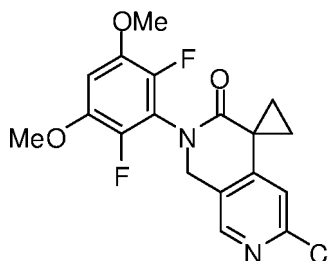
[00359] *6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,2-di-hidro-2,7-naftiridin-3(4H)-ona (7)*



[00360] No frasco de fundo redondo de 5L e 4 tubulações com agitação aérea, termopar, manta de aquecimento, condensador e entrada de nitrogênio foram carregados 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-2,7-naftiridina-4-carboxilato (227,1 g, 532,1 mmols) e 1,4-dioxano (900 mL) seguidos por cloreto de

hidrogênio 12,0 M em água (448 mL, 5380 mmols) e água (1695 mL). A mistura de reação foi agitada a 80°C durante 6 horas e depois deixada resfriar até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação estava completa após agitação durante a noite, como indicado por HPLC. A mistura foi resfriada num banho de gelo a 7,5°C e o pH foi ajustado para 8 com uma solução de hidróxido de sódio 6,0 M em água (941 mL, 5646 mmols) adicionada gota a gota durante 75 minutos através de um funil de adição, mantendo a temperatura < 15°C. Após o ajuste do pH, o banho frio foi removido e foi adicionada água (1695 mL) gota a gota através de funil de adição durante 17 minutos. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3,5 horas. Os sólidos foram filtrados, lavados com água (1695 mL), secos no filtro e depois a 50°C em forno de vácuo durante a noite para proporcionar 180,5 g (85,1% de rendimento) de sólido castanho claro/amarelo. A pureza foi de 99,2%.

[00361] *6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1',2'-di-hidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona (8)*

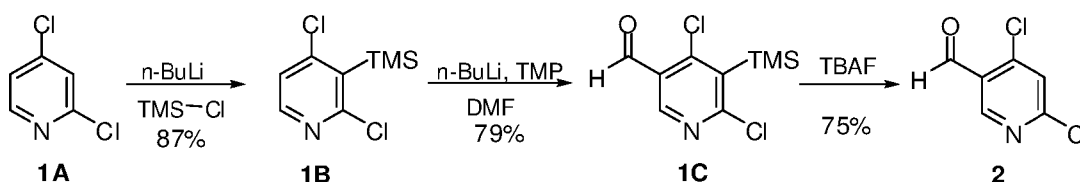


[00362] Em um frasco de fundo redondo de 5L e 3 tubulações equipado com barra de agitação, termopar, funil de adição e entrada de nitrogênio foram carregados 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,4-di-hidro-2,7-naftiridin-3(2H)-ona (189,8 g, 519,0 mmols), N,N-dimetilformamida (570 mL) e carbonato de cézio (377,3 g, 1157 mmols) sob nitrogênio. A mistura foi resfriada num banho de gelo a 12°C. O 1-bromo-2-cloroetano (130,6 g, 892,1 mmols) foi carregado via funil de adição, gota a gota, durante 12 minutos. A temperatura interna subiu para 19,5°C no final da adição. Após a adição, o banho frio foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e a 30°C por

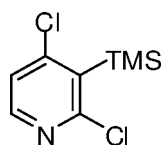
uma hora. Foi adicionado 1-bromo-2-cloroetano adicional (5,0 mL, 60,0 mmols) e a reação foi agitada por mais 5 horas a 30°C e durante a noite à temperatura ambiente. Carbonato de cério adicional (12,0 g, 36,8 mmols) foi carregado e a reação foi agitada a 35°C por duas horas, seguida a 40°C por 4 horas. A reação foi considerada completa por HPLC.

[00363] À mistura de reação foi adicionado heptano (750 mL) seguido de água (2300 mL). A mistura foi agitada durante uma hora. Os sólidos foram filtrados, lavados com água (2300 mL), secos no filtro sob vácuo para proporcionar 207 g (105%) do produto desejado, o qual foi utilizado na próxima reação sem purificação adicional.

[00364] Preparação de 4,6-Dicloronicotinaldeído (2)



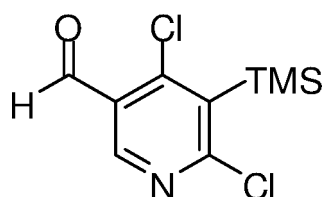
[00365] 2,4-Dicloro-3-(trimetilsilil)piridina (1B)



[00366] Uma solução de 2,4-dicloropiridina (650 g, 4,39 mols, 1 equiv) em THF (2 L) foi adicionada gota a gota durante uma hora, mantendo a temperatura interna abaixo de -65°C, a uma solução de 2,5 M *n*-butil-lítio em hexanos (1,95 L, 4,875 mols, 1,1 equiv) em THF (5,2 L) a -78°C. Após agitação a -78°C durante 30 minutos, foi adicionado trimetilclorossilano (580 g, 680 mL, 5,34 mol, 1,2 equiv) durante um minuto. A temperatura interna aumentou para -50°C. A mistura de reação foi agitada a frio por 10 minutos e extinta com cloreto de amônio aquoso a 20% (4,3 L) e salmoura saturada (1,45 L). O produto foi extraído com MTBE (2 x 6 L). As camadas orgânicas combinadas foram

lavadas com solução salina (2x 0,9 L) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel (4 kg), eluindo com um gradiente de 0 a 20% de acetato de etil em heptanos, para dar o composto desejado (841 g, 87% de rendimento, 97% de pureza) como um óleo escuro. LCMS calculado para $C_8H_{12}Cl_2NSi$ $[M+H]^+$: 220,01; Encontrado: 219,9. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, 5,27 Hz, 1 H), 7,20 (d, 5,27 Hz, 1 H), 0,52 (s, 9 H).

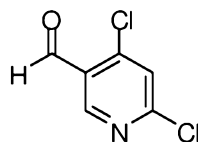
[00367] 4,6-Dicloro-5-(trimetilsilil)nicotinaldeído (1C)



[00368] 2,5 M de *n*-Butil-lítio em hexano (1540 mL, 3,85 mols, 1,4 equiv) foi adicionado por 10 minutos, mantendo a temperatura abaixo de $-10^{\circ}C$, a uma solução de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (568 g, 4,02 mols, 1,46 equiv) em THF (5 L) a $-40^{\circ}C$. A mistura de reação foi deixada aquecer até $0^{\circ}C$ e foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos. A mistura foi resfriada para $-78^{\circ}C$ e uma solução de 2,4-dicloro-3-(trimetilsilil)piridina (604 g, 2,74 mols, 1 equiv) em THF (2,9 L) foi adicionada ao longo de 30 minutos, mantendo a temperatura interna abaixo de $-70^{\circ}C$. A reação foi agitada a $-78^{\circ}C$ por mais 90 minutos. 4-Formilmorfolina (552 g, 4,8 mols, 1,75 equiv) foi adicionado ao longo de 30 minutos, mantendo a temperatura interna abaixo de $-70^{\circ}C$, e a reação foi agitada a $-78^{\circ}C$ por 30 minutos. A reação foi extinta com 1N de HCl e o produto foi extraído com MTBE (2 x 8 L). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada (2 x 4 L) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por sílica-gel (3 kg), eluindo com um gradiente de 0 a 20% de acetato de etila em heptanos, para dar o composto desejado (538 g, 79% de rendimento, 95% de pureza) como um óleo amarelo-claro que solidificou-se parcialmente em pé. LCMS calculado para $C_9H_{12}Cl_2NOSi$

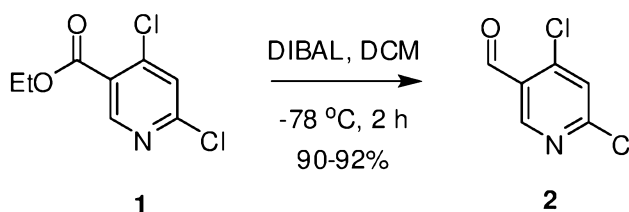
[M+H]⁺: 248.01; Encontrado: 248,1. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,49 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 0,57 (s, 9H).

[00369] 4,6-Dicloronicotinaldeído (2)

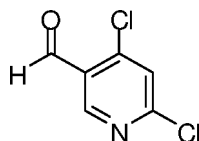


[00370] Uma solução de 4,6-dicloro-5-(trimetilsilil)-nicotinaldeído (1112 g, 4,48 mols, 1 equiv) em THF (8,8 L) e água (4,4 L) foi resfriada em banho de gelo/água a 5°C. Tri-hidrato de fluoreto de tetrabutilamônio (1556 g, 4,92 mols, 1,1 equiv) foi adicionado em porções durante 5 minutos. Utilizou-se THF (2 L) para enxaguar os reagentes no frasco. Foi observado um efeito exotérmico leve (temperatura aumentada para 15°C). O banho de resfriamento foi removido e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, momento em que LCMS indicou que a reação estava completa. Foi adicionada água (11 L) e o produto foi extraído com acetato de etil (3 x 12 L). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio a 10% (10 L) e salmoura saturada (10 L). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado sobre sílica-gel (3 kg), eluindo com um gradiente de 0 a 6% de acetato de etil em heptanos. O produto foi seco sob vácuo a 30°C durante uma hora para dar o composto desejado (596 g, 75% de rendimento, 99% de pureza) como um sólido branco. LCMS calculado para C₆H₆Cl₂NO₂ [M+H₂O+H]⁺: 193,98; Encontrado: 194,1. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

[00371] Síntese alternativa de 4,6-Dicloronicotinaldeído (2)



[00372] 4,6-Dicloronicotinaldeído (2)



[00373] A uma solução agitada de 2,4-dicloro-5-carbetoxipiridina (199,0 g, 904,3 mmols) em cloreto de metileno (2000,0 mL) a -78°C sob N₂ foi adicionada uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio em cloreto de metileno (994,8 mL, 1,0 M, 994,8 mmols), gota a gota, durante 85 min. Após duas horas, LCMS indicou que a reação estava completa. A reação foi extinta com solução aquosa de 2 N de HCl (600 mL), aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 30 min. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (500 mL), secas sobre Na₂SO₄ e concentradas in vacuo para dar o aldeído bruto (161,5 g com 91,7% de pureza), o qual foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional. LC-MS calculado para C₆H₄Cl₂NO m/z [M+H]⁺: 176; encontrado 176.

Exemplo 2

Preparação e Caracterização da Forma I

[00374] Em uma experiência, a Forma I foi preparada de acordo com os procedimentos no Exemplo 1. A Forma I foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido no difratômetro de pó de raios X MiniFlex Rigaku (XRPD). Os procedimentos experimentais gerais para XRPD foram: (1) radiação de raios-X de cobre a 1,054056 Å com filtro K_β; (2) pó de raios-X a 30 KV, 15 mA; e (3) o pó da amostra foi disperso em um suporte de amostra com fundo zero. As condições gerais de medição para XRPD foram: Ângulo Inicial de 3 graus; Ângulo de parada de 45 graus; Amostragem de 0,02 grau; e Velocidade de rastreamento 2 graus/min. O padrão XRPD é mostrado na Figura 1 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 1

2-Teta	Altura	H%
8,1	974	92,5
9,0	235	22,3
11,5	54	5,1
12,3	602	57,2
15,2	94	8,9
16,0	226	21,5
17,2	48	4,6
18,0	202	19,2
18,8	66	6,3
19,5	118	11,2
20,0	130	12,3
20,4	85	8,1
21,1	142	13,5
21,6	49	4,7
22,6	83	7,9
23,3	1053	100
24,2	342	32,5
24,7	446	42,4
25,5	47	4,5
26,5	147	14
27,1	374	35,5
28,1	42	4
28,6	67	6,4
29,3	196	18,6
30,1	45	4,3
31,7	81	7,7
32,2	120	11,4
33,8	51	4,8
35,1	42	4
36,7	115	10,9
37,3	69	6,6
38,8	38	3,6
40,1	41	3,9
41,4	240	22,8
42,2	73	6,9
42,6	179	17
43,3	40	3,8
43,8	42	4

[00375] A Forma I foi caracterizada por DSC. O DSC foi obtido da Calorimetria de Varredura Diferencial TA Instruments, Modelo Q200, com amostrador automático. As condições do instrumento DSC foram as seguintes: 30 - 300°C a 10°C/min; Panela e tampa de amostra de alumínio Tzero; e fluxo de gás nitrogênio a 50 mL/min. O termograma DSC é mostrado na Figura 2. O termograma DSC revelou um evento endotérmico a uma temperatura inicial de 206,9°C com uma temperatura máxima de 207,7°C.

[00376] A Forma I foi caracterizada por TGA. O TGA foi obtido no Analisador Termogravimétrico TA Instrument, Modelo Q500. As condições experimentais gerais para TGA foram: rampa de 20°C a 600°C a 20°C/min; purga de nitrogênio, fluxo de gás a 40 mL/min seguido pelo equilíbrio do fluxo de purga; fluxo de purga da amostra a 60 mL/min; panela de amostra de platina. O termograma TGA é mostrado na Figura 3.

Exemplo 3

Preparação e Caracterização da Forma II

[00377] Em uma experiência, a Forma II foi preparada adicionando cerca de 30 mg da Forma I a cerca de 3 mL de solução saturada ou turva da Forma I preparada em clorofórmio, seguida de agitação a $22 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 3 dias, que foi filtrada. A Forma II também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplos 15 e 19.

[00378] A Forma II foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 4 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 2

2-Teta	Altura	H%
11,4	120	8,2
12,6	237	16,3
14,5	117	8,1
14,7	123	8,4
16,1	134	9,2
17,5	52	3,6
18,3	224	15,4
19,0	41	2,8
20,0	56	3,8
21,2	544	37,3
23,3	86	5,9
24,8	1457	100
26,2	110	7,5
26,7	146	10
27,9	167	11,5
28,3	256	17,6
29,7	157	10,8
31,3	53	3,7
32,1	130	8,9
32,4	198	13,6
33,6	39	2,7
34,9	106	7,3
36,6	71	4,9
39,3	56	3,8
40,0	54	3,7
41,0	51	3,5
44,3	137	9,4

[00379] A Forma II foi caracterizada por DSC. O DSC foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do DSC é mostrado na Figura 5. O termograma DSC revelou um evento endotérmico a uma temperatura inicial de 206,5°C com uma temperatura máxima de 207,8°C.

Exemplo 4

Preparação e Caracterização da Forma III

[00380] Em uma experiência, a Forma III foi preparada como se segue. A cerca de 3 mL de soluções saturadas ou turvas da Forma I preparadas em 1,4-dioxano foram adicionadas cerca de 30 mg da Forma I seguida de agitação a $22 \pm 1^\circ\text{C}$ por 3 dias, que foi filtrada. A Forma III também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplos 15, 19 e 20.

[00381] A Forma III foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 6 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 3

2-Teta	Altura	H%
4,2	335	23,1
7,6	1448	100
8,0	180	12,5
12,5	83	5,8
13,2	946	65,4
15,2	299	20,6
16,0	117	8,1
18,2	45	3,1
19,3	166	11,5
20,7	1158	80
21,2	168	11,6
22,3	77	5,4
22,8	135	9,3
25,6	305	21,1
26,7	166	11,5
27,2	100	6,9
27,4	80	5,5
28,4	51	3,5
29,3	45	3,1
30,7	44	3
33,9	37	2,6
42,4	30	2,1

[00382] A Forma III foi caracterizada por DSC. O DSC foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do DSC é mostrado na Figura 7. O termograma DSC revelou um evento endotérmico a uma temperatura inicial de 205,5°C com uma temperatura máxima de 206,9°C.

Exemplo 5

Preparação e Caracterização da Forma IV.

[00383] Em uma experiência, a Forma IV foi preparada como se segue. A cerca de 3 mL de soluções saturadas ou turvas da Forma I preparadas em tolueno foram adicionadas cerca de 30 mg da Forma I seguida de agitação a $25 \pm 1^\circ\text{C}$ por 3 dias, que foi filtrada. A Forma IV também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplo 15.

[00384] A Forma IV foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 8 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 4

2-Teta	Altura	H%
4,3	251	33,4
11,9	689	91,9
12,9	353	47,1
14,3	270	36
15,1	198	26,5
15,5	109	14,5
16,6	61	8,1
16,8	39	5,3
18,0	322	42,9
19,6	57	7,7
19,7	69	9,2
18,0	55	7,3
21,1	113	15,1
21,4	91	12,2
22,1	48	6,5
22,9	555	74
23,3	750	100
24,5	149	19,9
25,1	160	21,4
26,8	337	44,9
28,6	68	9,1
29,6	100	13,3
32,6	77	10,3
33,6	47	6,3
33,8	42	5,6
36,7	48	6,4
41,0	38	5,1
41,4	34	4,5
42,2	42	5,6
43,6	72	9,5

[00385] A Forma IV foi caracterizada por DSC. O DSC foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do DSC é mostrado na Figura 9. O termograma DSC revelou um evento endotérmico a uma temperatura inicial de 206,7°C com uma temperatura máxima de 208,2°C.

Exemplo 6

Preparação e Caracterização da Forma V.

[00386] Em uma experiência, a Forma V foi preparada de acordo com os procedimentos abaixo. Aproximadamente 3-4 mL de solução saturada da Forma I em clorofórmio foram evaporados ao ar sem agitação a $22 \pm 1^\circ\text{C}$. A Forma V também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplos 16 e 20.

[00387] A Forma V foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 10 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 5

2-Teta	Altura	H%
6,6	121	4
8,2	94	3,1
9,2	128	4,2
11,5	1696	55,9
12,5	84	2,8
13,5	302	10
14,0	79	2,6
15,6	3031	100
17,9	307	10,1
19,0	207	6,8
19,4	336	11,1
20,7	1025	33,8
21,4	282	9,3
23,5	922	30,4
24,1	523	17,3
25,2	219	7,2
26,8	1010	33,3
27,5	149	4,9
28,5	194	6,4
30,8	146	4,8
32,0	172	5,7
33,9	143	4,7
34,5	66	2,2
36,3	47	1,5
38,6	42	1,4
41,1	68	2,2
42,2	90	3
42,7	64	2,1

[00388] A Forma V foi caracterizada por DSC. O DSC foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do DSC é mostrado na Figura 11. O termograma DSC revelou um evento endotérmico a uma temperatura inicial de 206,6°C com uma temperatura máxima de 208,1°C.

[00389] A Forma V foi caracterizada por TGA. O TGA foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do TGA é mostrado na Figura 12.

Exemplo 7

Preparação e Caracterização da Forma VI.

[00390] Em uma experiência, a Forma VI foi preparada de acordo com os procedimentos abaixo. Aproximadamente 3-4 mL de solução saturada da Forma I em 1,4-dioxano foram evaporados ao ar sem agitação a $22 \pm 1^\circ\text{C}$. A Forma VI também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplo 16.

[00391] A Forma VI foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 13 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 6

2-Teta	Altura	H%
4,4	267	25,8
5,2	1034	100
6,9	148	14,3
8,0	51	4,9
8,8	36	3,5
10,1	178	17,2
10,5	90	8,7
12,7	58	5,6
13,2	146	14,1
15,8	206	20
18,4	67	6,5
19,2	73	7
19,6	68	6,6
20,4	76	7,4
21,3	66	6,4
21,9	52	5,1
22,5	33	3,2
23,4	92	8,9
23,6	44	4,3
24,2	50	4,9
24,5	47	4,5
24,7	34	3,3
25,5	75	7,2
26,0	34	3,3
26,7	58	5,6
27,6	53	5,2
28,9	31	3
29,6	50	4,8
31,2	39	3,7
32,1	34	3,3
35,4	30	2,9
42,5	36	3,5

Exemplo 8**Preparação e Caracterização da Forma VII.**

[00392] Em uma experiência, a Forma VII foi preparada de acordo com os procedimentos abaixo. Aproximadamente 3-4 mL de solução saturada da Forma I em THF foram evaporados ao ar sem agitação a $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$. A Forma VII também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplos 16, 17 e 18.

[00393] A Forma VII foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 14 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 7

2-Teta	Altura	H%
3,6	123	14,2
5,1	330	38,2
8,0	865	100
8,9	44	5
10,2	75	8,7
12,3	508	58,7
13,0	174	20,2
13,5	251	29,1
14,8	51	5,9
15,7	66	7,6
16,3	289	33,4
17,5	43	4,9
18,2	99	11,4
20,0	161	18,6
21,3	533	61,6
23,4	74	8,6
24,1	209	24,1
24,7	856	99
25,7	71	8,2
26,5	148	17,2
27,3	121	13,9
28,2	63	7,3
29,7	71	8,2
31,6	69	8
32,2	36	4,1
33,3	36	4,1
37,4	430	49,7
40,0	57	6,5
42,2	38	4,4
43,7	74	8,5

[00394] A Forma VII foi caracterizada por DSC. O DSC foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do DSC é mostrado na Figura 15. O termograma DSC revelou um evento endotérmico a uma temperatura inicial de 201,7°C com uma temperatura máxima de 204,9°C.

[00395] A Forma VII foi caracterizada por TGA. O TGA foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do TGA é mostrado na Figura 16.

Exemplo 9

Preparação e Caracterização da Forma VIII.

[00396] Em uma experiência, a Forma VIII foi preparada de acordo com os procedimentos abaixo. Aproximadamente 3-4 mL de solução saturada da Forma I em 1,4-dioxano foram evaporados ao ar sem agitação a $50 \pm 1^\circ\text{C}$. A Forma VIII também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplo 18.

[00397] A Forma VIII foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 17 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 8

2-Teta	Altura	H%
4,5	188	18,2
8,0	181	17,5
9,0	477	46,1
12,7	202	19,5
13,3	230	22,2
14,3	987	95,5
15,5	198	19,1
16,4	573	55,4
16,9	104	10
18,1	902	87,3
19,6	664	64,2
20,2	281	27,2
20,7	157	15,2
21,7	135	13,1
23,1	191	18,5
24,0	1034	100
24,4	421	40,7
25,4	490	47,4
26,6	476	46,1
27,3	151	14,6
27,9	270	26,1
29,8	40	3,8
30,5	48	4,6
31,2	199	19,3
32,2	86	8,3
32,8	53	5,2
33,4	55	5,3
34,0	135	13
38,6	41	4
39,0	69	6,6
39,6	41	3,9
40,2	44	4,3
41,7	108	10,5

[00398] A Forma VIII foi caracterizada por DSC. O DSC foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do DSC é mostrado na Figura 18. O termograma DSC revelou um evento endotérmico a uma temperatura inicial de 205,6°C com uma temperatura máxima de 207,3°C.

[00399] A Forma VIII foi caracterizada por TGA. O TGA foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do TGA é mostrado na Figura 19.

Exemplo 10

Preparação e Caracterização da Forma IX.

[00400] Em uma experiência, a Forma IX foi preparada de acordo com os procedimentos abaixo. A 1 mL da solução saturada da Forma I preparada em clorofórmio foram adicionados 5,0 mL de hexano para dar a pasta, que foi filtrada. A Forma IX também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplo 17.

