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

(11) BR 112014013332-8 B1

(22) Data do Depósito: 30/11/2012

(45) Data de Concessão: 06/09/2022

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE 7-(6-(2-HIDROXI-PROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TRANS)-4-METOXICICLOEXIL)-3,4-DIIDROPIRAZINO [2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA, UMA FORMA SÓLIDA DESSA E MÉTODOS DE SEU USO

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 31/4985; C07D 487/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/12/2011 US 61/566,109; 11/07/2012 US 61/670,419; 15/05/2012 US 61/647,288; 31/05/2012 US 61/653,439.

(73) Titular(es): SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC.

(72) Inventor(es): MAHMOUD S. ASSAF; TERRENCE JOSEPH CONNOLLY; ANGELA JOUBERT JAMES; KEVIN JOSEPH KLOPFER; WILLIAM WEI-HWA LEONG; ANIL MENON; AMANDA NICOLE MIKLOS.

(86) Pedido PCT: PCT US2012067172 de 30/11/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/082344 de 06/06/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 02/06/2014

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE 7-(6-(2-HIDROXI-PROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TRANS)-4-METOXICICLOEXIL)-3,4-DIIDROPIRAZINO [2, 3-B] PIRAZIN-2 (1H)-ONA, UMA FORMA SÓLIDA DESSA E MÉTODOS DE SEU USO. O presente documento se refere a composições de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-me toxicicloexil)-3, 4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, formas sólidas, isotopólogos e metabólitos dessas, e métodos de seu uso para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição.

"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE 7-(6-(2-HIDROXI-PROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TRANS)-4-METOXICICLOEXIL)-3,4-DIIDROPIRAZINO [2,3-*B*]PIRAZIN-2(1*H*)-ONA, UMA FORMA SÓLIDA DESSA E MÉTODOS DE SEU USO"

[0001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade de Pedido Provisório No. U.S. 61/566,109,depositado em 2 de dezembro de 2011, Pedido Provisório No. U.S. 61/647,288, depositado em 15 de maio de 2012, Pedido Provisório No. U.S. 61/653,439, depositado em 31 de maio de 2012 e Pedido Provisório No. U.S. 61/670,419,depositado em 11 de julho de 2012, cujos conteúdos estão aqui incorporados a título de referência.

1. CAMPO

[0002] Composições de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, uma forma sólida dessa, isotopólogos dessa, e métodos de seu uso para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição são fornecidas aqui.

2. ANTECEDENTES

[0003] A conexão entre a fosforilação de proteína anormal e a causa ou consequência de doenças é conhecida há mais de 20 anos. Consequentemente, as proteínas quinases se tornaram um grupo muito importante de alvos de fármaco. *Vide* Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Vários inibidores de proteína quinase foram usados clinicamente no tratamento de uma grande variedade de doenças, como câncer, doenças inflamatórias crônicas, diabetes, e acidente

vascular cerebral. *Vide* Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001), *Protein Kinase Inibidores for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005).

[0004] A elucidação da complexidade de vias de proteína quinase e a complexidade da relação e interação entre as várias proteínas quinases e rotas de quinase destacam a importância de desenvolver agentes farmacêuticos capazes de atuar como moduladores de proteína quinase, reguladores, ou inibidores que possuem atividade benéfica sobre múltiplas quinases ou múltiplas vias de quinase. Consequentemente, ainda há a necessidade de novos moduladores de quinase modulators.

[0005] A proteína denominada mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos), também conhecida como FRAP, RAFTI ou RAPT1, é uma proteína quinase Ser/Thr relacionada às lipídeo quinases da família fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K). Essa funciona como um sensor de níveis de mitógeno, energia, e nutrientes; e é um controlador central de crescimento celular. mTOR revelou-se como uma das proteínas mais importantes na via de mTOR/PI3K/Akt que regula o crescimento e a proliferação celular. Georgakis and Younes, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006). mTOR se apresenta em dois complexos, alvo de complexo de rapamicina em mamíferos 1 (mTORC1) que é complexado com raptor, e alvo de complexo de rapamacina em mamíferos 2 (mTORC2) que é complexado com rictor. EmboramTORC1 seja sensível a análogos

de rapamicina (como tensirolimo ou everolimo), mTORC2 é muito insensível à rapamicina (Kim *et al.*, *Cell* 110(2):163-175 (2002); Sarbassov *et al.*, *Science* 307:1098-1101 (2005)).

[0006] Diversos inibidores de mTOR foram ou estão sendo avaliados em testes clínicos para o tratamento de câncer. Por exemplo, tensirolimo foi aprovado para uso em carcinoma celular renal em 2007 e sirolimo foi aprovado em 1999 para a profilaxia de rejeição de transplante renal. Everolimo foi aprovado em 2009 para pacientes portadores de carcinoma celular renal que progrediu em inibidores de receptor de fator de crescimento endotelial vascular, em 2010 para astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associado à esclerose tuberosa (TS) em pacientes que exigem terapia, porém não são candidatos à resseção cirúrgica, e em2011 para tumores neuroendócrinos progressivos de origem pancreática (PNET) em pacientes com doença localmente avançada ou metastática. O sucesso clínico interessante, porém limitado desses compostos mTORC1 demonstra a utilidade de inibidores de mTOR no tratamento de câncer e rejeição de transplante, e o potencial aumentado de compostos com atividade inibitória de mTORC1 e mTORC2.

[0007] A preparação e seleção de uma forma sólida de um composto farmacêutico são complexas, visto que uma alteração na forma sólida pode afetar uma variedade de propriedades físicas e químicas do composto, que por sua vez podem fornecer benefícios ou desvantagens em processamento, formulação, estabilidade, e biodisponibilidade do composto. Os sólidos farmacêuticos potenciais incluem sólidos

cristalinos e sólidos amorfos. Um sólido amorfo é caracterizado por uma falta de ordem estrutural de longo prazo, enquanto um sólido cristalino é caracterizado por periodicidade estrutural. A classe desejada de sólidos farmacêuticos depende da aplicação específica; um sólido amorfo às vezes é selecionado com base, *por exemplo*, em um perfil de dissolução acentuado, enquanto um sólido cristalino pode ser desejado para propriedades, como estabilidade física ou química. *Vide* Vippagunta *et al.*, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 48:3-26 (2001); Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 48:27-42 (2001).

[0008] Sejam cristalinas ou amorfas, as formas sólidas potenciais de um composto farmacêutico podem incluir sólidos de componente único. Um sólido de componente único contém essencialmente o composto farmacêutico na ausência de outros compostos. Uma variedade entre materiais cristalinos de componente único pode se originar potencialmente, *por exemplo*, a partir do fenômeno de polimorfismo, em que há múltiplas disposições tridimensionais para um único composto farmacêutico. *Vide* Byrn *et al.*, Solid State Chemistry of Drugs, SSCI, West Lafayette (1999). A importância de polimorfos em substâncias farmacêuticas foi destacada pelo caso de Ritonavir, um inibidor de protease de HIV que foi formulado como cápsulas de gelatina macias. Cerca de dois anos após o produto ser lançado, a precipitação não antecipada de um novo polimorfo menos solúvel na formulação exigiu a remoção do produto do mercado até uma formulação

mais consistente poder ser desenvolvida. *Vide* Chemburkar *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 4:413-417 (2000).

[0009] Notavelmente, não é possível prever *a priori* se existem formas cristalinas de um composto, sem citar como preparar as mesmas de maneira bem-sucedida (*vide, por exemplo,* Braga and Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism," *Chem. Commun.*:3635-3645 (em relação à engenharia de cristal, se as instruções não forem muito precisas e/ou se outros fatores externos afetarem o processo, o resultado pode ser imprevisível); Jones *et al.*, 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement," *MRS Bulletin 31*:875-879 (No momento geralmente não é possível prever de maneira computacional o número de polimorfos observáveis mesmo das moléculas mais simples); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism," *Advanced Drug Delivery Reviews 56*:301-319 ("Price"); and Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism," *ACA Transactions 39*:14-23 (ainda há muito a ser aprendido e feito antes de uma pessoa poder determinar com qualquer grau de confiança a capacidade de prever uma estrutura de cristal, formas muito menos polimórficas)). A preparação de formas sólidas é de grande importância no desenvolvimento de um composto farmacêutico seguro, eficaz, estável e comercializável.

[0010] A citação ou identificação de quaisquer referências nessa descrição não deve ser considerada como

uma admissão que as referências são anteriores a essa descrição.

3. SUMÁRIO

[0011] Composições de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desses são fornecidas aqui. Em uma modalidade, a forma sólida é cristalina. Em outra modalidade, a forma sólida é uma forma cristalina de componente único de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Ainda em outra modalidade, a forma sólida é Forma cristalina A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0012] Ainda em outra modalidade, a forma sólida é um hidrato. Ainda em outra modalidade, a forma sólida é uma Forma de hidrato B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0013] Ainda em outra modalidade, a forma sólida é anidra. Ainda em outra modalidade, a forma sólida é a Forma anidra C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0014] Ainda em outra modalidade, a forma sólida é um solvato. Ainda em outra modalidade, a forma sólida é a Forma de solvato de metanol D de 7-(6-(2-

hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0015] Ainda em outra modalidade, a forma sólida é um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0016] Em outra modalidade, o isotopolólogo é enriquecido em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H.

[0017] Sem se ater a nenhuma teoria particular, uma forma sólida fornecida aqui possui propriedades físicas e/ou químicas vantajosas particulares que a torna útil, *por exemplo*, em fabricação, processamento, formulação e/ou armazenamento, enquanto também possui propriedades biológicas particularmente vantajosas, como, *por exemplo*, biodisponibilidade e/ou atividade biológica.

[0018] Também são fornecidas composições farmacêuticas que compreendem 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal, isotopólogo, metabólito ou forma sólida farmaceuticamente aceitável desse, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0019] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende uma forma sólida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0020] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende a Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, e um ou mais um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis

[0021] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende a Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0022] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende a Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0023] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende a Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0024] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0025] Em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende um isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-

exil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade, o isotopólogo é enriquecido em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H.