[00401] A Forma IX foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 20 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 9

2-Teta	Altura	H%
6,4	1.533	75
8,0	1091	53,4
9,6	284	13,9
11,3	133	6,5
12,3	47	2,3
13,3	2043	100
15,3	479	23,4
16,0	228	11,1
17,9	303	14,8
18,7	181	8,9
19,0	191	9,4
19,7	180	8,8
20,5	251	12,3
21,2	176	8,6
22,4	838	41
23,3	214	10,5
24,2	333	16,3
26,6	177	8,7
27,2	130	6,4
28,2	109	5,3
28,5	73	3,6
29,3	41	2
30,8	50	2,4
31,9	224	11
35,3	43	2,1
41,3	52	2,5
42,3	46	2,3

[00402] A Forma IX foi caracterizada por DSC. O DSC foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do DSC é mostrado na Figura 21. O termograma DSC revelou um evento endotérmico a uma temperatura inicial de 205,5°C com uma temperatura máxima de 207,2°C.

[00403] A Forma IX foi caracterizada por TGA. O TGA foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do TGA é mostrado na Figura 22.

Exemplo 11

Preparação e Caracterização da Forma IXa.

[00404] Em uma experiência, a Forma IXa foi preparada de acordo com os procedimentos abaixo. A 1 mL da solução saturada da Forma I preparada em clorofórmio foram adicionados 7,5 mL de MTBE para dar a pasta, que foi filtrada. A Forma IXa também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplo 17.

[00405] A Forma IXa foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 23 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 10

2-Teta	Altura	H%
6,4	88	8,7
8,1	1.005	100
11,3	600	59,7
12,4	177	17,7
13,2	178	17,7
13,8	77	7,7
15,4	935	93,1
16,0	58	5,8
16,7	56	5,6
17,8	303	30,1
19,0	409	40,7
19,9	43	4,3
20,5	366	36,5
21,3	232	23,1
22,8	358	35,7
23,3	809	80,5
23,9	341	33,9
24,7	202	20,1
25,0	207	20,6
26,6	673	67
27,3	112	11,1
28,3	234	23,2
30,6	188	18,7
32,0	111	11
33,8	102	10,2
36,6	70	7
40,9	75	7,5
41,2	61	6,1
41,9	55	5,5
42,3	101	10

[00406] A Forma IXa foi caracterizada por DSC. O DSC foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do DSC é mostrado na Figura 24. O termograma DSC revelou um evento endotérmico a uma temperatura inicial de 206,7°C com uma temperatura máxima de 208,0°C.

[00407] A Forma IXa foi caracterizada por TGA. O TGA foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do TGA é mostrado na Figura 25.

Exemplo 12

Preparação e Caracterização da Forma X.

[00408] Em uma experiência, a Forma X foi preparada de acordo com os procedimentos abaixo. A 1 mL da solução saturada da Forma I preparada em 1,4-dioxano foram adicionados 5,0 mL de heptano para dar a pasta, que foi filtrada. A Forma X também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplos 17 e 18.

[00409] A Forma X foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 26 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 11

2-Teta	Altura	H%
4,4	5.308	100
6,6	293	5,5
8,2	779	14,7
8,7	164	3,1
9,5	51	1
10,1	56	1,1
12,5	77	1,4
12,9	409	7,7
16,3	158	3
16,5	141	2,6
17,2	58	1,1
18,3	127	2,4
19,8	74	1,4
21,4	494	9,3
22,4	502	9,5
23,3	324	6,1
25,8	767	14,5
29,8	61	1,2
30,8	206	3,9
32,5	54	1
33,0	56	1,1
35,1	81	1,5
38,1	49	0,9
39,0	88	1,7
39,5	60	1,1
42,4	139	2,6
43,6	94	1,8
43,8	76	1,4

Exemplo 13**Preparação e Caracterização da Forma XI**

[00410] Em uma experiência, a Forma XI foi preparada de acordo com os procedimentos abaixo. A 5,0 mL de heptano foram adicionados 1,5 mL de solução saturada da Forma I preparada em diclorometano para dar a pasta, a qual foi filtrada. A Forma XI também foi preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos nos exemplos aqui fornecidos, por exemplo, Exemplo 18.

[00411] A Forma XI foi caracterizada por XRPD. O XRPD foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O padrão XRPD é mostrado na Figura 27 e os dados XRPD são fornecidos na tabela abaixo.

Tabela 12

2-Teta	Altura	H%
4,6	104	1,9
6,5	91	1,6
8,2	5604	100
9,1	58	1
9,8	269	4,8
12,2	83	1,5
13,5	1859	33,2
14,5	45	0,8
15,4	66	1,2
15,6	58	1
16,1	731	13
18,0	362	6,5
18,9	186	3,3
19,7	185	3,3
20,5	134	2,4
21,3	104	1,9
22,7	1590	28,4
23,6	507	9
24,3	330	5,9
24,7	171	3
25,6	47	0,8
26,2	84	1,5
27,3	344	6,1
28,1	150	2,7
28,8	113	2
30,2	44	0,8
31,4	76	1,3
32,5	572	10,2
34,0	112	2
35,2	58	1
36,4	61	1,1
38,1	37	0,7
41,4	52	0,9
42,4	311	5,5

[00412] A Forma XI foi caracterizada por DSC. O DSC foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do DSC é mostrado na Figura 28. O termograma DSC revelou um evento endotérmico a uma temperatura inicial de 206,5°C com uma temperatura máxima de 207,6°C.

[00413] A Forma XI foi caracterizada por TGA. O TGA foi obtido usando condições semelhantes às da Forma I. O termograma do TGA é mostrado na Figura 29.

Exemplo 14

Medição de Solubilidade

[00414] A solubilidade do Composto 1 Forma I foi medida de acordo com o Procedimento 1 quanto à solubilidade em $23 \pm 1^\circ\text{C}$ (Tabela 13) e Procedimento 2 para $50 \pm 1^\circ\text{C}$ (Tabela 14) e os resultados estão resumidos na Tabela 15.

[00415] O Composto 1 Forma I é completamente solúvel (> 50 mg/mL) em DMSO, DMF, DCM/MeOH (1:1) e THF/água (4:1) a 23°C e 50°C , e em acetona/água (4:1) e clorofórmio a 50°C . É insolúvel (< 1 mg/mL) em heptano, hexano, tolueno, MTBE, acetato de isobutila, IPAc, água e água de acetona (1:4) a 23°C e 50°C , e em MIBK, EtOAc, IPA e água de acetona (1:2) a 23°C . É ligeiramente solúvel (1-50 mg/mL) em MeCN, 1,4-dioxano, MeOH, 2-metoxietanol, THF, acetona, *n*-BuOH, EtOH, formato de etila, 1-propanol, MEK, água acetona (2:1) e água acetona (1:1) a 23°C e 50°C , e em clorofórmio e diclorometano a 23°C , e em MIBK, EtOAc, IPA e água de acetona (1:2) a 50°C .

Tabela 13. Procedimento 1 para medição da solubilidade do Composto 1 Forma I em vários solventes a $23 \pm 1^\circ\text{C}$

Op#	Operação
1	Adicionados 2 mL de solventes listados na Tabela 15 aos frascos individuais
2	Adicionado Composto 1 Forma I à solução turva a $23 \pm 1^\circ\text{C}$
3	Adicionados outros cerca de 20 mg de Composto 1 Forma I
4	Agitada a mistura a $23 \pm 1^\circ\text{C}$ no fim de semana, o que é controlado pelo controlador de temperatura IKA® ETS-D5 e pelo controle básico de segurança IKA® RCT
5	Filtrado o sobrenadante usando filtro de seringa (PTFE, 0,22 μm , 13 mm, Agela Technologies Inc.)
6	Pipetada a solução saturada em frascos de HPLC.
7	Diluída a solução saturada em frascos de HPLC com acetonitrila.
8	Análise de HPLC
9	Solubilidade calculada conforme indicado na Tabela 15

Tabela 14. Procedimento 2 para medição da solubilidade do Composto 1 Forma I em vários solventes a $50 \pm 1^\circ\text{C}$

Op#	Operação
1	Adicionados 2 mL de solventes listados na Tabela 15 aos frascos individuais
2	Adicionado o Composto 1 Forma I à solução turva a 50°C
3	Adicionados outros cerca de 30-40 mg de Composto 1 Forma I
4	Agitada a mistura a $50 \pm 1^\circ\text{C}$ por 24 h, o que é controlado pelo controlador de temperatura IKA® ETS-D5 e pelo controle básico de segurança IKA® RCT
5	Filtrado rapidamente o sobrenadante usando filtro de seringa aquecido a $50 \pm 1^\circ\text{C}$ (PTFE, 0,22 μm , 13 mm, Agela Technologies Inc.)
6	Pipetada a solução saturada em frascos de HPLC
7	Diluída a solução saturada em frascos de HPLC com acetonitrila.
8	Análise de HPLC e solubilidade calculada conforme indicado na Tabela 15

Tabela 15. Solubilidade do Composto 1 Forma I em vários solventes

Solvente	Solubilidade a 23 ± 1°C (mg/ml)	Solubilidade a 50 ± 1°C (mg/mL)
MeCN	4,59	11,57
Clorofórmio ¹	26,66	>50
Diclorometano	12,45	N/A
DMF	>50	>50
1,4-Dioxano ²	3,02	37,78
Metanol	5,35	17,86
2-Metoxietanol	20,20	36,63
MIBK	0,91	2,95
Tolueno ³	0,15	0,17
Hexano	0,00	0,06
THF	3,77	11,31
Acetona	5,10	15,52
<i>n</i> -BuOH	1,18	6,20
MTBE	0,00	0,00
DMSO	>50	>50
EtOH	2,01	8,56
EtOAc	0,89	2,71
Etil formato	2,20	6,58
Heptano	0,00	0,00
Acetato de isobutila	0,28	0,75
IPAc	0,44	0,98
1-Propanol	1,72	2,89
IPA	0,90	2,22
Água	0,01	0,01
MEK	3,58	3,73
DCM/MeOH (1:1)	>50	>50
THF/água (4:1)	>50	>50
Acetona/água (4:1)	19,41	>50
Acetona/água (2:1)	12,47	46,97
Acetona/água (1:1)	3,97	12,63
Acetona/água (1:2)	0,86	3,53
Acetona/água (1:4)	0,17	0,57

Nota: 1. Solubilidade da Forma II em clorofórmio; 2. Solubilidade da Forma III em 1,4-dioxano; 3. Solubilidade da Forma IV em Tolueno.

Exemplo 15**Equilíbrio de fase a $23 \pm 1^\circ\text{C}$ e $50 \pm 1^\circ\text{C}$**

[00416] Os estudos de equilíbrio de fases foram projetados para fornecer informações sobre uma forma predominante de cristal para identificação de fases. Com base na sua solubilidade em vários sistemas de solventes no Exemplo 14, o Composto 1 foi equilibrado em um grupo representativo de solventes a $23 \pm 1^\circ\text{C}$ (Tabela 16) e $50 \pm 1^\circ\text{C}$ (Tabela 17). Aos solventes listados na Tabela 16 ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) e na Tabela 17 ($50 \pm 1^\circ\text{C}$) foi adicionado o Composto 1 Forma I até que uma solução turva fosse obtida, em seguida foram adicionados cerca de 20-40 mg do Composto 1 Forma I à solução turva. A mistura foi agitada a $23 \pm 1^\circ\text{C}$ no fim de semana e $50 \pm 1^\circ\text{C}$ por 2 dias. O sólido foi filtrado e analisado por XRPD para dar os resultados na Tabela 16 e Tabela 17.

[00417] Três novas formas polimórficas foram encontradas por XRPD no equilíbrio de fase a $23 \pm 1^\circ\text{C}$, incluindo a Forma II (clorofórmio), Forma III (1,4-dioxano) e Forma IV (tolueno). A Forma III (1,4-dioxano) também foi identificada no equilíbrio de fases a $50 \pm 1^\circ\text{C}$.

Tabela 16: Forma cristalina para equilíbrio de fase a $23 \pm 1^\circ\text{C}$

Nº	Solvente	Forma do Estado Sólido
1	Acetonitrila	I
2	Clorofórmio	II
3	DCM	I
4	1,4-Dioxano	III
5	Metanol	I
6	2-metoxietanol	I
7	MIBK	I
8	Tolueno	IV
9	Hexano	I
10	THF	I
11	Acetona	I
12	<i>n</i> -BuOH	I
13	MTBE	I
14	EtOH	I
15	EtOAc	I
16	Etil formato	I
17	Heptano	I
18	Acetato de isobutil	I
19	IPAc	I
20	1-Propanol	I
21	IPA	I
22	Água	I
23	MEK	I
24	Acetona/água (4:1)	I
25	Acetona/água (2:1)	I
26	Acetona/água (1:1)	I
27	Acetona/água (1:2)	I
28	Acetona/água (1:4)	I

Tabela 17: Forma cristalina para equilíbrio de fase a $50 \pm 1^\circ\text{C}$

Nº	Solvente	Forma do Estado Sólido
1	Acetonitrila	I
2	Clorofórmio	I
3	1,4-Dioxano	III
4	Metanol	I
5	2-metoxietanol	I
6	MIBK	I
7	Tolueno	I
8	Hexano	I
9	THF	I
10	Acetona	I
11	<i>n</i> -BuOH	I
12	MTBE	I
13	EtOH	I
14	EtOAc	I
15	formiato de etila	I
16	Heptano	I
17	Acetato de isobutila	I
18	IPAc	I
19	1-Propanol	I
20	IPA	I
21	Água	I
22	MEK	I
23	DCM/MeOH (1:1)	I
24	Acetona/água (4:1)	I
25	Acetona/água (2:1)	I
26	Acetona/água (1:1)	I
27	Acetona/água (1:2)	I
28	Acetona/água (1:4)	I

Exemplo 16**Evaporação a $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ e $50 \pm 1^{\circ}\text{C}$**

[00418] Estudos de evaporação foram realizados para identificar a forma predominante de cristal durante a precipitação não controlada. Experimentos que não resultaram em sólidos particulados (por exemplo, filmes finos e óleos claros) não foram mais estudados. O XRPD foi utilizado para estudar a morfologia no estado sólido das formas cristalinas das amostras de evaporação a $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ e $50 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Os resultados são apresentados na Tabela 18 ($23 \pm 1^{\circ}\text{C}$) e na Tabela 19 ($50 \pm 1^{\circ}\text{C}$).

[00419] A evaporação a $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (Tabela 18) resultou em nova Forma polimórfica V (clorofórmio), Forma VI (1,4-dioxano) e Forma VII (THF). A evaporação a $50 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (Tabela 19) resultou em nova Forma polimórfica VIII (1,4-dioxano).

Tabela 18: Identificação da forma cristalina por evaporação a $23 \pm 1^\circ\text{C}$

Nº	Solvente	Forma do Estado Sólido
1	Acetonitrila	I
2	Clorofórmio	V
3	DCM	I
4	DMF	I
5	1,4-Dioxano	VI
6	Metanol	I
7	2-metoxietanol	
8	MIBK	N/A
9	THF	VII
10	Acetona	I
11	<i>n</i> -BuOH	N/A
12	DMSO	I
13	EtOH	I
14	EtOAc	N/A
15	formiato de etila	I
16	Acetato de isobutila	N/A
17	IPAc	I
18	1-Propanol	I
19	IPA	I
20	MEK	I
21	DCM/MeOH (1:1)	I
22	THF/água (4:1)	I
23	Acetona/água (4:1)	I
24	Acetona/água (2:1)	I

Tabela 19: Identificação da forma cristalina por evaporação a $50 \pm 1^\circ\text{C}$

Nº	Solvente	Forma do Estado Sólido
1	Acetonitrila	I
2	Clorofórmio	I
3	DCM	I
4	DMF	I
5	1,4-Dioxano	VIII
6	Metanol	I
7	2-metoxietanol	I
8	MIBK	N/A
9	THF	I
10	Acetona	I
11	<i>n</i> -BuOH	I
12	EtOH	I
13	EtOAc	I
14	formiato de etila	I
15	Acetato de isobutila	I
16	IPAc	N/A
17	1-Propanol	I
18	IPA	I
19	MEK	I
20	DCM/MeOH (1:1)	I
21	THF/água (4:1)	I
22	Acetona/água (4:1)	I
23	Acetona/água (2:1)	I
24	Acetona/água (1:1)	I
25	Acetona/água (1:2)	I
26	Acetona/água (1:4)	I

Exemplo 17**Adição de antissolvente**

[00420] As soluções saturadas do Composto 1 foram preparadas adicionando o composto (Composto 1 Forma I) aos solventes, respectivamente. Foi adicionado um antissolvente para induzir a precipitação. MTBE, tolueno, água, heptano e hexano foram selecionados como antissolventes. As experiências que não produziram nenhum sólido particulado na adição de antissolvente não foram mais estudadas. Os resultados são apresentados na Tabela 20. A adição de antissolvente resultou na Forma IX (clorofórmio-hexano), Forma IXa (clorofórmio-MTBE), Forma X (1,4-dioxano-heptano e 1,4-dioxano-hexano) e Forma VII (THF-hexano).

Tabela 20. Adição de antissolvente do Composto 1 Forma I em vários solventes

Nº	Solvente (mL)	Antissolvente (mL)	Forma
1	Clorofórmio (1,0)	Heptano (5,0)	I
2	Clorofórmio (1,0)	Hexano (5,0)	IX
3	Clorofórmio (1,0)	MTBE (7,5)	IXa
4	Clorofórmio (1,0)	Tolueno (5,0)	N/A
5	Dicloro-metano (2,0)	Heptano (5,0)	I
6	Dicloro-metano (2,0)	Hexano (5,0)	I
7	Dicloro-metano (2,0)	MTBE (5,0)	I
8	Dicloro-metano (2,0)	Tolueno (5,0)	N/A
9	1,4-Dioxano (1,0)*	Heptano (5,0)	X
10	1,4-Dioxano (1,0)*	Hexano (5,0)	X
11	1,4-Dioxano	MTBE	N/A
12	1,4-Dioxano	Tolueno	N/A
13	Metanol (1,0)	MTBE (5,0)	N/A
14	Metanol (1,0)	Tolueno (5,0)	N/A
15	2-Metóxi-etanol (1,0)	MTBE (5,0)	N/A
16	THF (5,0)	Heptano (2,0)	I
17	THF (5,0)	Hexano (2,0)	VII
18	THF (5,0)	MTBE (1,5)	N/A
19	Acetona (5,0)	Heptano (2,5)	I
20	Acetona (5,0)	Hexano (2,5)	I
21	Acetona (5,0)	MTBE (2,5)	N/A
22	Acetona (5,0)	Tolueno (2,5)	N/A
23	DCM/MeOH (1:1, 1,5 mL)	Heptano (5,0)	I
24	DCM/MeOH (1:1, 1,5 mL)	Hexano (5,0)	I
25	DCM/MeOH (1:1, 1,5 mL)	MTBE (5,0)	I
26	DCM/MeOH (1:1, 1,5 mL)	Tolueno (5,0)	N/A
27	THF/água (4:1, 1,0 mL)	MTBE (5,0)	I
28	THF/água (4:1, 1,0 mL)	Tolueno (5,0)	I

*A solução saturada foi preparada a 30°C

Exemplo 18**Adição Reversa**

[00421] As soluções saturadas do Composto 1 Forma I foram preparadas em solventes listados na Tabela 21 e adicionadas a um volume maior de um antissolvente miscível. As experiências que não produziram nenhum sólido particulado após adição ao antissolvente não foram mais estudadas. A adição reversa resultou na Forma XI (diclorometano-heptano), Forma X (1,4-dioxano-heptano e 1,4-dioxano-hexano) e Forma VII (THF-hexano).

Tabela 21. Adição reversa de INCB062079 em vários solventes

Nº	Solvente (mL)	Antissolvente (mL)	Forma
1	Acetonitrila (1,0)	MTBE (5,0)	N/A
2	Clorofórmio (1,0)	Heptano (5,0)	I
3	Clorofórmio (1,0)	Hexano (5,0)	I
4	Clorofórmio (1,0)	MTBE (7,5)	I
5	Clorofórmio (1,0)	Tolueno (5,0)	N/A
6	Diclorometano (1,5)	Heptano (5,0)	XI
7	Diclorometano (1,5)	Hexano (5,0)	XI (principal)+I
8	Diclorometano (2,0)	MTBE (5,0)	I
9	Diclorometano (1,5)	Tolueno (5,0)	N/A
10	1,4-Dioxano [*] (2,0)	Heptano (5,0)	X
11	1,4-Dioxano [*] (2,0)	Hexano (5,0)	X
12	1,4-Dioxano [*] (2,0)	MTBE (5,0)	N/A
13	Metanol (1,5)	MTBE (6,0)	N/A
14	THF (2,0)	Heptano (5,0)	I
15	THF (2,0)	Hexano (5,0)	VII
16	THF (1,5)	MTBE (5,0)	N/A
17	Acetona (2,0)	Heptano (5,0)	I
18	Acetona (2,5)	Hexano (5,0)	I
19	Acetona (2,5)	MTBE (5,0)	N/A
20	Acetona (2,5)	Tolueno (5,0)	N/A
21	DCM/MeOH (1:1, 1,5)	Heptano (5,0)	I
22	DCM/MeOH (1:1, 1,5)	Hexano (5,0)	I
23	DCM/MeOH (1:1, 1,5)	MTBE (5,0)	I
24	DCM/MeOH (1:1, 1,5)	Tolueno (5,0)	N/A
25	THF/água (4:1, 1,0)	Heptano (5,0)	I
26	THF/água (4:1, 1,0)	Hexano (5,0)	I
27	THF/água (4:1, 1,0)	MTBE (5,0)	I
28	THF/água (4:1, 1,0)	Tolueno (5,0)	I
29	THF/água (4:1, 1,0)	Água (5,0)	I

Exemplo 19**Resfriamento por extinção da solução saturada**

[00422] As soluções saturadas do Composto Forma I preparadas a cerca de 35 °C foram extintas e resfriadas para induzir a precipitação de formas de energia mais alta. Os solventes representativos foram escolhidos com base nos dados de solubilidade medidos a 23°C e 50°C. Os solventes estudados e a forma cristalina da amostra em cada um dos solventes foram mostrados na Tabela 22. O resfriamento por extinção resultou na Forma II (clorofórmio) e Forma III (1,4-dioxano).

Tabela 22. Identificação da forma cristalina para o Composto 1 Forma I a partir de resfriamento por extinção

Nº	Solvente	Forma
1	MeCN (resfriado a -15°C)	I
2	Clorofórmio (resfriado a -5°C)	II
3	1,4-Dioxano (resfriado a 13°C)	III
4	Metanol (resfriado a -15°C)	I
5	2-metoxietanol (resfriado a -15°C)	I
6	THF	
7	Acetona (resfriado a -15°C)	I
8	<i>n</i> -BuOH (resfriado a -15°C)	
9	Acetona/água (4:1)(resfriado a 5°C)	I
10	Acetona/água (2:1) (resfriado a 5°C)	I
12	Acetona/água (1:1) (resfriado a 5°C)	I

Exemplo 20**Cristalização de solução saturada com ciclos de aquecimento e resfriamento**

[00423] As soluções saturadas do Composto 1 Forma I foram

preparadas a 50°C e resfriadas lentamente em um banho usando um banho de circulação programado. À solução límpida foram adicionados cerca de 10 mg do Composto 1 Forma I para dar pasta. A pasta formada foi então aquecida a 50°C durante duas horas e depois resfriada a 5°C durante duas horas. Este processo foi repetido por 3 dias e o sólido foi filtrado para análise posterior. Os resultados são apresentados na Tabela 23. Os ciclos de aquecimento e resfriamento resultaram na Forma V (clorofórmio) e na Forma III (1,4-dioxano).

Tabela 23: Cristalização da solução saturada do Composto 1 com reciclos de aquecimento e resfriamento

Nº	Solvente	Forma
1	MeCN	I
2	Clorofórmio	V
3	1,4-Dioxano	III
4	Metanol	I
5	2-metoxietanol	I
6	THF	I
7	Acetona	I
8	Acetona/água (4:1)	I
9	Acetona/água (2:1)	I
10	Acetona/água (1:1)	I
11	Acetona/água (1:2)	I
12	Acetona/água (1:4)	I

Exemplo 21

Estudos da relação de estabilidade das Formas do Composto 1

[00424] Para avaliar a transformação das formas sólidas do

Composto 1, foram realizadas experiências competitivas de pasta em solventes de cristalização de produção a 23-25°C com uma mistura de doze (12) polimorfos (Forma I a Forma XI) de acordo com os procedimentos na Tabela 25 (acetona/água 2:1) e Tabela 26 (acetona/água 1:1). A mistura de formas (Forma I a Forma XI) foi convertida na Forma I após agitação durante 3,5 horas, como mostrado por XRPD (dados não mostrados). Estes resultados indicam que a Forma I é a forma polimórfica mais estável em acetona/água (2:1) e acetona/água (1:1).

Tabela 24. Amostras misturadas em diferentes solventes (pastas competitivas) 23-25°C

Nº	Solvente	Forma de estado sólido (após agitação 3,5 h)	Forma de estado sólido (após agitação 24 h)
1	Acetona/água (2:1)	Forma I	Forma I
2	Acetona/água (1:1)	Forma I	Forma I

Tabela 25. Procedimento para experimento competitivo em acetona/água (2:1) a 23-25°C

OP#	Operação
1	Adicionada solução saturada da Forma I (1,5 mL) em acetona/água (2:1)
2	Adicionados 3 mg da Forma I e agitados para dar uma solução turva
3	Adicionada a mistura de 3 mg de cada uma das Formas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, IXa, X e XI
4	Agitados por 3,5 h a 23-25°C: XRPD mostra Forma I
5	Agitados por 26 h a 25,5-28,8°C: XRPD mostra Forma I

Tabela 26. Procedimento para experimento competitivo em Acetona/água (1:1) a 23-25°C

OP#	Operação
1	Adicionada solução saturada do Composto 1 Forma I (1,5 mL) em acetona/água (1:1)
2	Adicionados 3 mg da Forma I e agitados para dar uma solução turva,
3	Adicionada a mistura de 3 mg de cada uma das Formas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, IXa, X e XI
4	Agitados por 3,5 h a 23-25°C: XRPD mostra Forma I
5	Agitados por 26 h a 25,5-28,8°C: XRPD mostra Forma I

Exemplo A

Ensaio enzimático de FGFR

[00425] A potência inibidora dos compostos exemplificados é medida em um ensaio enzimático que mede a fosforilação de peptídeos usando medições FRET para detectar a formação do produto. Os inibidores são diluídos em série em DMSO e um volume de 0,5 µL é transferido para os poços de uma placa de 384 poços. Para FGFR3, um volume de 10 µL de enzima FGFR3 (Millipore) diluído em tampão de ensaio (50 mM HEPES, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 0,01% de Tween-20, 5 mM de DTT, pH 7,5) é adicionado à placa e pré-incubado por um tempo entre 5 a 10 minutos e até 4 horas. Controles apropriados (enzima em branco e enzima sem inibidor) estão incluídos na placa. O ensaio é iniciado pela adição de uma solução de 10 µL contendo substrato peptídico EQEDEPEGDYFEWLE biotilado (SEQ ID N^o: 1) e ATP (concentrações finais de 500 nM e 140 µM respectivamente) em tampão de ensaio aos poços. A placa foi incubada a 25°C durante uma hora. As reações terminam com a adição de 10 µL/poço de solução de extinção (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, BSA 0,5 mg/mL, pH 7,8; EDTA 30 mM com Reagentes Perkin Elmer Lance a 3,75 nM de anticorpo Eu PY20 e APC-Estreptavidina 180 nM). Deixa-se equilibrar a placa por ~ uma hora antes de rastrear os poços em um leitor de placas PheraStar (BMG Labtech).

[00426] FGFR1, FGFR2 e FGFR4 são medidos em condições equivalentes com as seguintes alterações nas concentrações de enzima e ATP: FGFR1, 0,02 nM e 210 uM, respectivamente, FGFR2, 0,01 nM e 100 uM, respectivamente, e FGFR4, 0,04 nM e 600 uM, respectivamente. As enzimas podem ser adquiridas na Millipore ou Invitrogen.

[00427] O GraphPad prism3 é usado para analisar os dados. Os valores de IC_{50} são obtidos ajustando os dados à equação para uma resposta à dose sigmoidal com uma inclinação variável. $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ em que X é o logaritmo de concentração e Y é a resposta. Os compostos com um IC_{50} de 1 μ M ou menos são considerados ativos.

Exemplo B

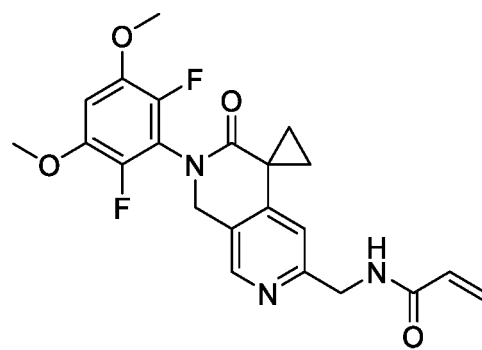
Ensaio FGFR4 Celular e In Vivo

[00428] A atividade inibidora de FGFR4 dos compostos de exemplo em células, tecidos e/ou animais pode ser demonstrada de acordo com um ou mais ensaios ou modelos descritos na técnica, como, por exemplo, em French et al. "Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models", PLoS ONE, May 2012, Vol. 7, Issue 5, e36713, que é incorporada aqui por referência na sua totalidade.

[00429] Várias modificações da invenção, além daquelas mostradas no presente documento, serão evidentes aos versados na técnica a partir da descrição anteriormente mencionada. Tais modificações pretendem ser abrangidas pelo escopo das reivindicações anexas. Cada referência, incluindo todas as patentes, pedidos de patente e publicações, citada no presente pedido está aqui incorporada, a título de referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma sólida do Composto 1, caracterizada pelo fato de que apresenta a fórmula:



(Composto 1), ou um sal do

mesmo.

2. Forma sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é cristalina.

3. Forma sólida, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que tem a Forma I.

4. Forma sólida, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que tem um ou mais picos de XRPD característicos selecionados de cerca de 8,1, cerca de 9,0 e cerca de 12,3 graus 2-teta.

5. Forma sólida, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que tem pelo menos um pico de XRPD característico selecionado de cerca de 8,1, cerca de 9,0, cerca de 12,3, cerca de 16,0, cerca de 18,0 e cerca de 23,3 graus 2-teta.

6. Forma sólida, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que tem pelo menos dois picos de XRPD característico selecionados de cerca de 8,1, cerca de 9,0, cerca de 11,5, cerca de 12,3, cerca de 15,1, cerca de 16,0, cerca de 18,0, cerca de 19,6, cerca de 20,0, cerca de 20,4, cerca de 21,0, cerca de 23,3, cerca de 24,2, cerca de 24,7 e cerca de 27,1 graus 2-teta.

7. Forma sólida, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que tem pelo menos três picos de XRPD

característico selecionados de cerca de 8,1, cerca de 9,0, cerca de 11,5, cerca de 12,3, cerca de 15,1, cerca de 16,0, cerca de 18,0, cerca de 19,6, cerca de 20,0, cerca de 20,4, cerca de 21,0, cerca de 23,3, cerca de 24,2, cerca de 24,7 e cerca de 27,1 graus 2-teta.

8. Forma sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 7, caracterizada pelo fato de que tem um padrão XRPD com picos característicos conforme substancialmente mostrado na Figura 1.

9. Forma sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 8, caracterizada pelo fato de que exibe um termograma DSC tendo um pico de endoterma a uma temperatura de cerca de 208°C.

10. Forma sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 8, caracterizada pelo fato de que tem um termograma DSC substancialmente como representado na Figura 2.

11. Forma sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 10, caracterizada pelo fato de que tem um termograma TGA substancialmente como representado na Figura 3.

12. Forma sólida, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que tem a Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, Forma IX, Forma IXa, Forma X ou Forma XI.

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma forma sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e um ou mais veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

14. Método para inibir uma enzima FGFR4, caracterizado pelo fato de que compreende contatar a referida enzima com uma forma sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou uma composição como definida na reivindicação 13.

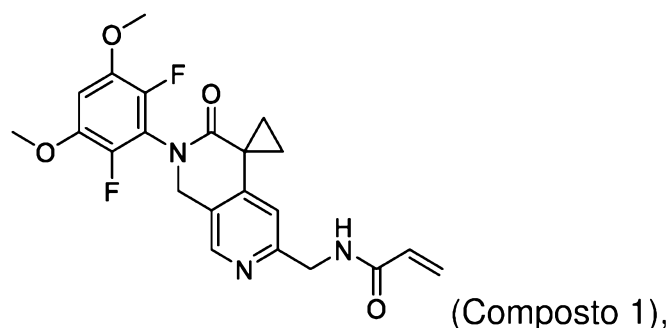
15. Método para tratar câncer em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou uma composição como definida na reivindicação 13.

16. Método para tratar câncer em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou uma composição como definida na reivindicação 13, em combinação com outra terapia ou outro agente terapêutico.

17. Método, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que o referido câncer é selecionado de câncer hepatocelular, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer cervical, câncer colorretal, câncer endometrial, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, câncer renal, câncer de fígado, câncer de pulmão, câncer ovariano, câncer de próstata, câncer esofágico, câncer de vesícula biliar, câncer pancreático, câncer de tireoide, câncer de pele, leucemia, mieloma múltiplo, linfoma linfocítico crônico, leucemia de célula T adulta, linfoma de célula B, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin ou não Hodgkin, Macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, glioblastoma, melanoma e rabdossarcoma.

18. Método, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que o referido câncer é selecionado de câncer hepatocelular, câncer de mama, câncer de bexiga, câncer colorretal, melanoma, mesotelioma, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer pancreático, câncer testicular, câncer de tireoide, carcinoma de células escamosas, glioblastoma, neuroblastoma, câncer uterino, e rabdossarcoma.

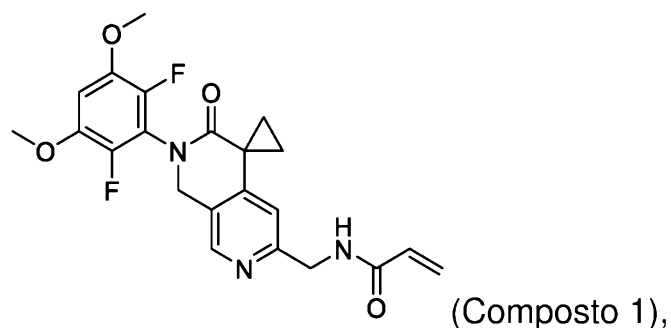
19. Processo caracterizado pelo fato de que é para preparar Forma I do Composto 1:



compreendendo dissolver o Composto 1 em um solvente para formar uma solução; e isolar a Forma I da solução.

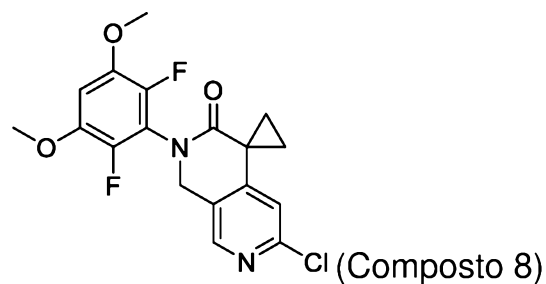
20. Processo, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o solvente compreende acetona, água ou uma mistura dos mesmos.

21. Processo caracterizado pelo fato de que é para preparar Composto 1:

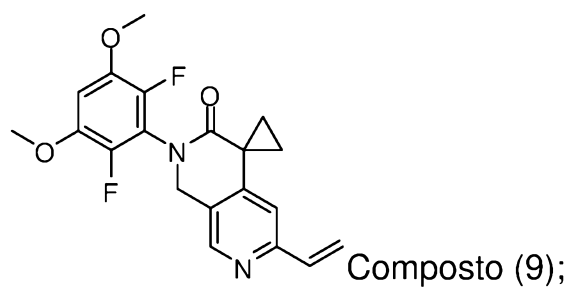


ou um sal do mesmo, compreendendo:

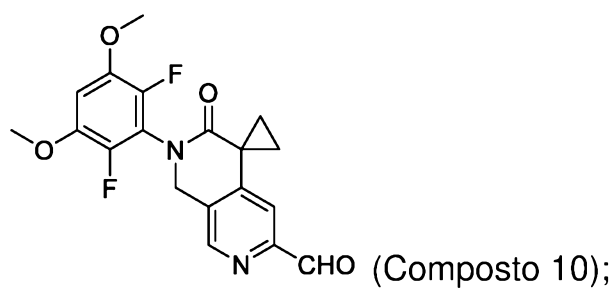
converter o composto 8:



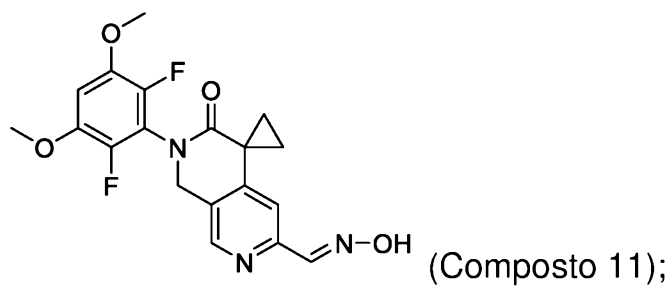
para o Composto 9:



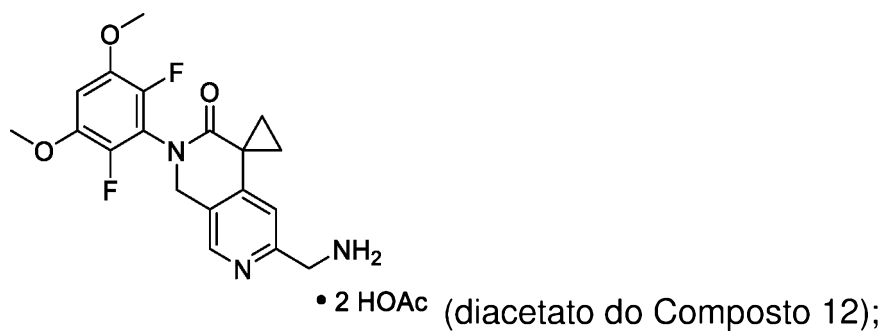
converter o Composto 9 para o Composto 10:



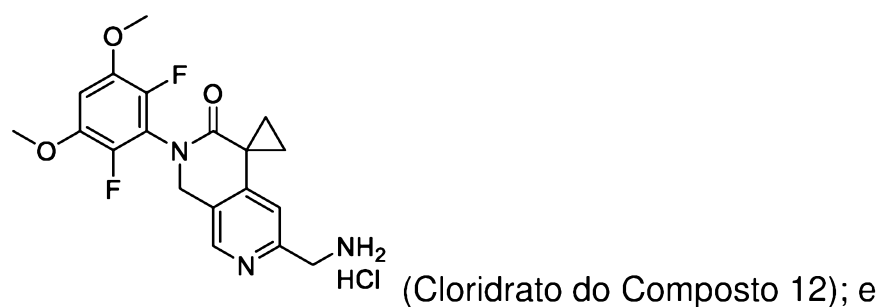
converter o Composto 10 para o Composto 11:



converter do Composto 11 para diacetato do Composto 12:

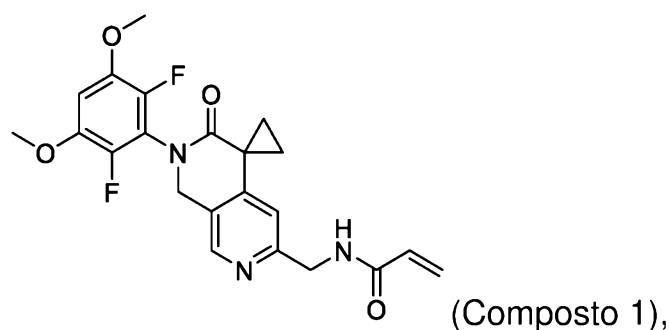


converter diacetato do Composto 12 em cloridrato do Composto 12:



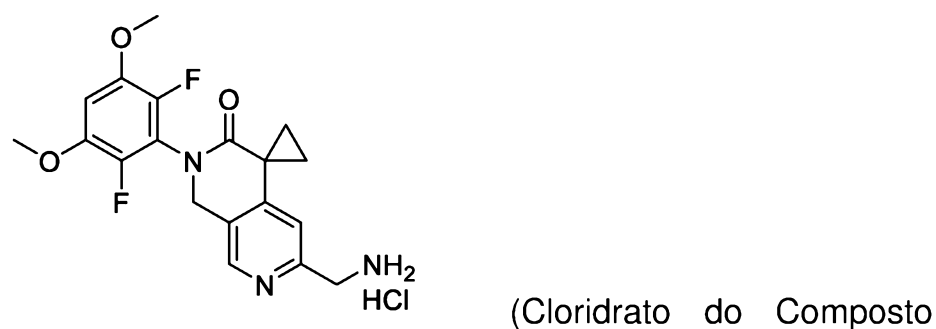
converter cloridrato do Composto 12 para o Composto 1.

22. Processo caracterizado pelo fato de que é para preparar Composto 1:



ou um sal do mesmo, compreendendo converter Composto 12 ou um sal do mesmo no Composto 1.

23. Processo, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o sal do Composto 12 é cloridrato do Composto 12:



12).

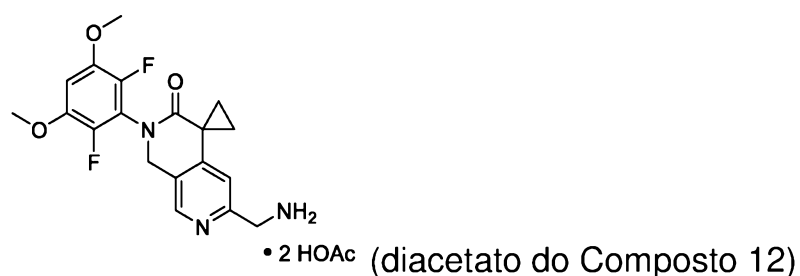
24. Processo, de acordo com a reivindicação 21 ou 23, caracterizado pelo fato de que a conversão do cloridrato do Composto 12 no Composto 1 compreende reagir cloridrato do Composto 12 com cloreto de acrilóila na presença de B1 e S1, em que B1 é uma base e S1 é um solvente.

25. Processo, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que B1 é uma base de hidróxido de metal alcalino.

26. Processo, de acordo com a reivindicação 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que S1 compreende um solvente halogenado.

27. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 e 23 a 26, caracterizado pelo fato de que a conversão do cloridrato do Composto 12 no Composto 1 é realizada a uma temperatura de cerca de 30°C ou mais baixa.

28. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 e 23 a 27, caracterizado pelo fato de que o cloridrato do Composto 12 é preparado por um processo compreendendo converter diacetato do Composto 12:



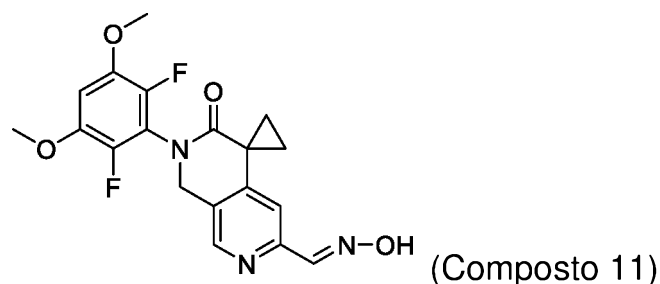
para cloridrato do Composto 12.

29. Processo, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a conversão de diacetato do Composto 12 em cloridrato do Composto 12 compreende reagir diacetato do Composto 12 com B2 e ácido clorídrico na presença de S2, em que B2 é uma base de hidróxido e S2 é um solvente.

30. Processo, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que B2 é uma base de hidróxido de metal alcalino.

31. Processo, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizado pelo fato de que S2 compreende um solvente halogenado, solvente prótico ou uma mistura dos mesmos.

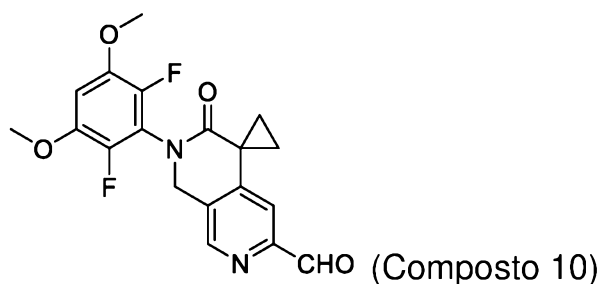
32. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 e 28 a 31, caracterizado pelo fato de que o diacetato do Composto 12 é preparado por um processo que compreende converter Composto 11:



para diacetato do Composto 12.

33. Processo, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a conversão de Composto 11 para diacetato do Composto 12 compreende reagir o Composto 11 com ácido acético e zinco.

34. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21, 32 e 33, caracterizado pelo fato de que o Composto 11 é preparado por um processo que compreende converter Composto 10:

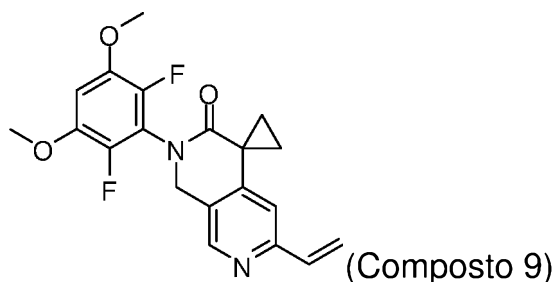


para Composto 11.

35. Processo, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que a conversão do Composto 10 para o Composto 11 compreende reagir o Composto 10 com cloridrato de hidroxilamina na presença de S3, em que S3 é um solvente.

36. Processo, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que S3 compreende um solvente prótico, um solvente básico ou uma mistura dos mesmos.

37. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 e 34 a 36, caracterizado pelo fato de que o Composto 10 é preparado por um processo que compreende converter Composto 9:



para Composto 10.

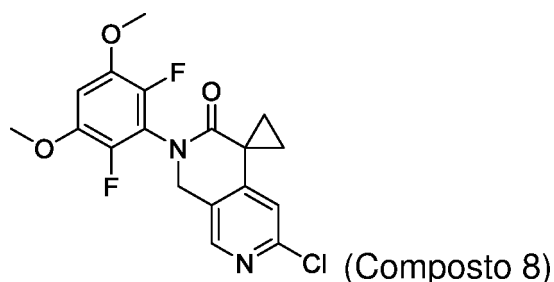
38. Processo, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a conversão do Composto 9 para Composto 10 compreende reagir Composto 9 com periodato de sódio e tetróxido de ósmio na presença de S4, em que S4 é um solvente.

39. Processo, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a conversão de Composto 9 em Composto 10 compreende ainda B4, em que B4 é uma base.

40. Processo, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que B4 é uma base de bicarbonato de metal alcalino.

41. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, caracterizado pelo fato de que S4 compreende um solvente de éter, um solvente prótico, um solvente aprótico ou uma mistura dos mesmos.

42. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 e 37 a 41, caracterizado pelo fato de que o Composto 9 é preparado por um processo que compreende converter Composto 8:



para Composto 9.

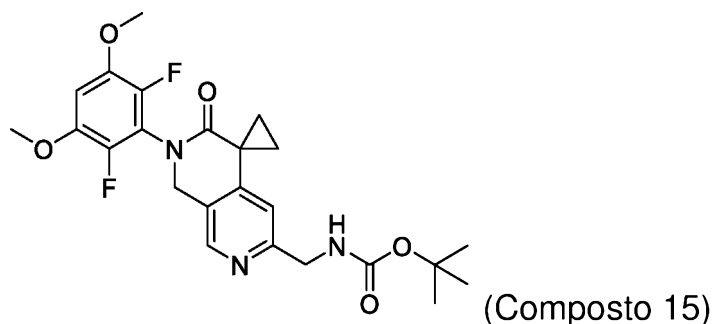
43. Processo, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que a conversão de Composto 8 para Composto 9 compreende reagir Composto 8 com 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano, P1 e B5 na presença de S5, em que P1 é um catalisador de metal de transição, B5 é uma base e S5 é um solvente.

44. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que P1 é um catalisador de paládio.

45. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que B5 é fluoreto de cézio.

46. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 45, caracterizado pelo fato de que S5 compreende um solvente prótico, um solvente de éter ou uma mistura dos mesmos.

47. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 e 23 a 27, caracterizado pelo fato de que o cloridrato do Composto 12 é preparado por um processo compreendendo converter Composto 15:



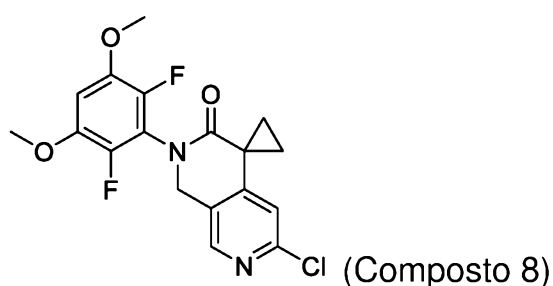
para cloridrato do Composto 12.

48. Processo, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que a conversão de Composto 15 em

cloridrato de Composto 12 compreende reagir Composto 15 com ácido clorídrico na presença de S6, em que S6 é um solvente.

49. Processo, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que S6 compreende um solvente aprótico, um solvente de éter ou uma mistura dos mesmos.

50. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 49, caracterizado pelo fato de que o Composto 15 é preparado por um processo que compreende converter Composto 8:



para Composto 15.

51. Processo, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que a conversão de Composto 8 em Composto 15 compreende reagir Composto 8 com potássio N-Boc-aminometiltrifluoroborato, P2 e B7, em que P2 é um catalisador de metal de transição e B7 é base.

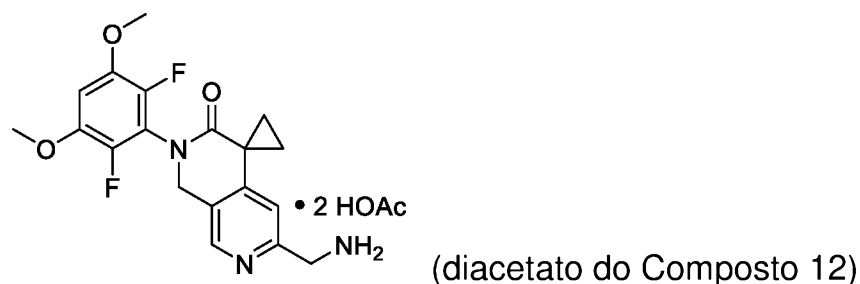
52. Processo, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que P2 é um catalisador de paládio.

53. Processo, de acordo com a reivindicação 51 ou 52, caracterizado pelo fato de que B7 é uma base de carbonato.

54. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 53, caracterizado pelo fato de que a conversão de Composto 8 em Composto 15 é realizada em S7, em que S7 é um solvente.

55. Processo, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que S7 compreende um solvente prótico, um solvente de éter ou uma mistura dos mesmos.

56. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 49, caracterizado pelo fato de que o Composto 15 é preparado por um processo que compreende converter diacetato do Composto 12:



para Composto 15.

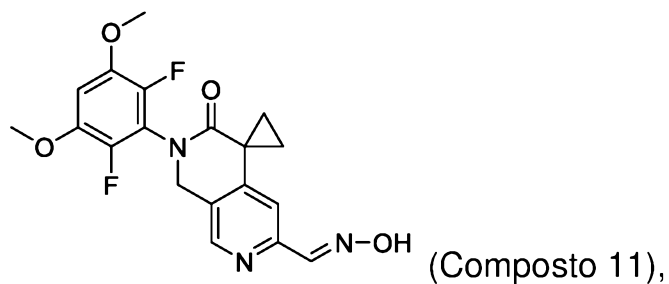
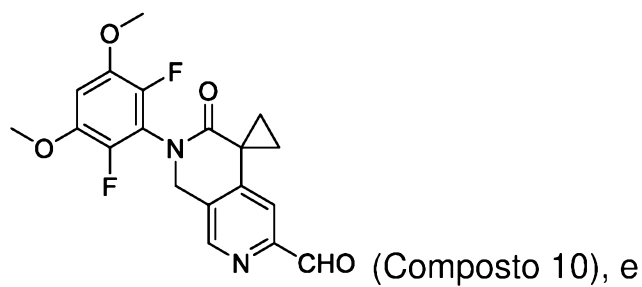
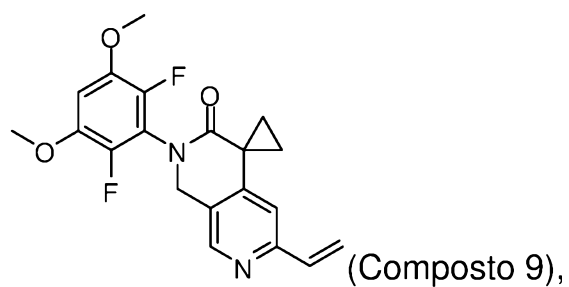
57. Processo, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que a conversão de diacetato do Composto 12 para Composto 15 compreende reagir diacetato do Composto 12 com di-terc-butildicarbonato com B8.

58. Processo, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que B8 é uma base de hidróxido de metal alcalino.

59. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 56 a 58, caracterizado pelo fato de que a conversão de diacetato do Composto 12 para Composto 15 é realizada em S8, em que S8 é um solvente.

60. Processo, de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que S8 compreende um solvente prótico, um solvente de éter ou uma mistura dos mesmos.

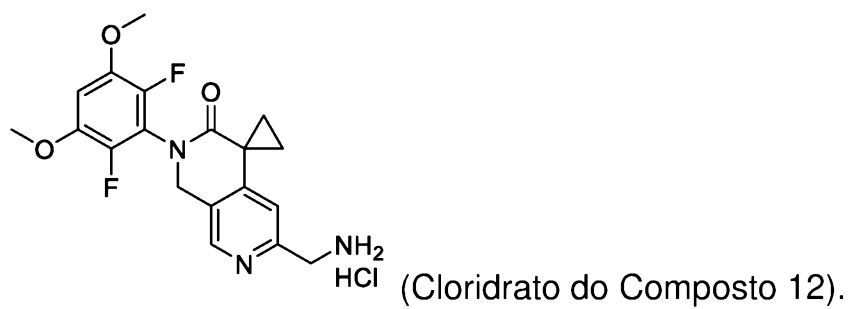
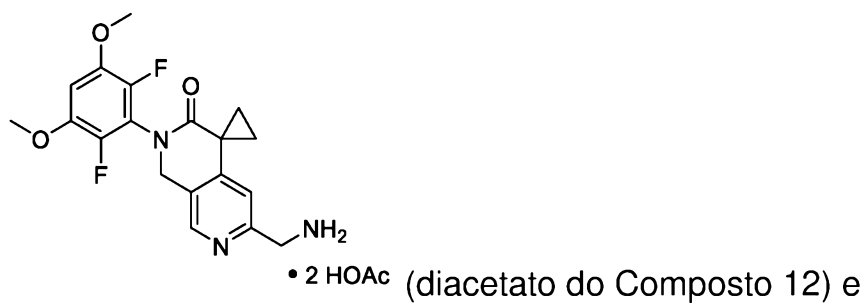
61. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:



ou um sal dos mesmos.

62. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado

de:



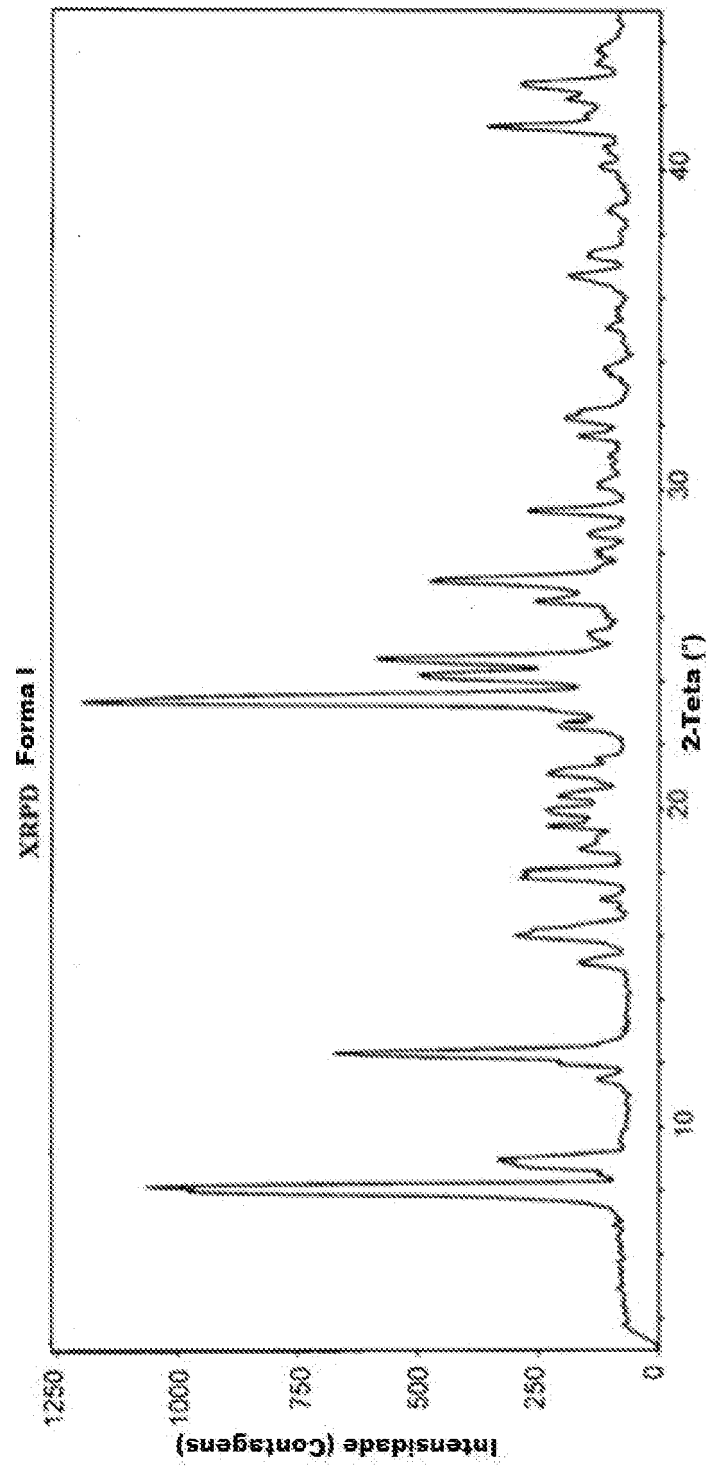
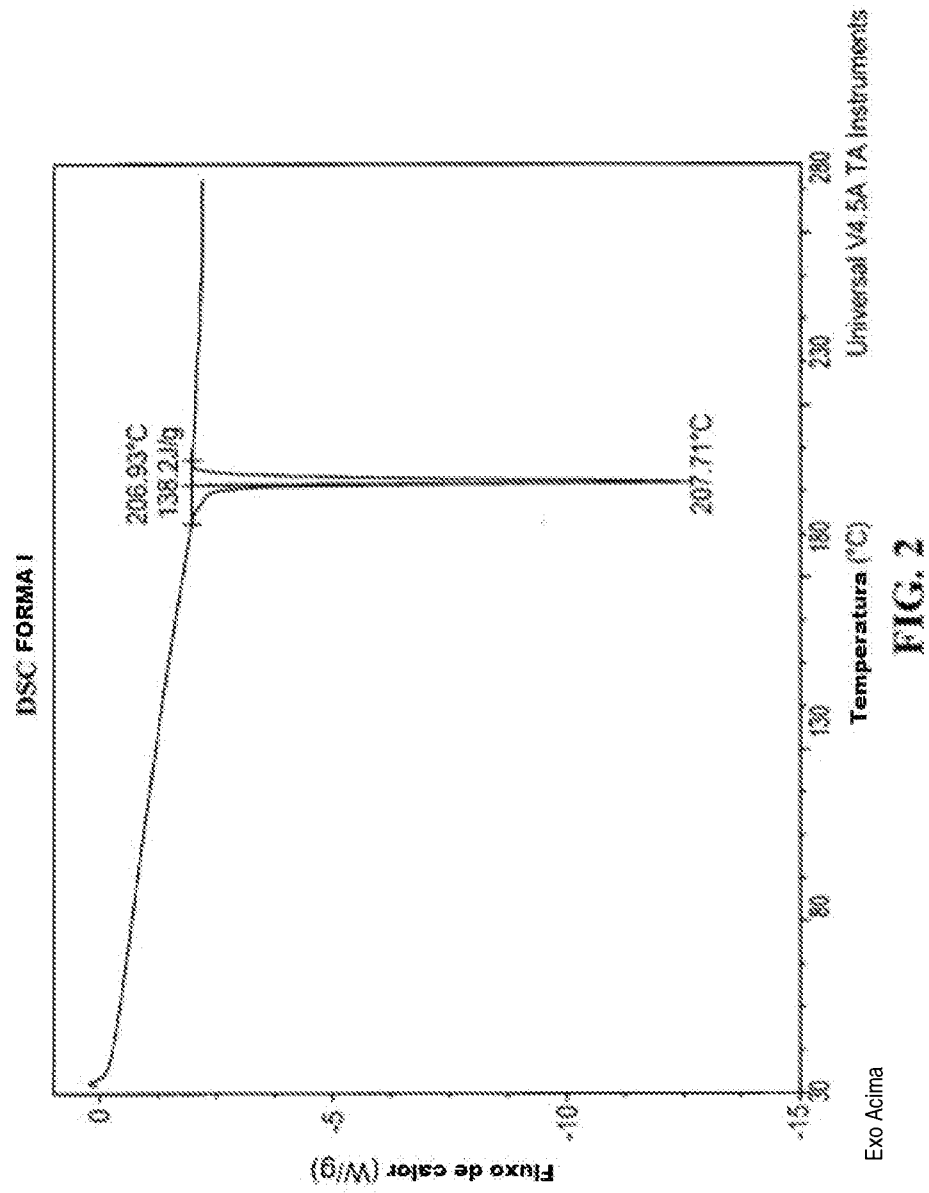


FIG. 1



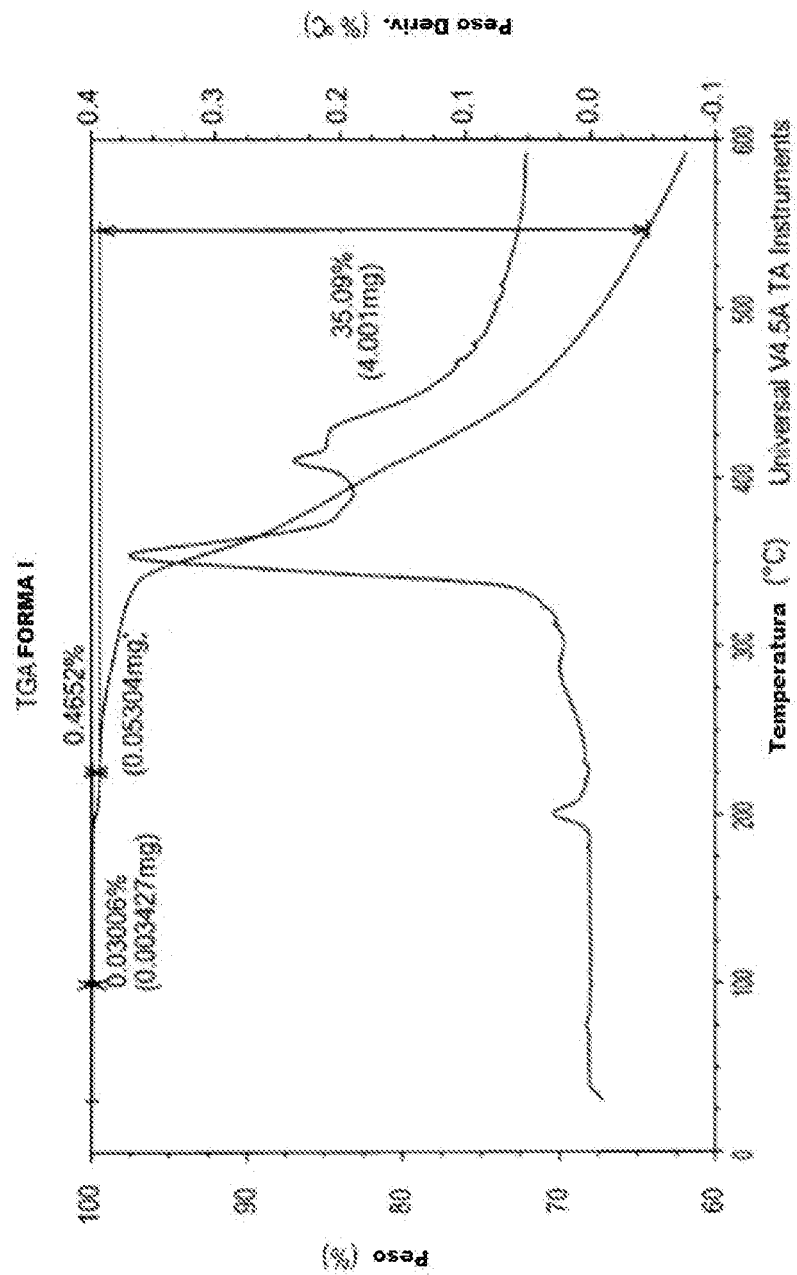
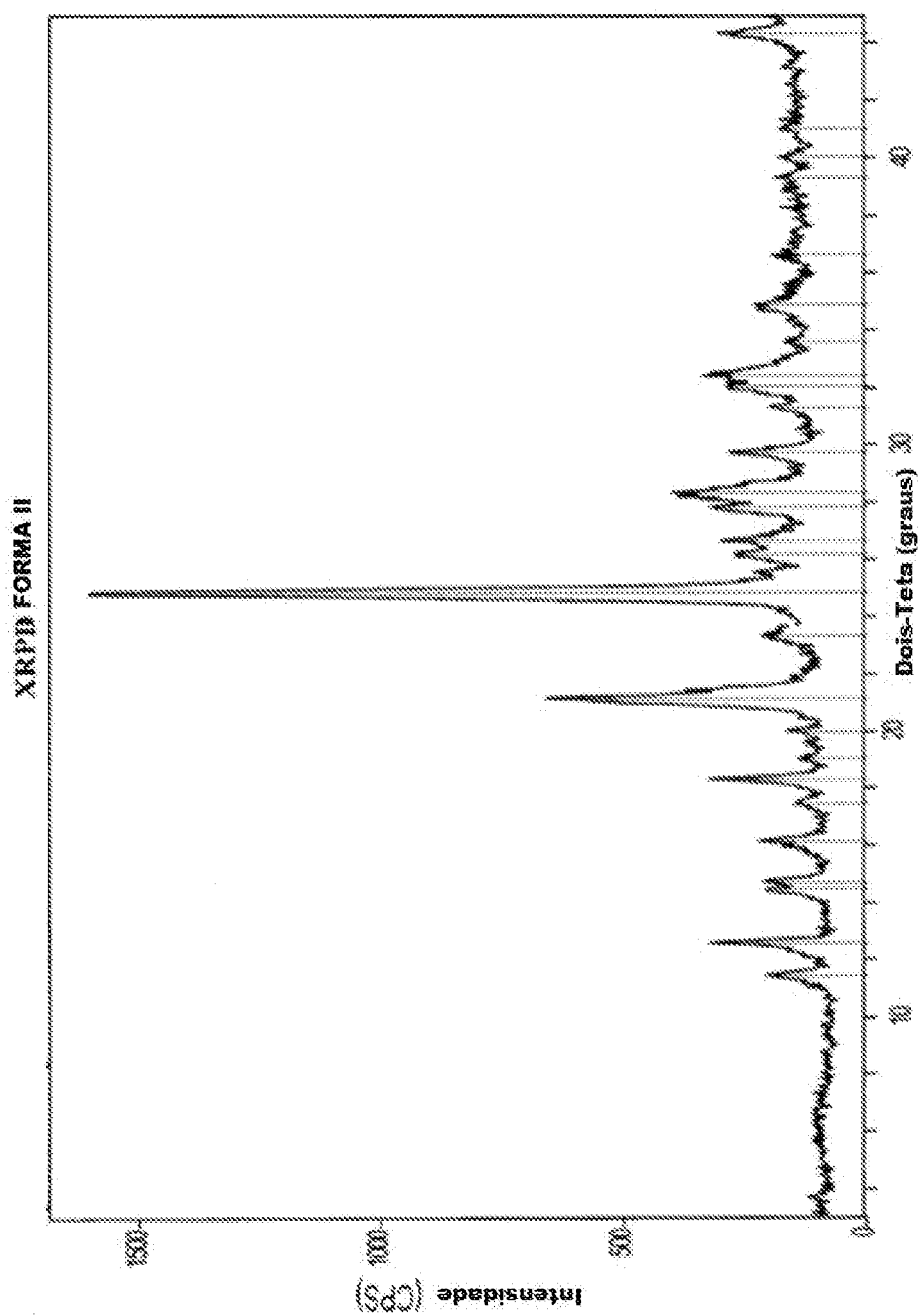
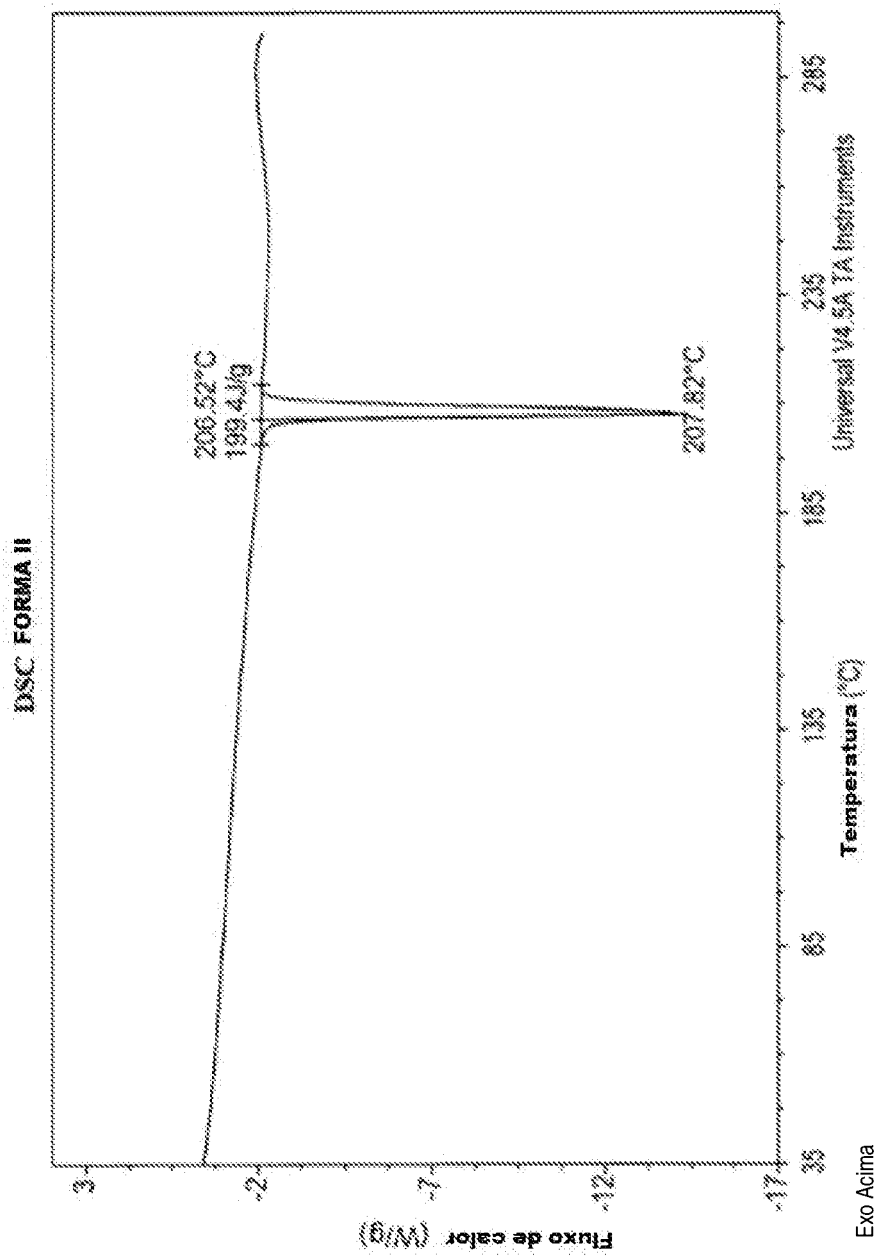


FIG. 3

**FIG. 4**

**FIG. 5**

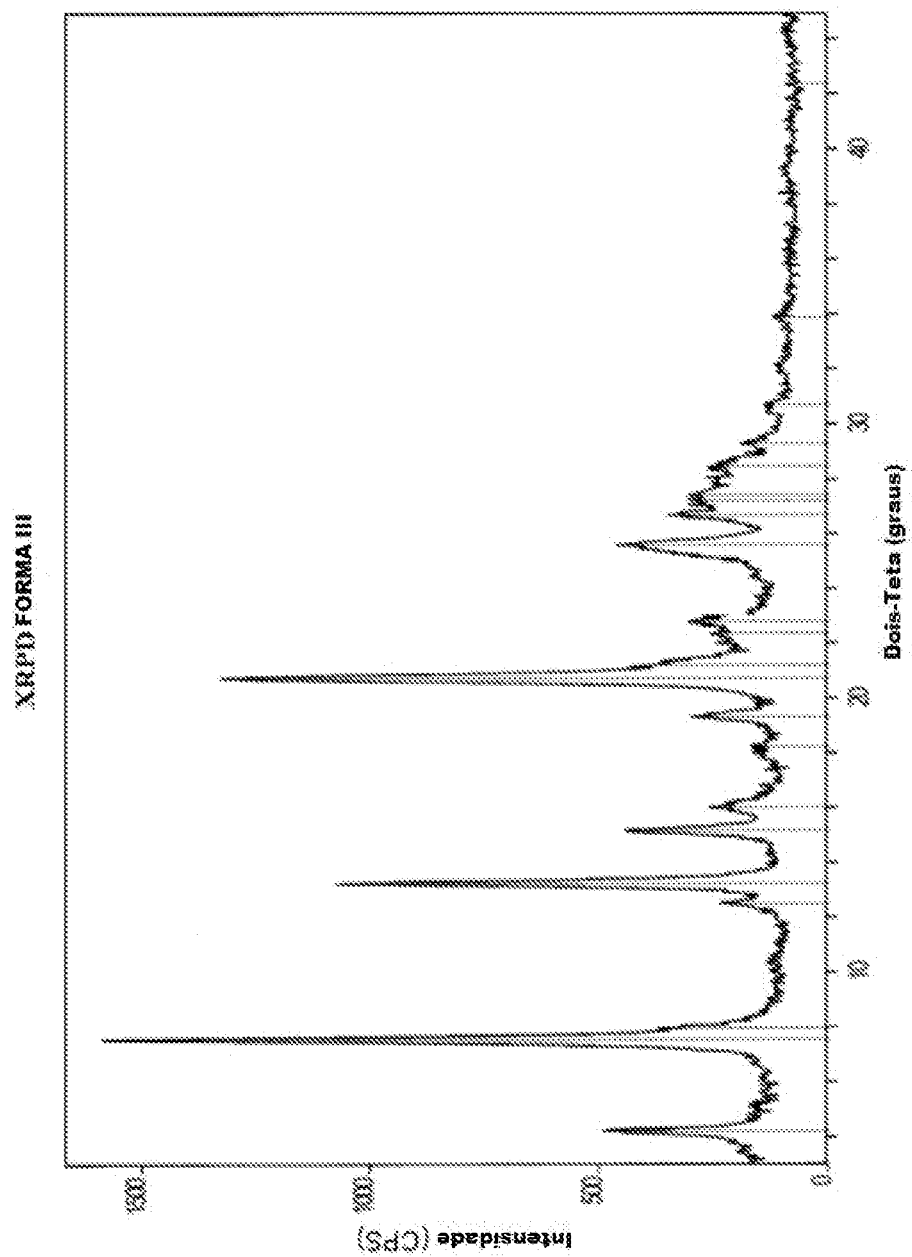
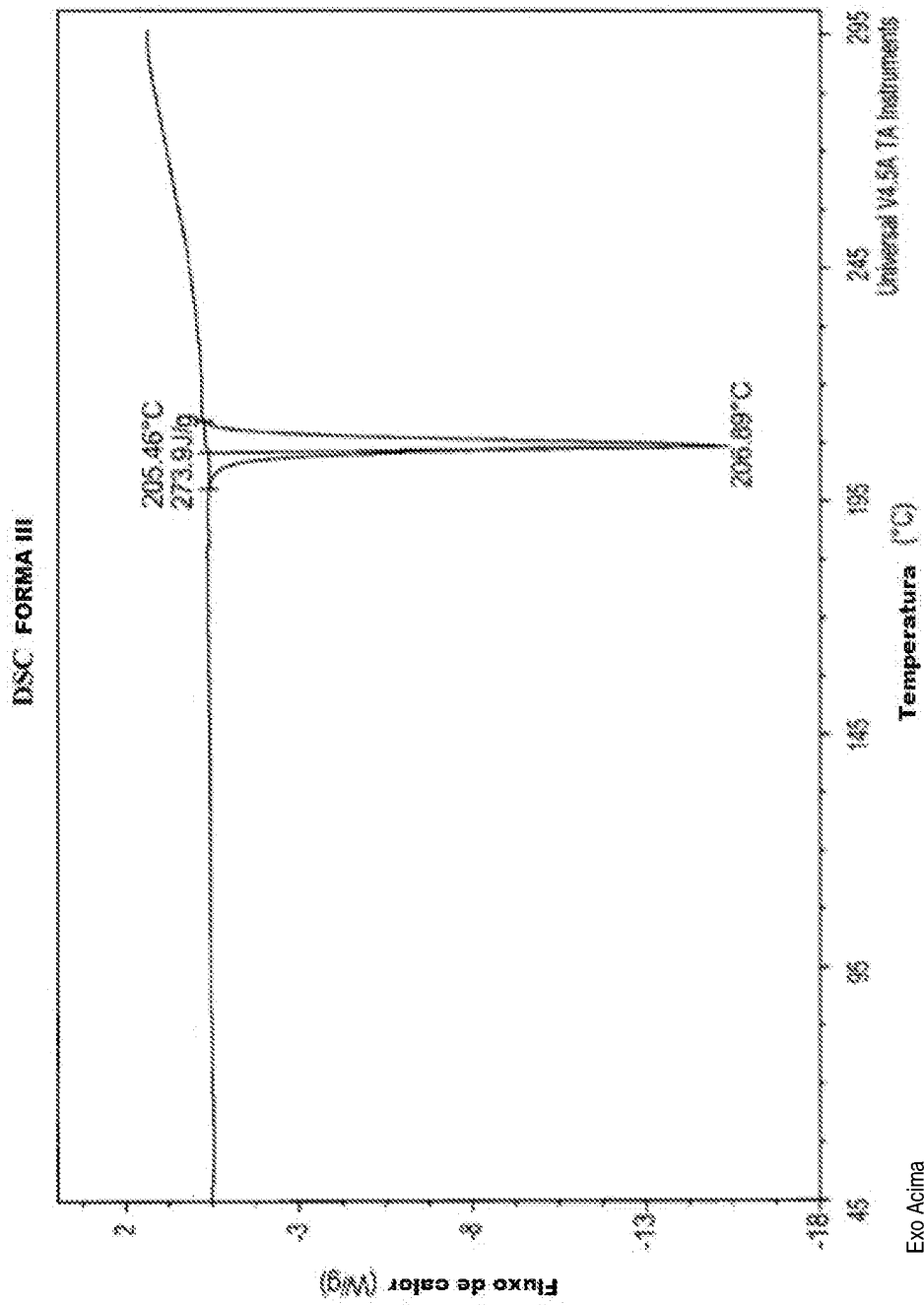
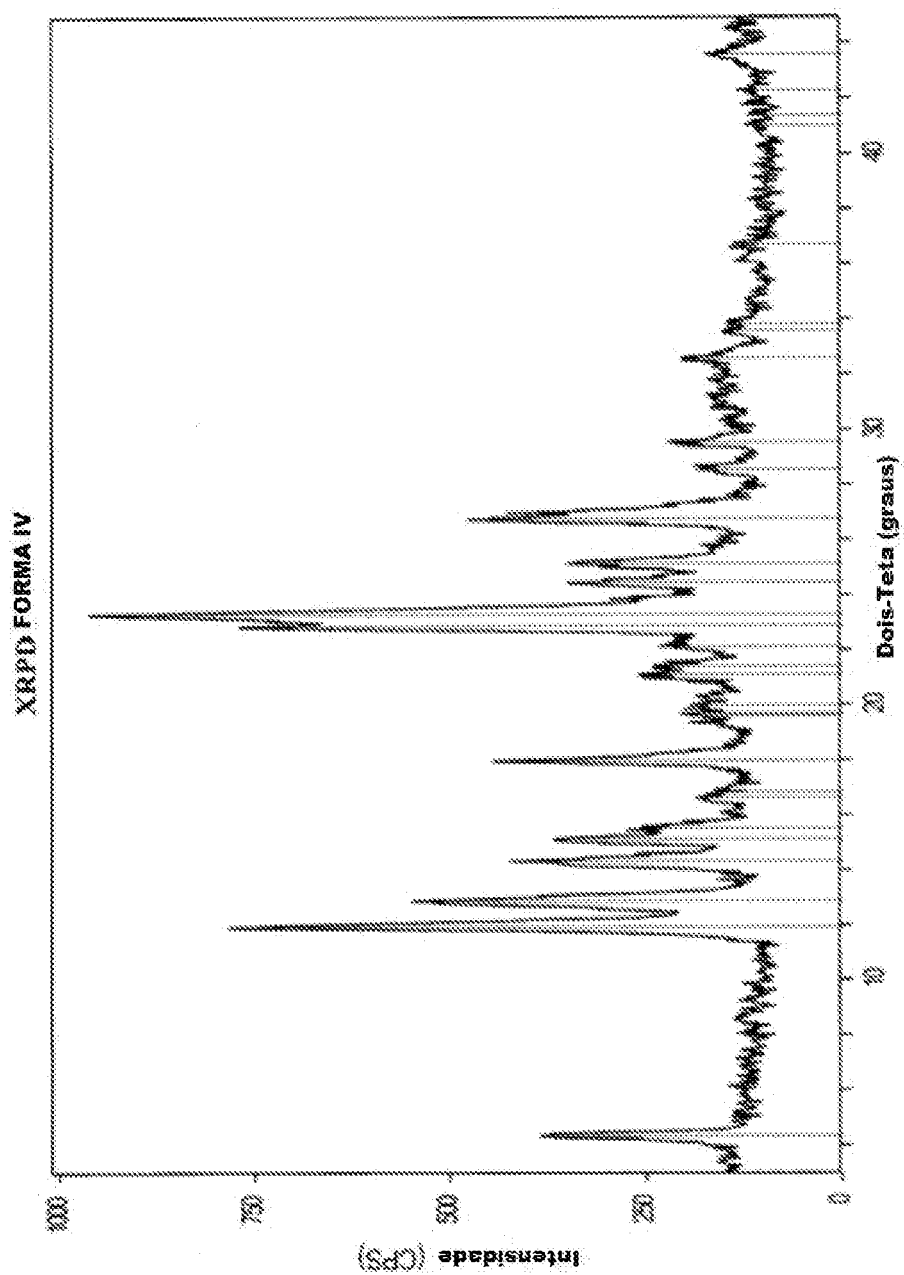
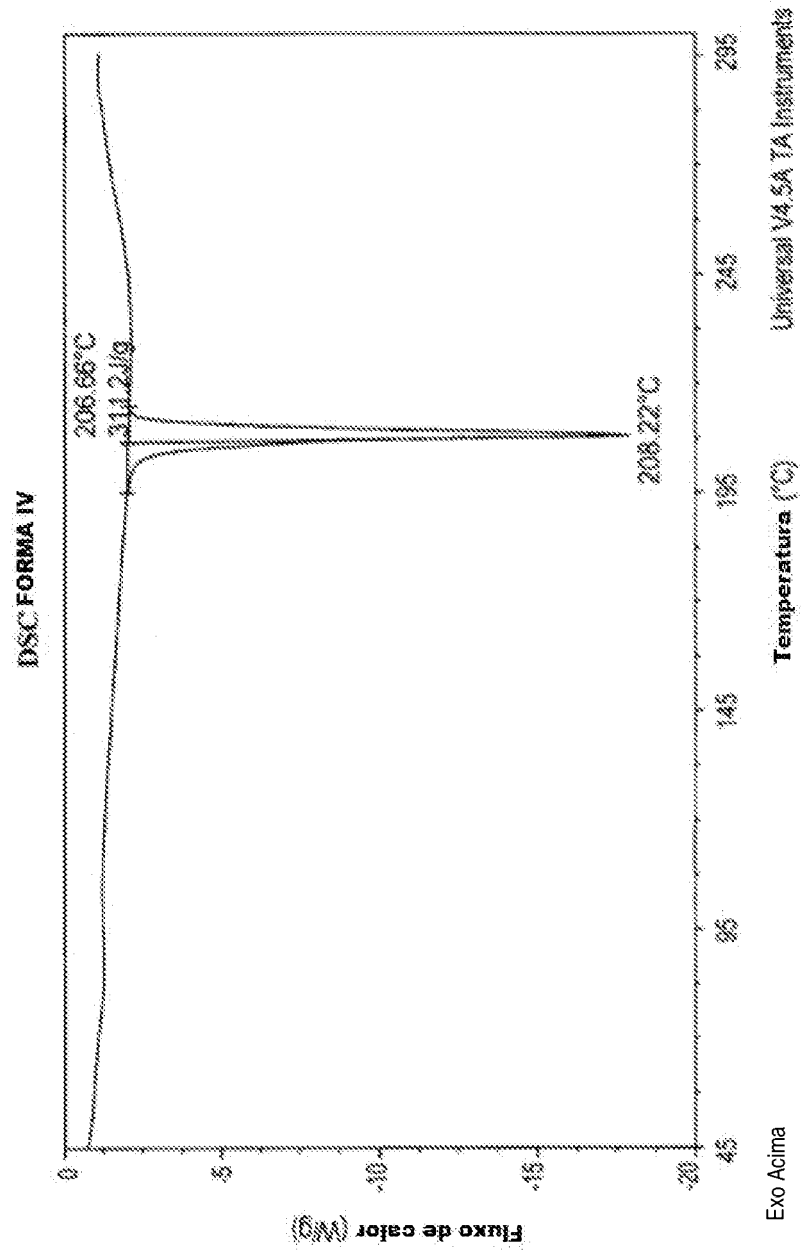


FIG. 6

**FIG. 7**

**FIG. 8**

**FIG. 9**

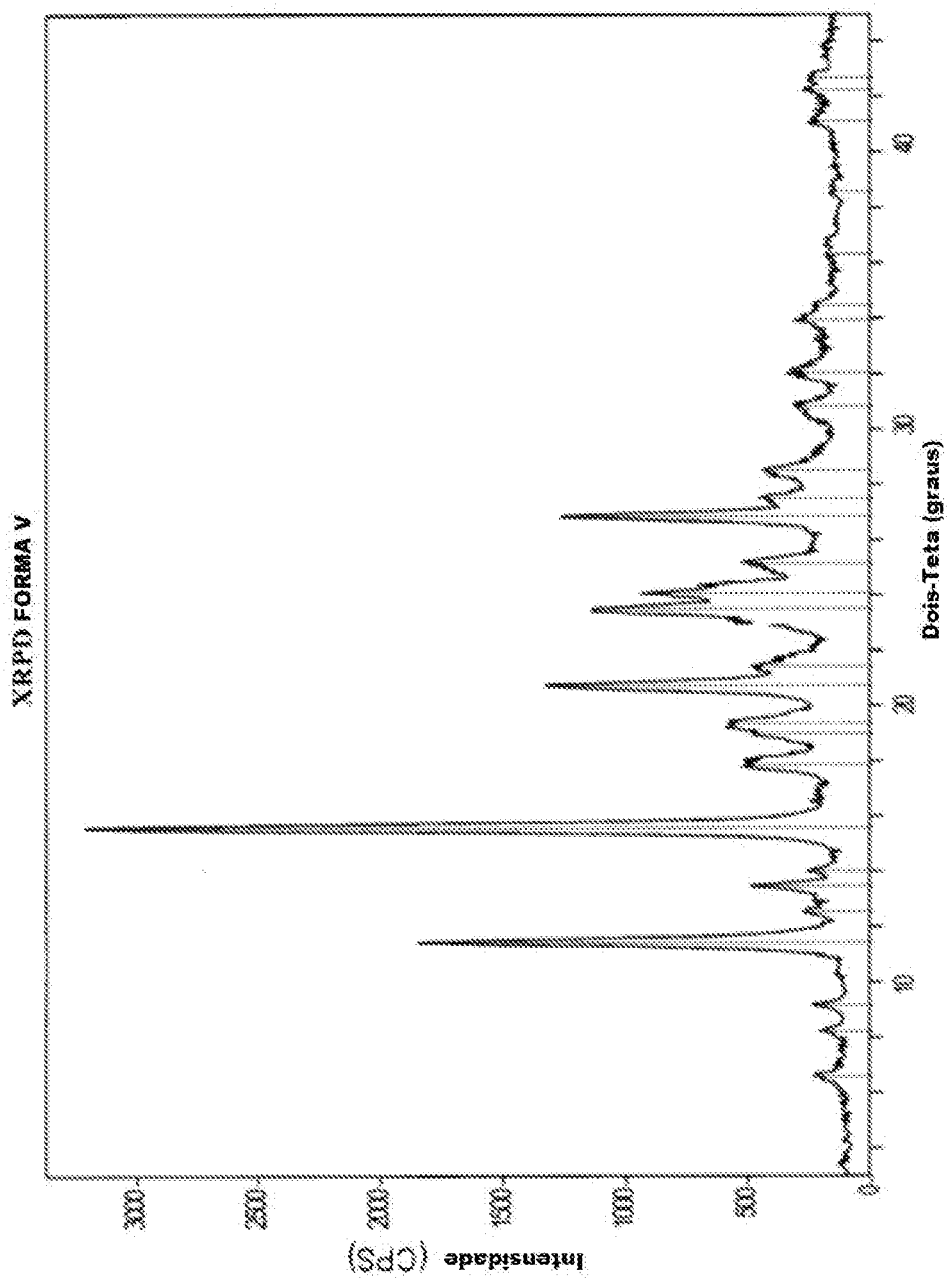
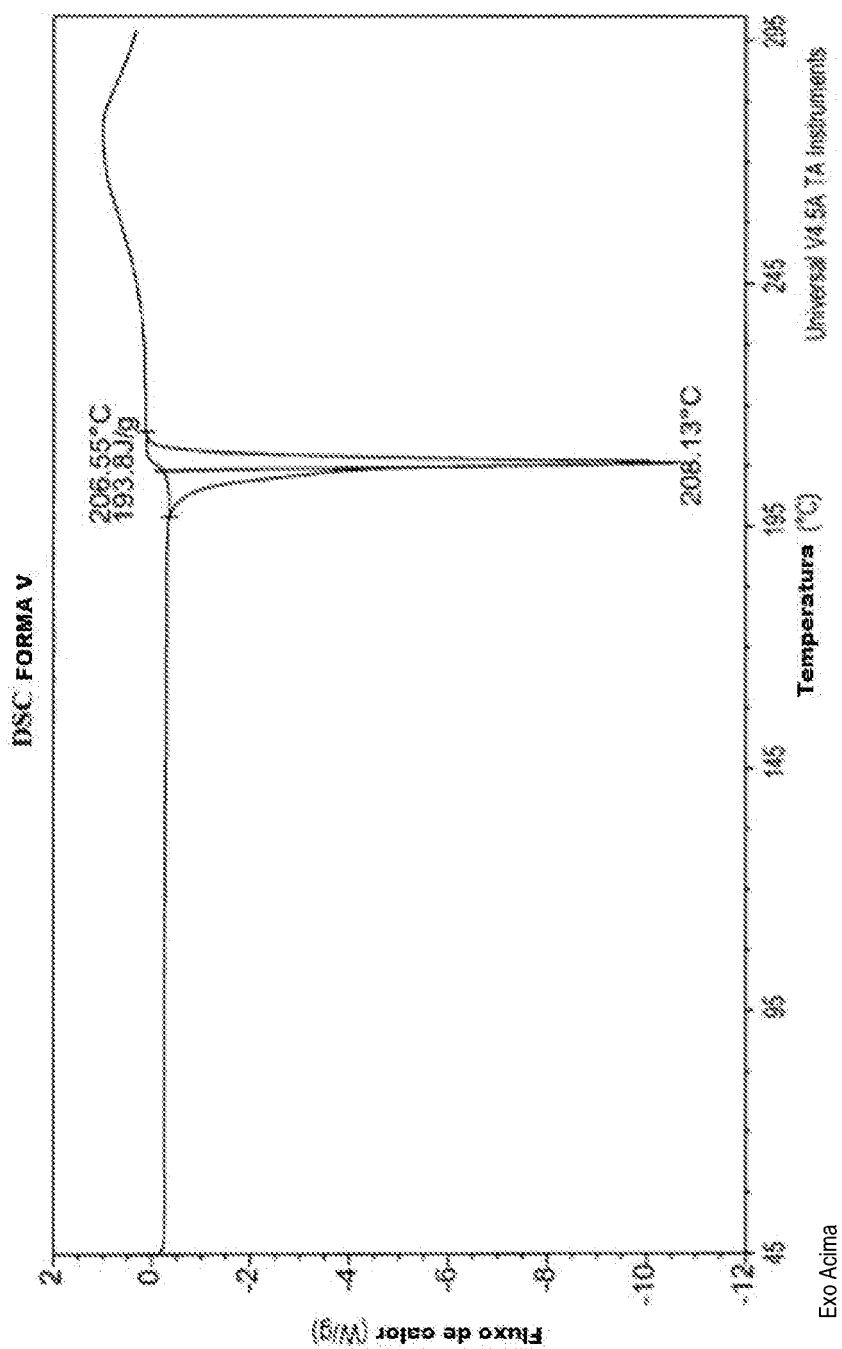


FIG. 10

**FIG. 11**

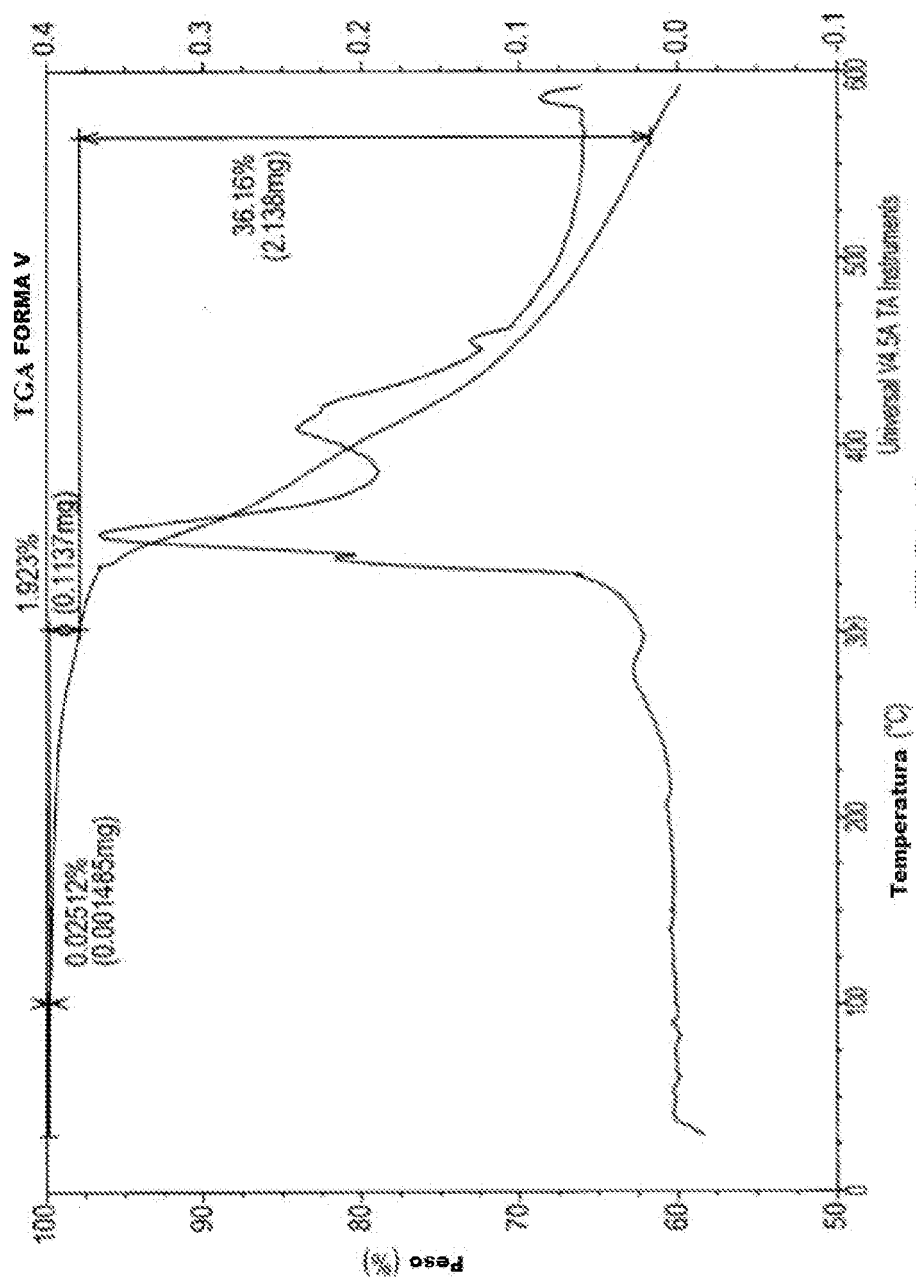
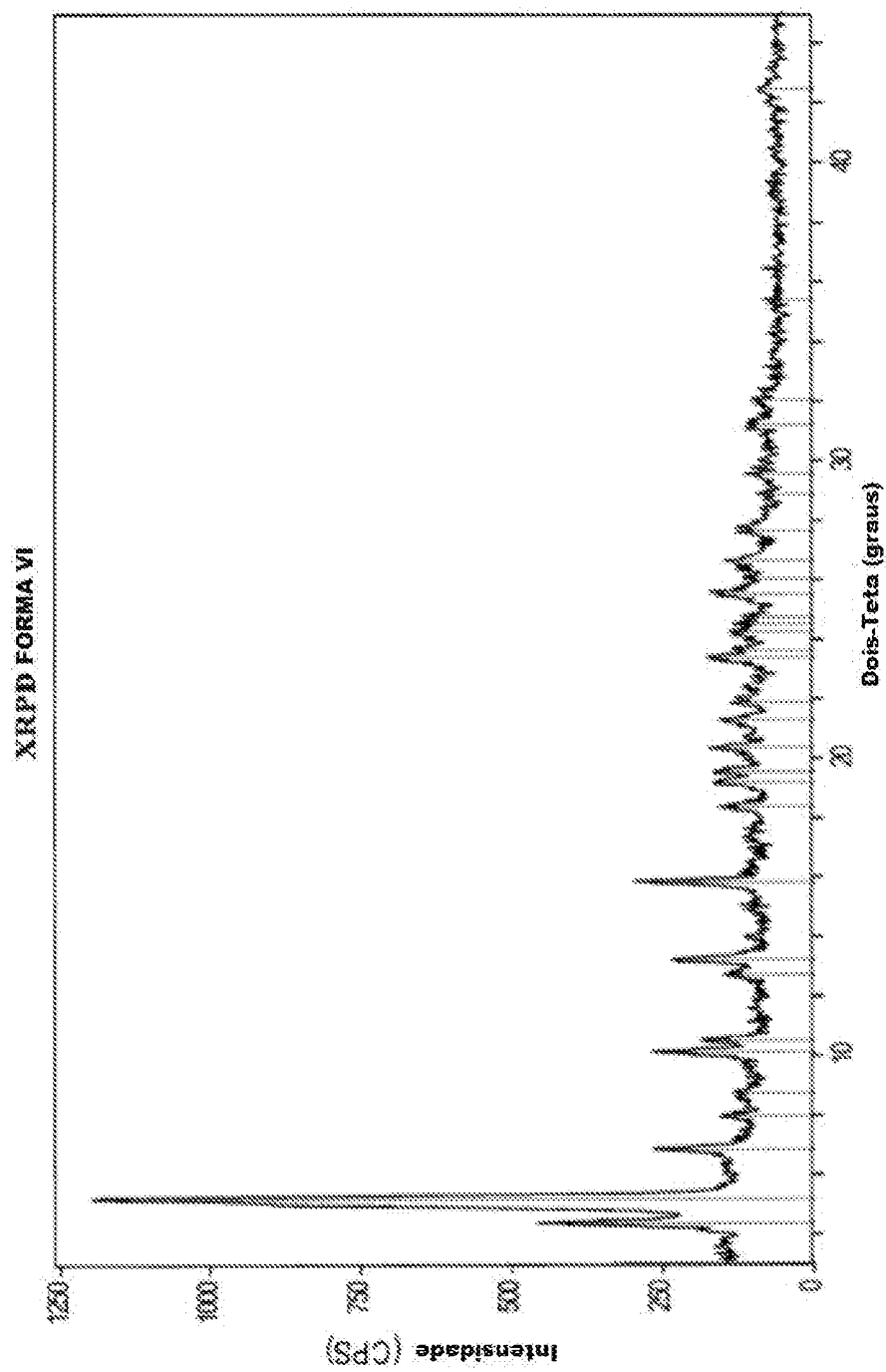
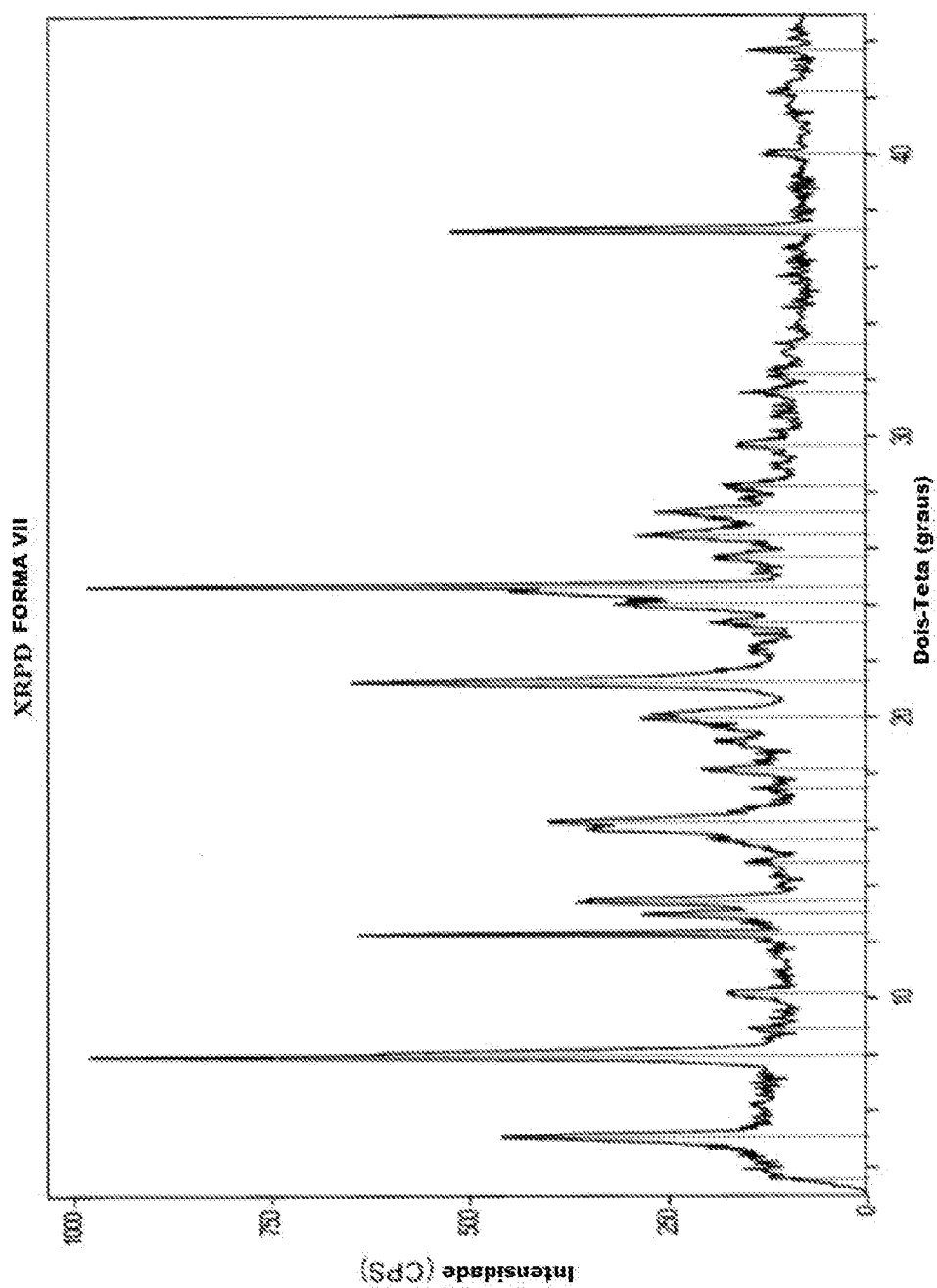
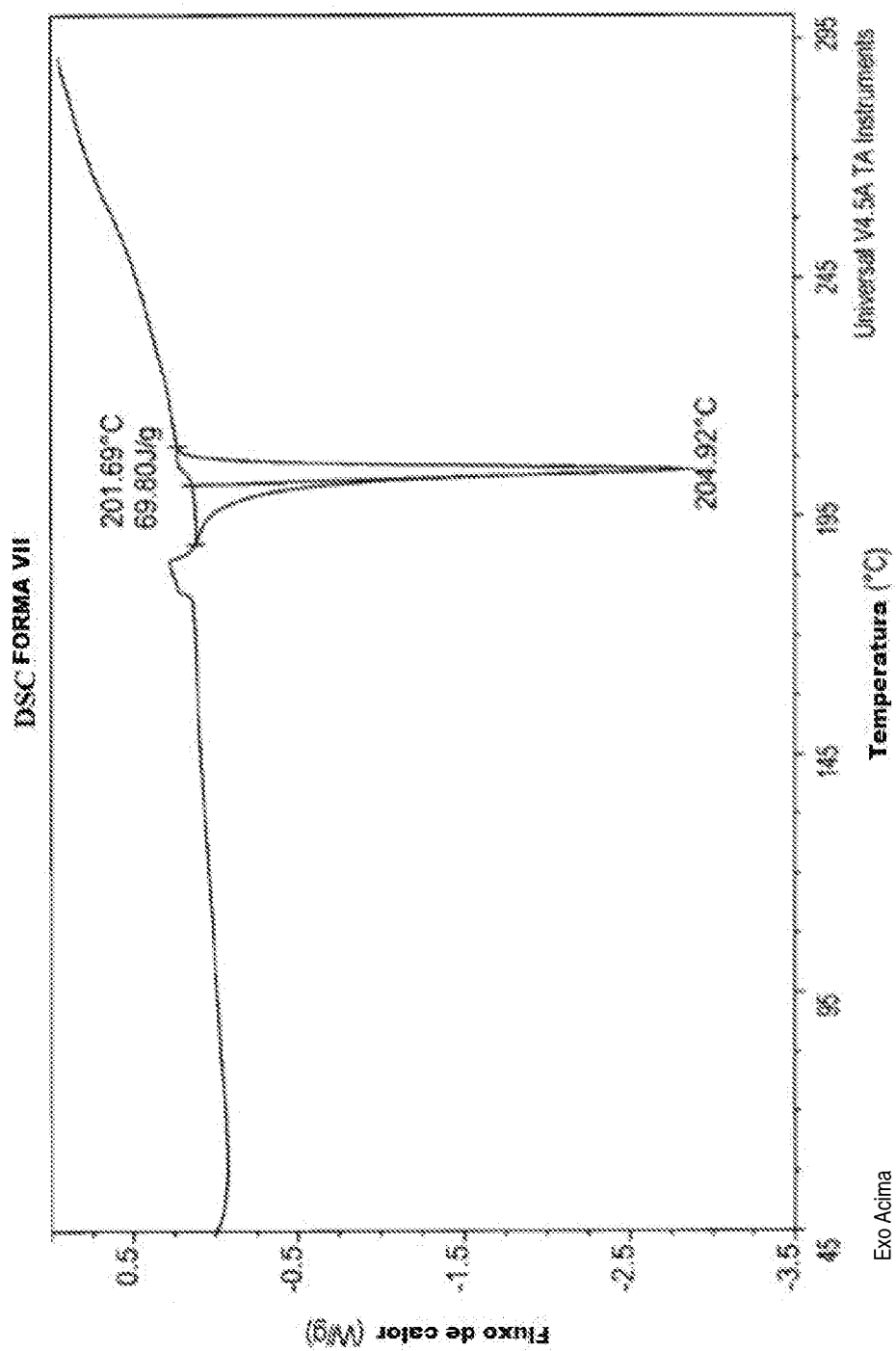


FIG. 12

**FIG. 13**



**FIG. 15**

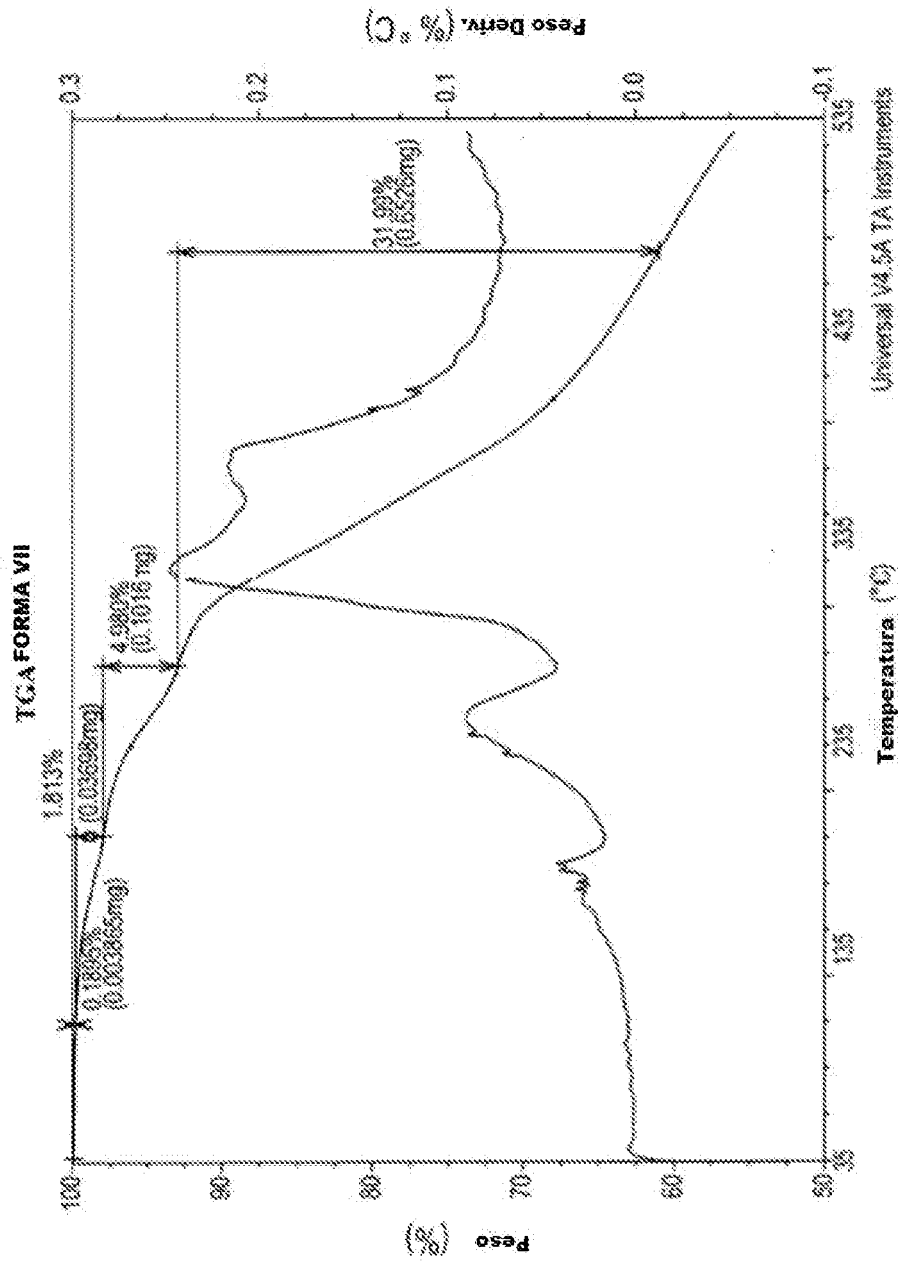
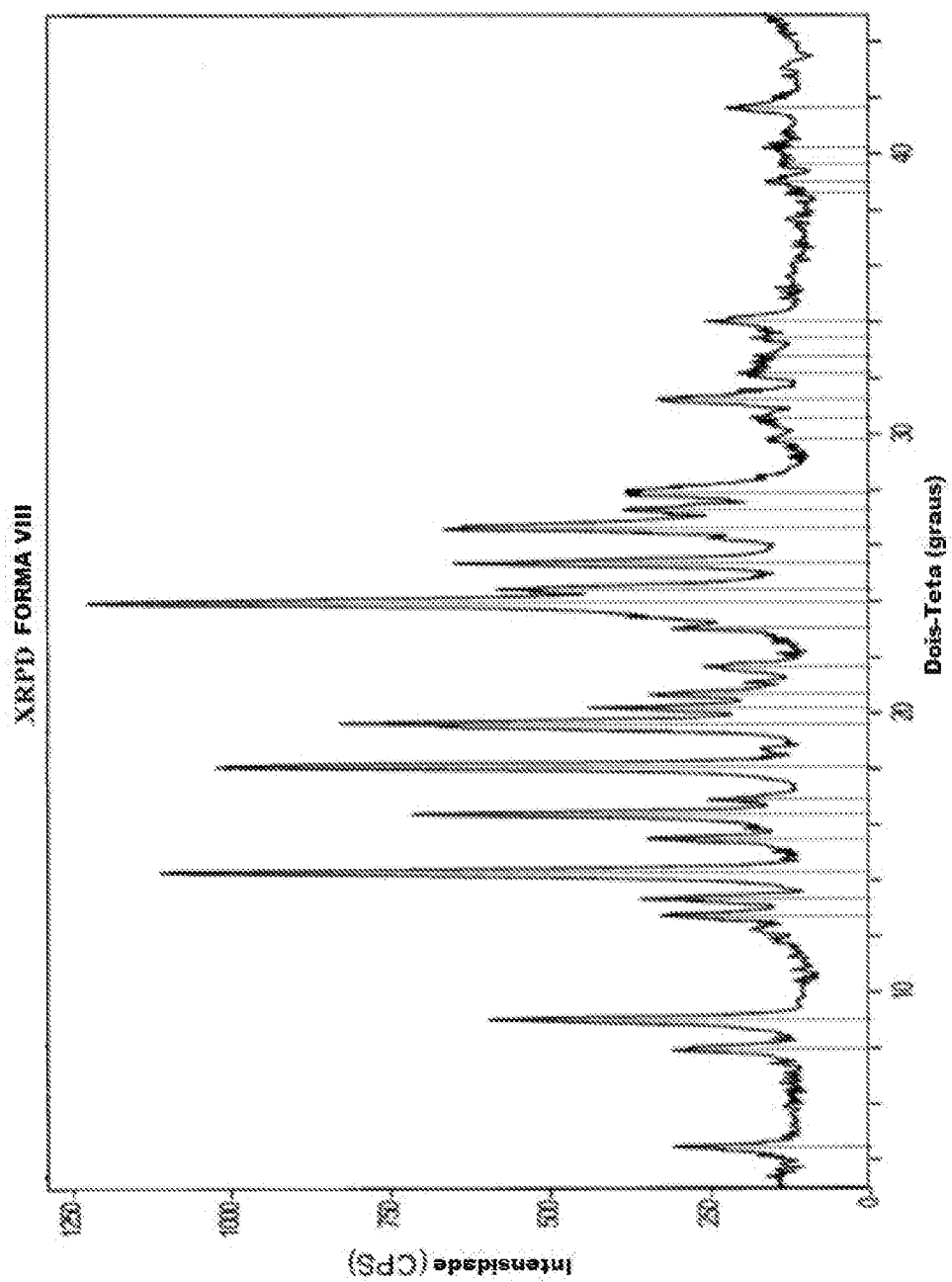
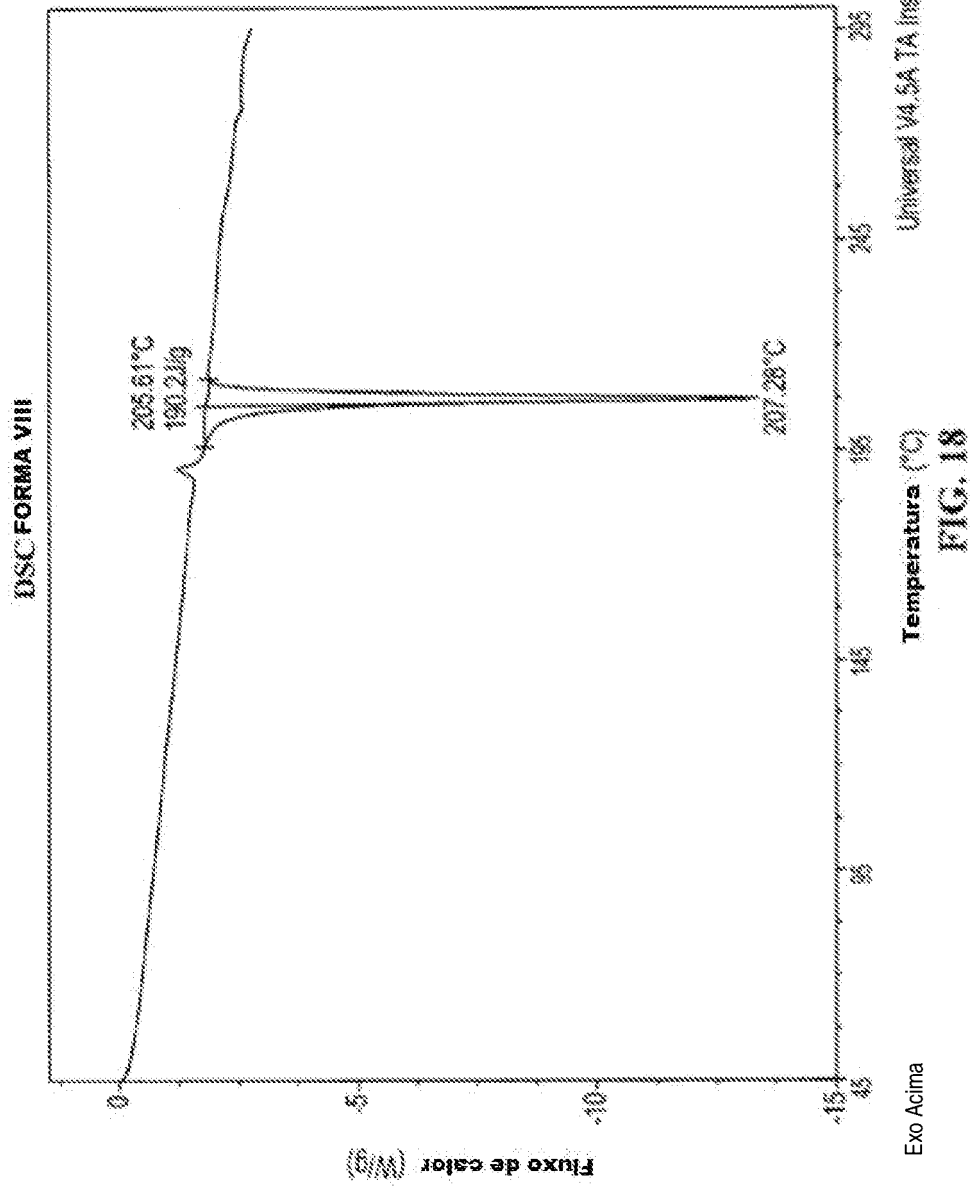
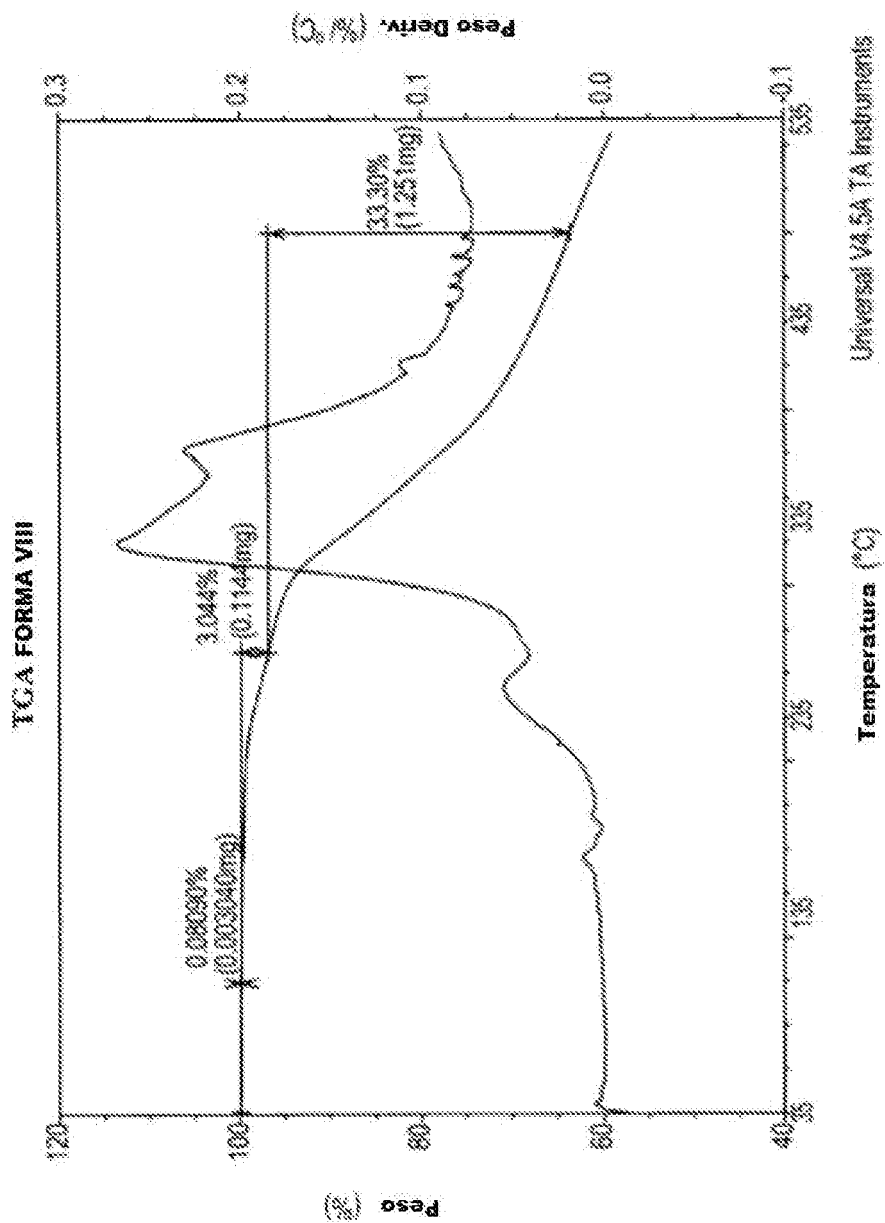
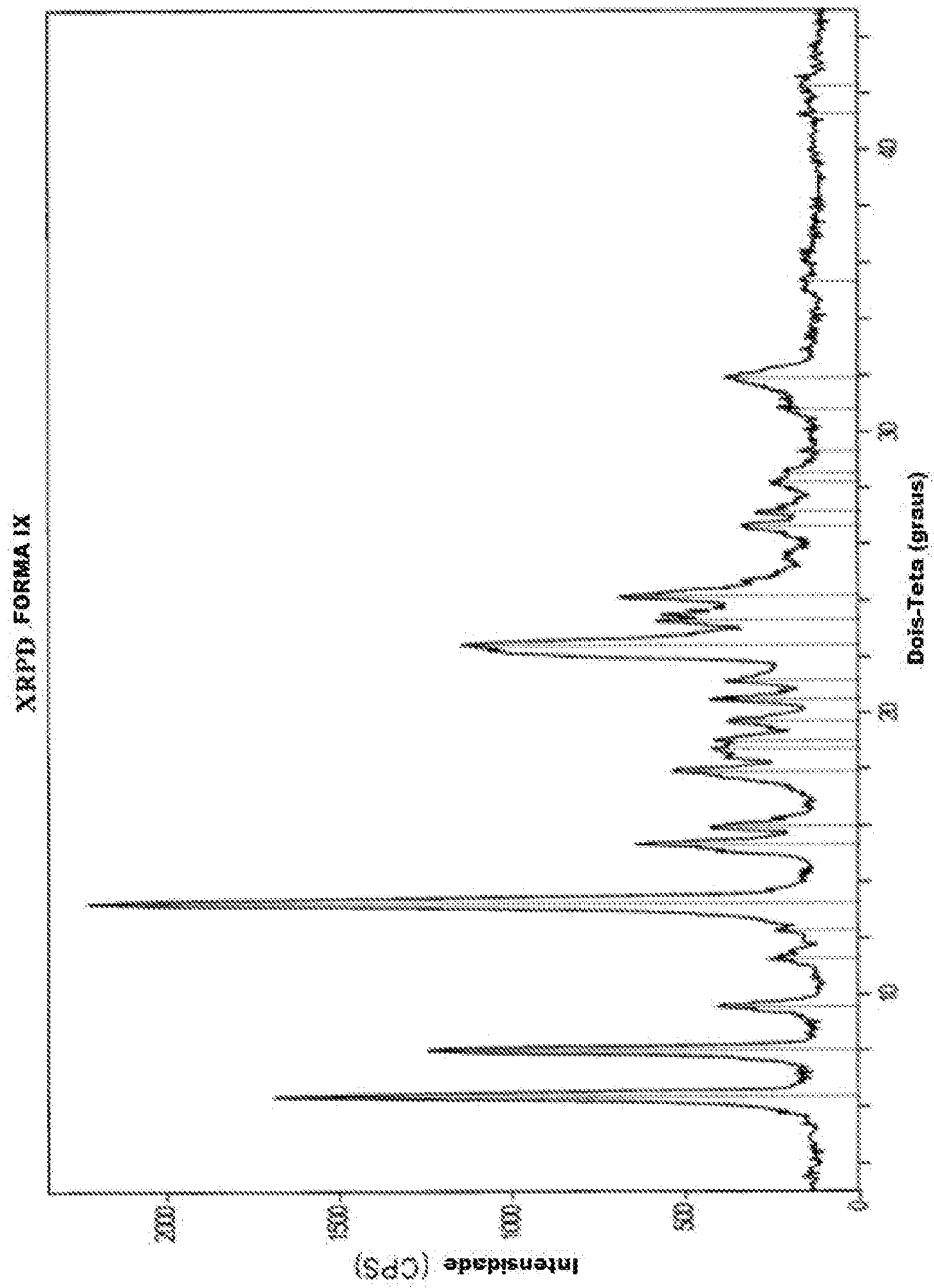


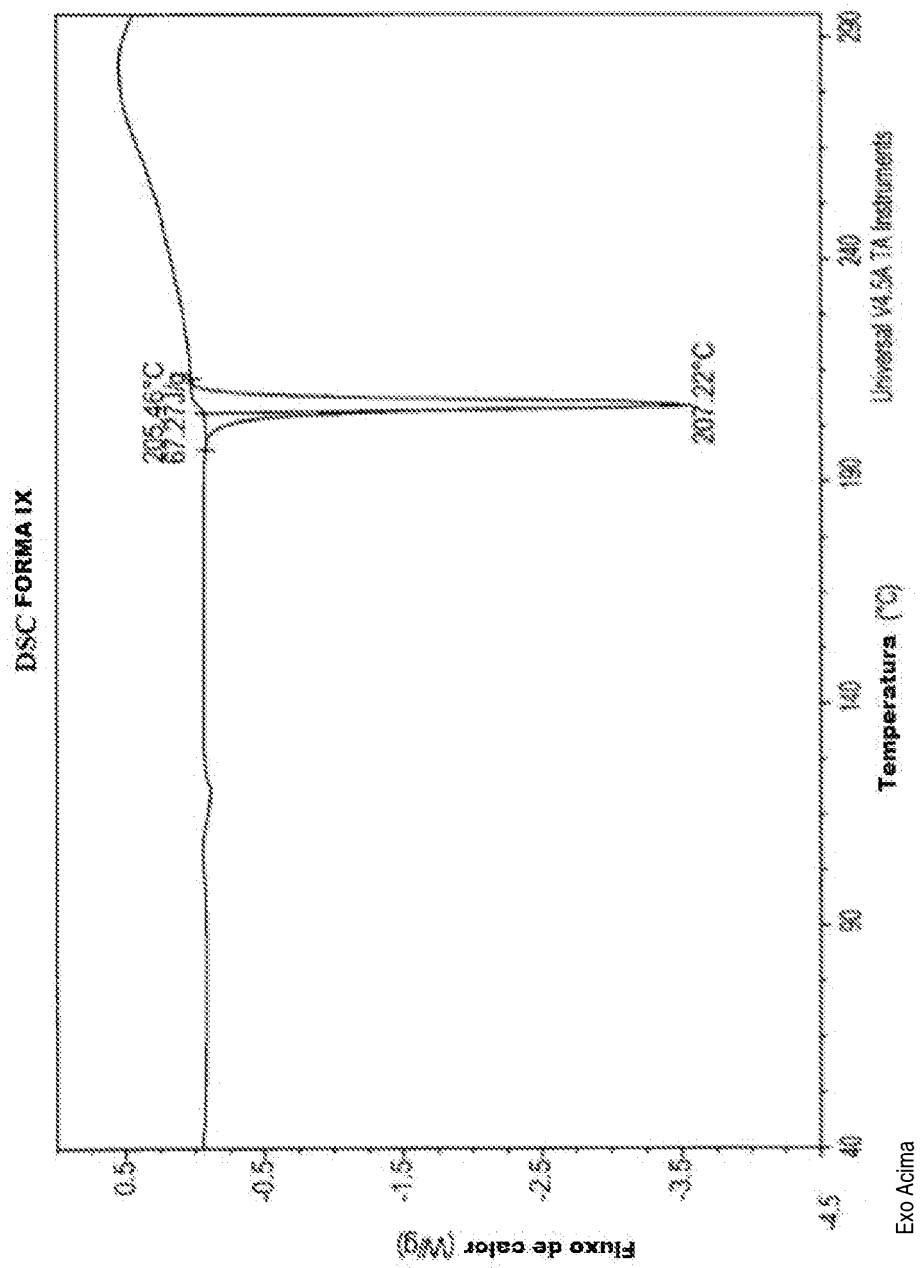
FIG. 16

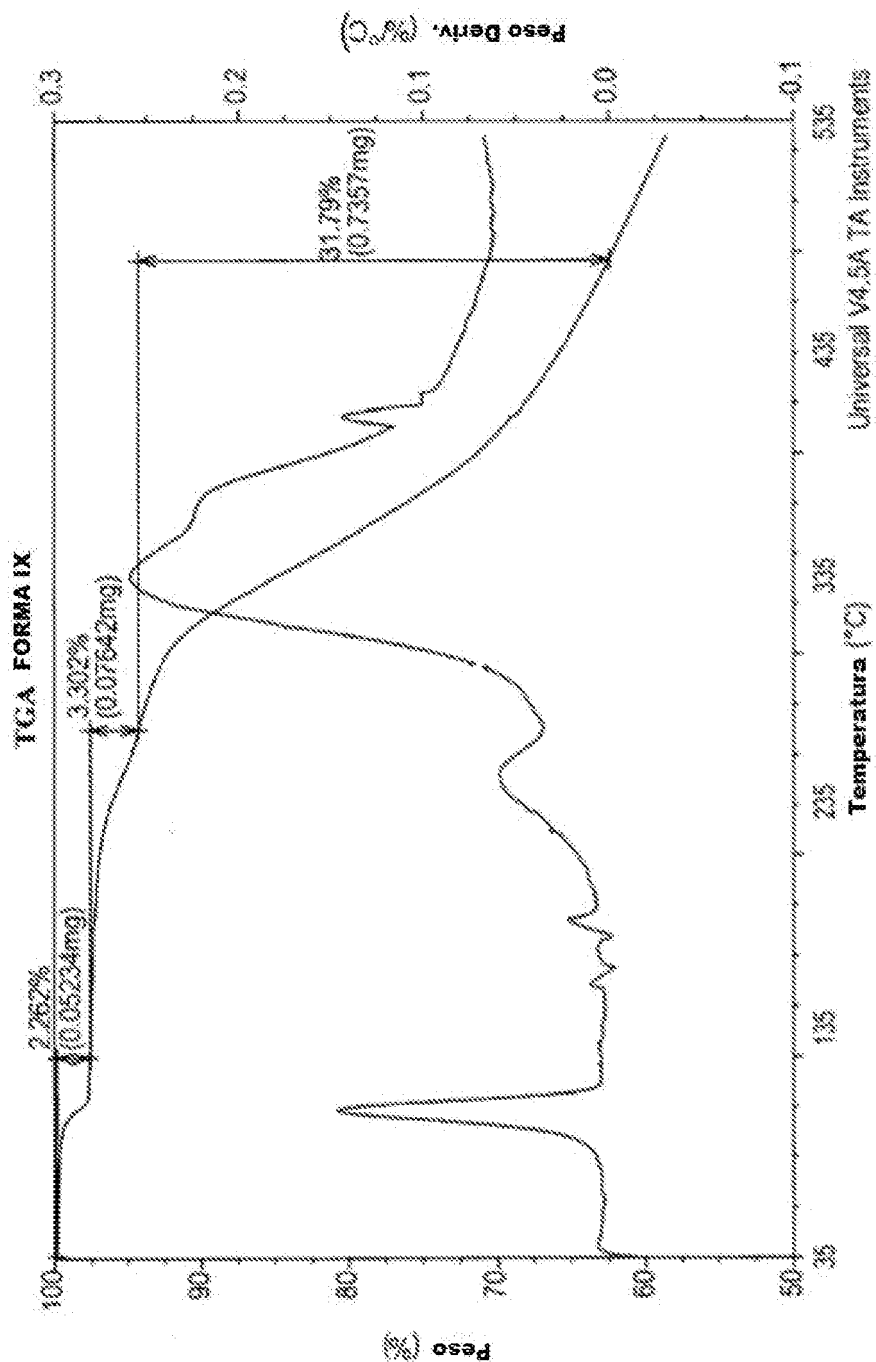




**FIG. 19**



**FIG. 21**

**FIG. 22**

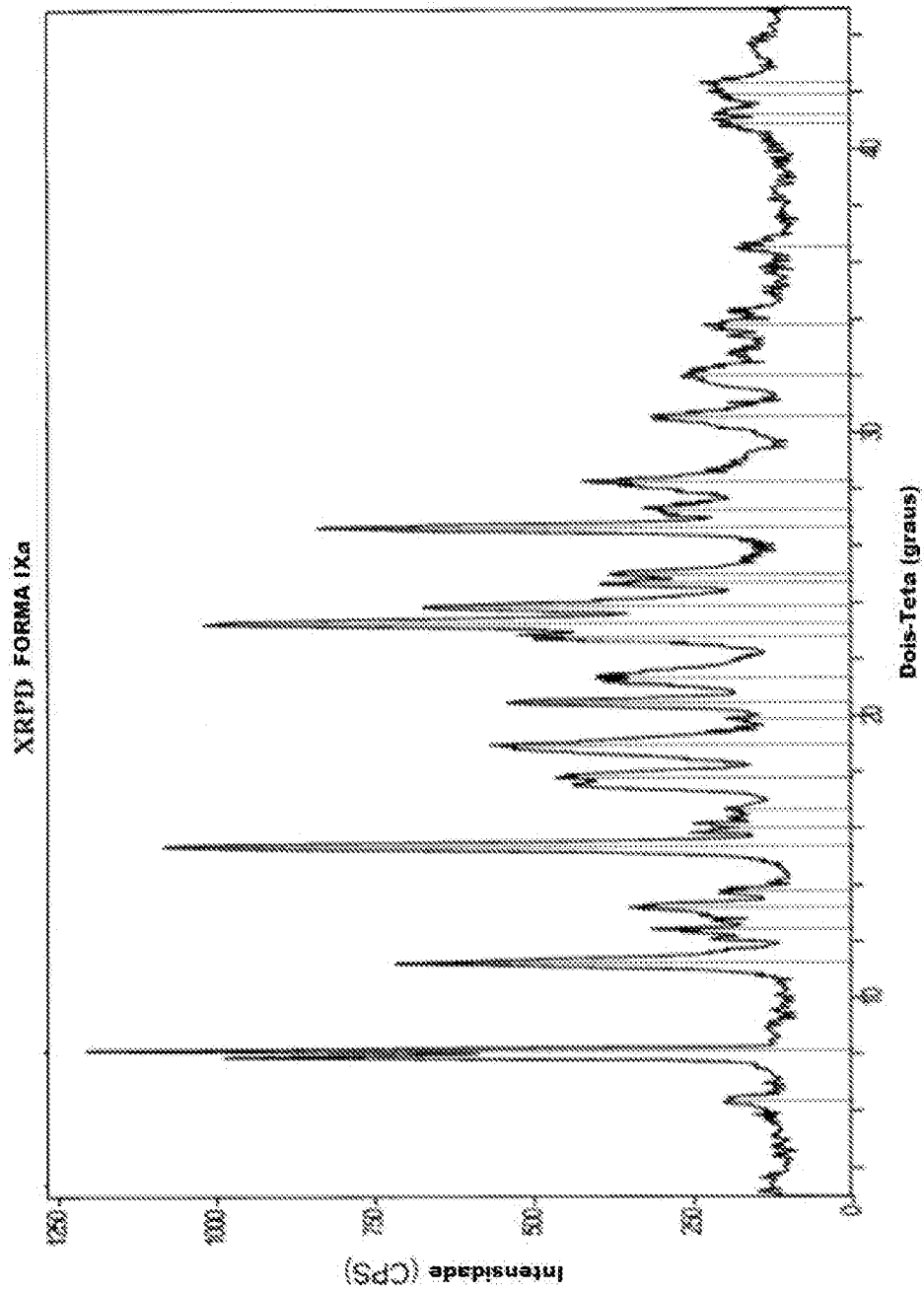
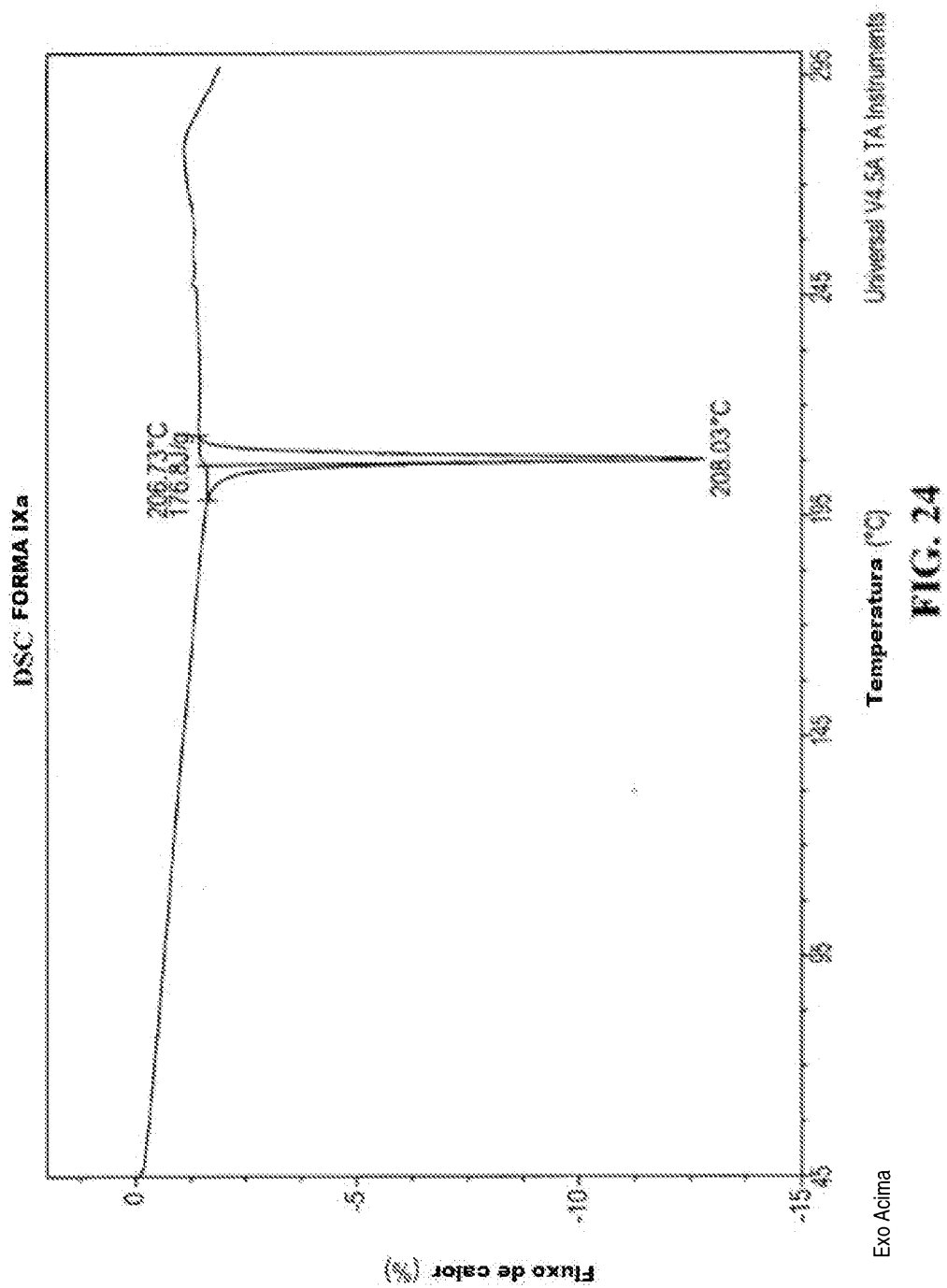


FIG. 23



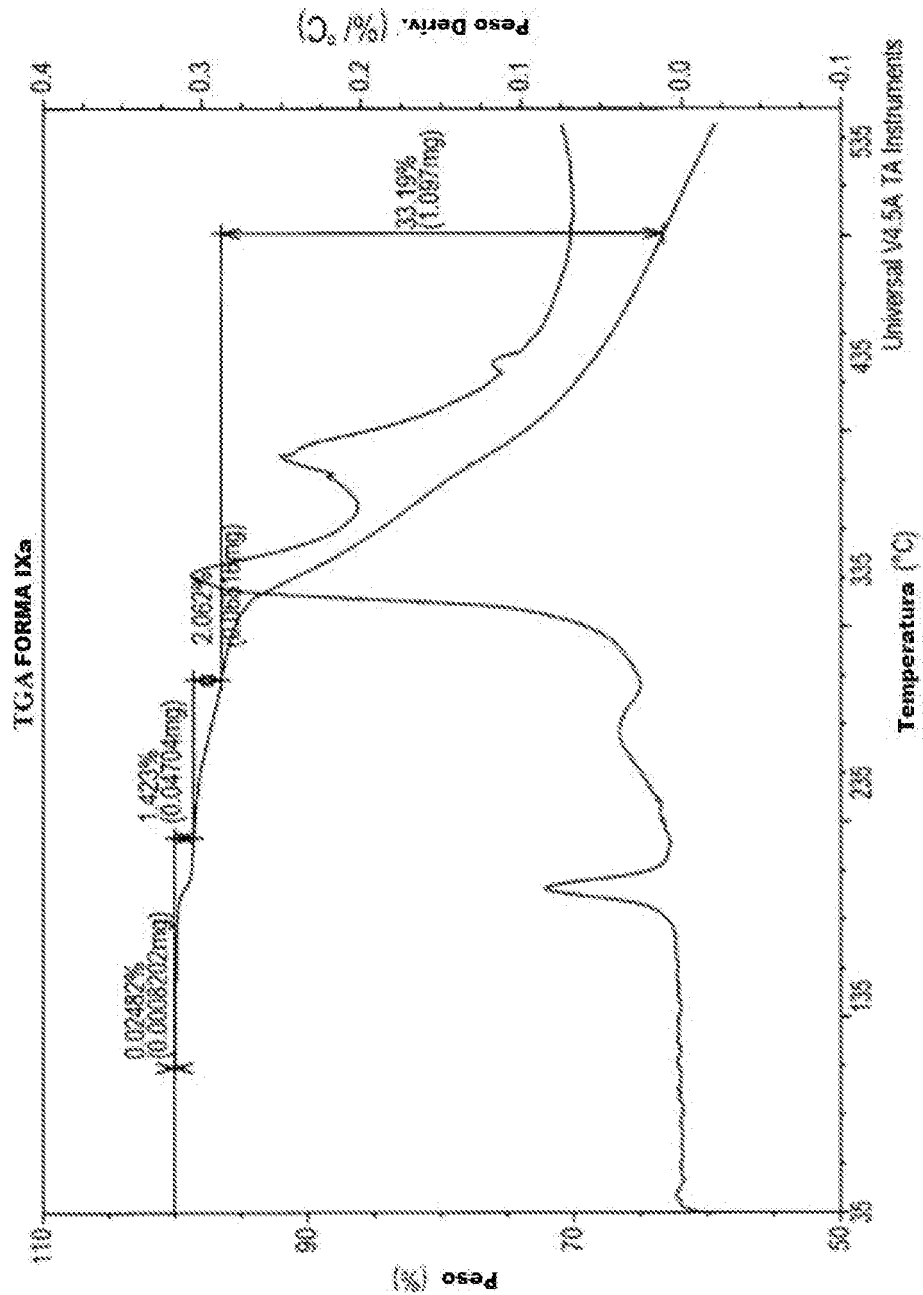
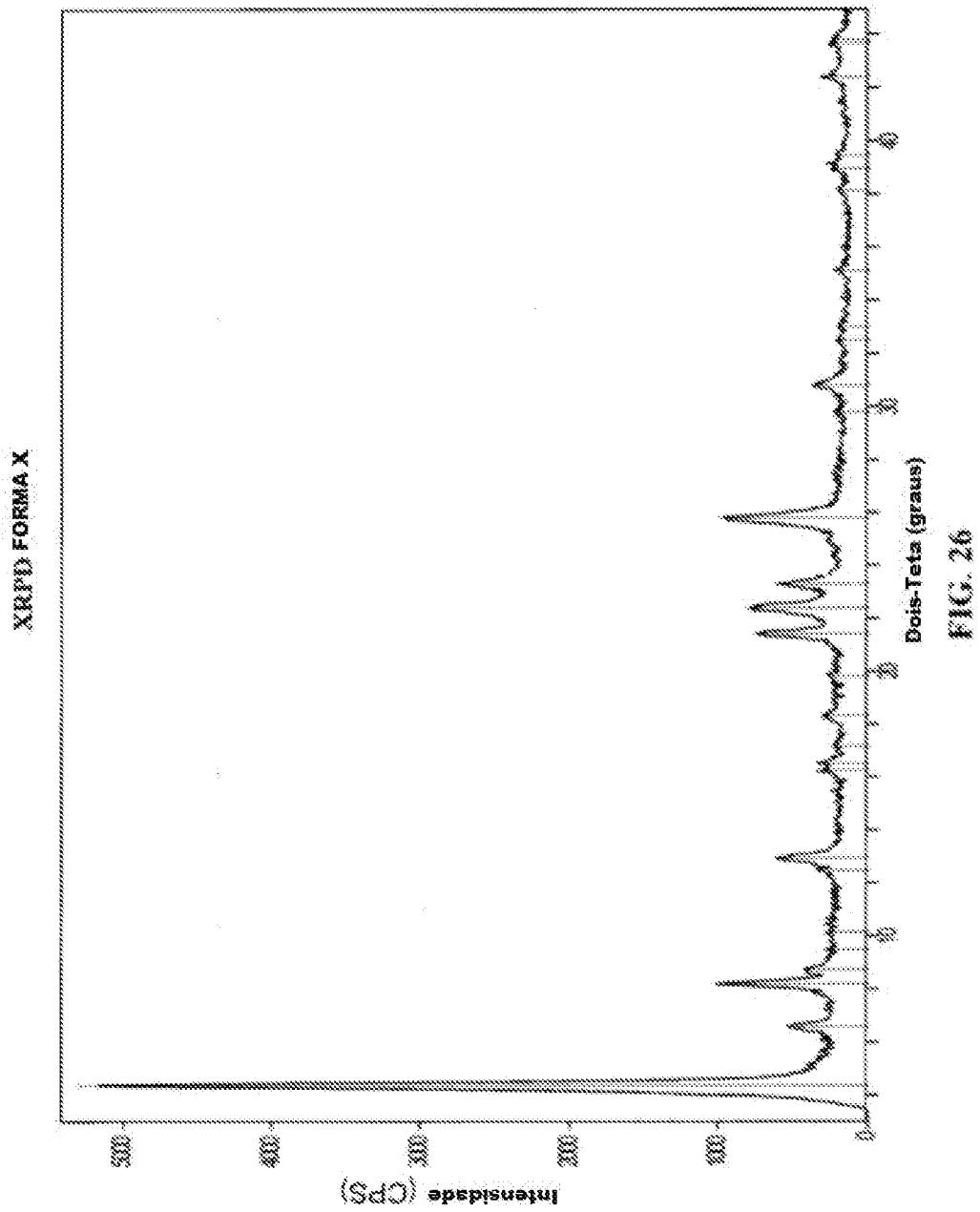
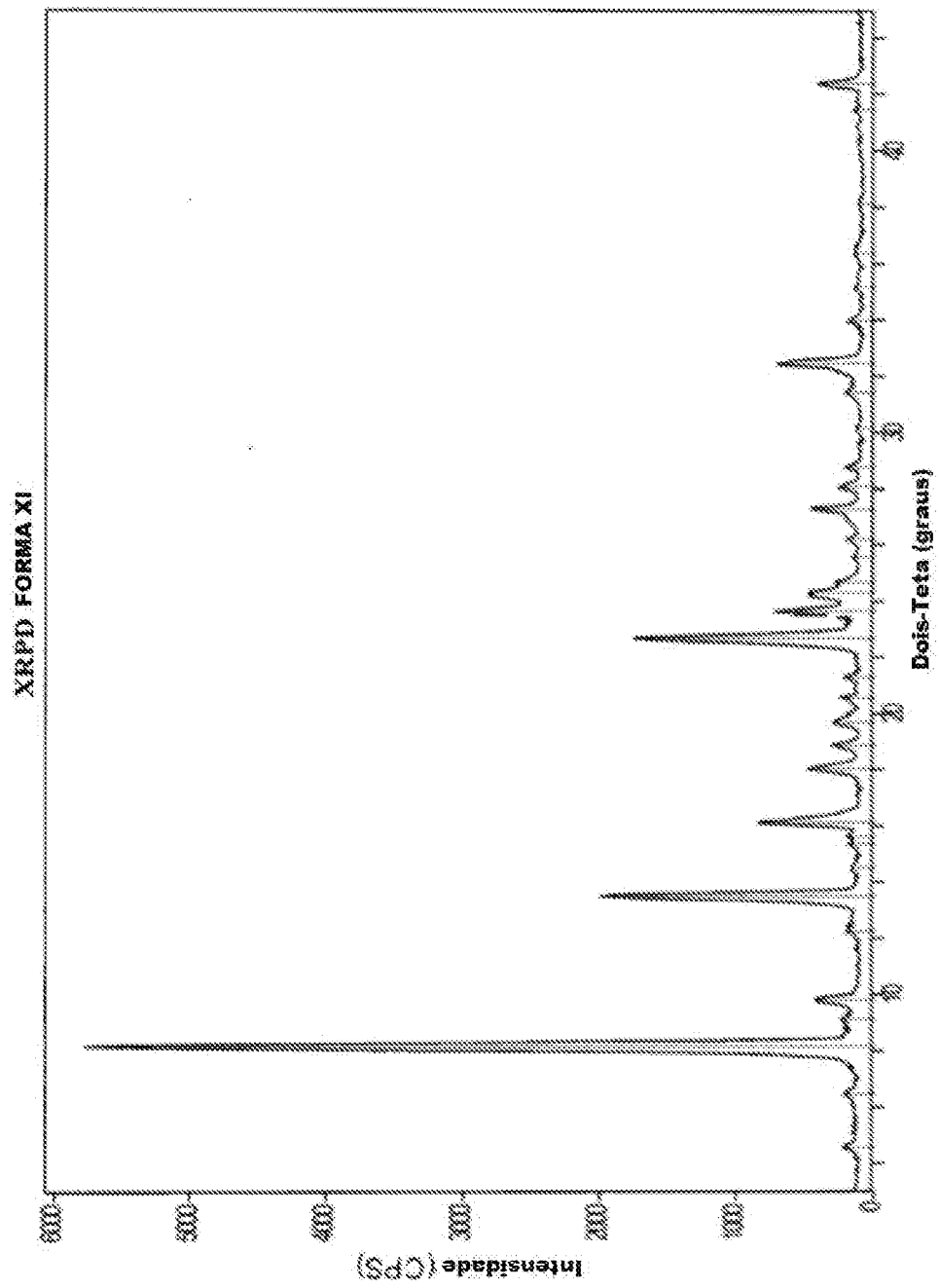


FIG. 25





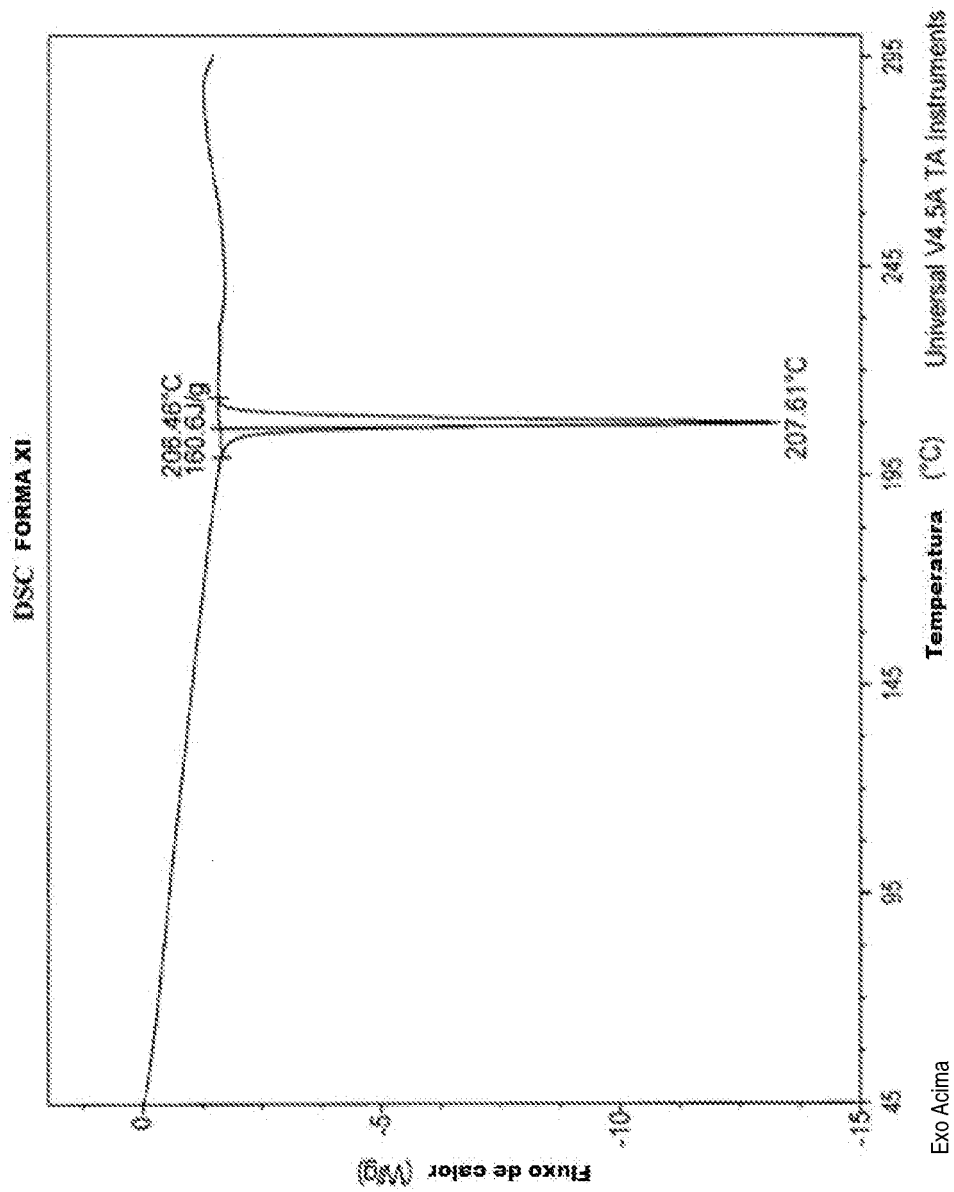


FIG. 28

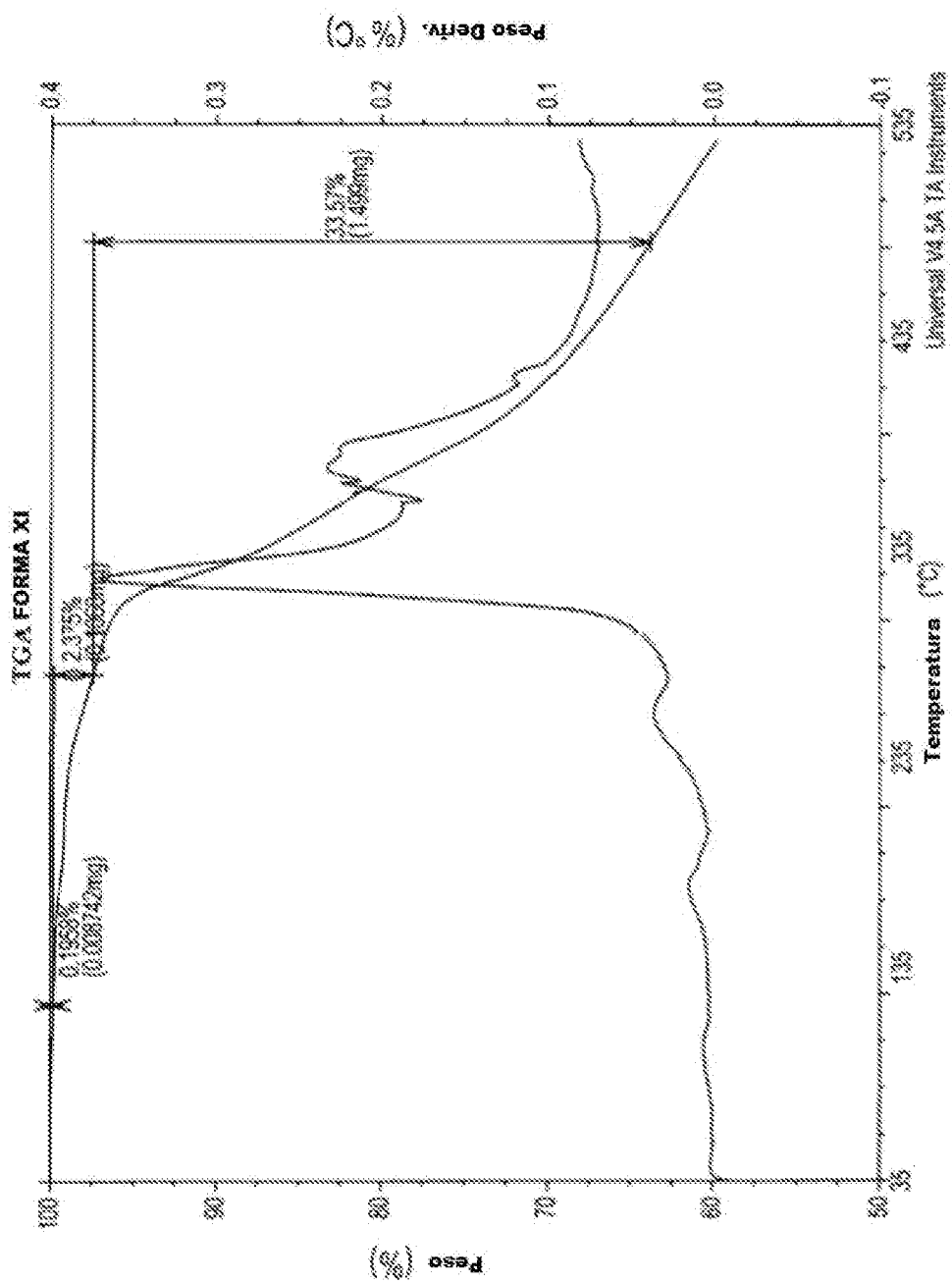


FIG. 29

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMAS CRISTALINAS DE UM INIBIDOR DE FGFR E PROCESSOS PARA PREPARAR AS MESMAS"**.

A presente invenção refere-se a formas sólidas de N-{[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]metil}acrilamida, métodos de preparação das mesmas e intermediários na preparação das mesmas que são úteis no tratamento de doenças associadas ou mediadas por FGFR, tal como câncer.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA 30 OU 60 DIAS 10.01.20
- Data de Geração do Código: 10/01/2020
- Hora de Geração do Código: 17:30:40
- Código de Controle:
 - Campo 1: A36EA07645EC94F4
 - Campo 2: F24573D9DCCA85C9