[0026] Adicionalmente, são fornecidos aqui isotopólogos de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, inclusive isotopólogos enriquecidos em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H, inclusive aqueles apresentados aqui.

[0027] Adicionalmente, são fornecidos aqui métodos de tratar ou prevenir uma doença, distúrbio, ou condição em um indivíduo, que compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal, isotopólogo, metabólito ou forma sólida farmaceuticamente aceitável. Em determinadas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é câncer, condições inflamatórias, condições imunológicas, doenças neurodegenerativas, diabetes, obesidade, distúrbios neurológios, doenças relacionadas à idade, e/ou condições cardiovasculares, e/ou condições tratáveis ou preveníveis por inibição de uma via de quinase. Em uma modalidade, a via de quinase é a via mTOR/PI3K/Akt.

[0028] Métodos de tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição em um indivíduo são fornecidos aqui, esses compreendem inibir uma via de quinase no dito indivíduo com um metabólito de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-

diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em determinadas modalidades, o metabólito é o metabólito de O-desmetila (que possui o nome 1-((1r,4r)-4-hidroxicicloexil)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona). Em determinadas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é câncer, condições inflamatórias, condições imunológicas, doenças neurodegenerativas, diabetes, obesidade, distúrbios neurológicos, doenças relacionadas à idade, e/ou condições cardiovasculares, e/ou condições tratáveis ou preveníveis por inibição de uma via de quinase. Em uma modalidade, a via de quinase é a via mTOR/PI3K/Akt.

[0029] Proporcionam-se aqui métodos de tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição em um indivíduo, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto que fornece um metabólito de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona mediante a administração no dito paciente. Em determinadas modalidades, o metabólito é o metabólito de O-desmetila (que possui o nome 1-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona). Em determinadas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é câncer, condições inflamatórias, condições imunológicas, doenças neurodegenerativas, diabetes, obesidade, distúrbios neurológicos, doenças relacionadas à idade, e/ou condições cardiovasculares, e/ou condições tratáveis ou preveníveis por inibição de uma via

de quinase. Em uma modalidade, a via de quinase é a via de mTOR/PI3K/Akt.

[0030] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0031] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0032] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0033] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0034] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0035] Em outra modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em uma modalidade, o isotopólogo é enriquecido em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H.

[0036] Proporcionam-se ainda métodos de tratar ou prevenir uma doença proliferativa em um indivíduo, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse.

[0037] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0038] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0039] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-

il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0040] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0041] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0042] Em outra modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em uma modalidade, o isotopólogo é enriquecido em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H.

[0043] Proporcionam-se aqui métodos de tratar ou prevenir uma doença mediada por mTOR em um indivíduo, que compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse dessa.

[0044] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente

eficaz da Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0045] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0046] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0047] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0048] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0049] Em outra modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-

diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em uma modalidade, o isotopólogo é enriquecido em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H.

[0050] Proporcionam-se aqui métodos de inibir o crescimento de uma célula, que compreende contatar a célula com uma composição de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse dessa.

[0051] Em uma modalidade, o método compreende contatar a célula com a Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0052] Em uma modalidade, o método compreende contatar a célula com a Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0053] Em uma modalidade, o método compreende contatar a célula com a Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0054] Em uma modalidade, o método compreende contatar a célula com a Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0055] Em uma modalidade, o método compreende contatar a célula com um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-

metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0056] Em outra modalidade, o método compreende contatar uma célula com um isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em uma modalidade, o isotopólogo é enriquecido em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H.

[0057] Proporcionam-se aqui métodos de modular a atividade de quinase TOR, que compreende contatar a quinase TOR com uma composição de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal, isotopólogo, metabólito, ou forma sólida farmaceuticamente aceitável dessa.

[0058] Em uma modalidade, o método compreende contatar a quinase TOR com a Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0059] Em uma modalidade, o método compreende contatar a quinase TOR com a Forma B de7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0060] Em uma modalidade, o método compreende contatar a quinase com a Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0061] Em uma modalidade, o método compreende contatar a quinase TOR com a Forma D de 7-(6-(2-

hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0062] Em uma modalidade, o método compreende contatar a quinase com um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0063] Em outra modalidade, o método compreende o método compreende contatar a quinase TOR com um isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em uma modalidade, o isotopólogo é enriquecido em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H.

[0064] São proporcionados no presente documento métodos para tratar ou prevenir um tumor sólido, linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo que compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma composição de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, isotopólogo, metabólito ou um sal ou forma sólida farmaceuticamente aceitável dessa, em um indivíduo que possui um tumor sólido, linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo.

[0065] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0066] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0067] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0068] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0069] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0070] Em outra modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em uma modalidade, o isotopólogo é enriquecido em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H.

[0071] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para atingir um

Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1) de doença de resposta completa, resposta parcial ou estável, aprimorar o International Workshop Criteria (IWC) para NHL, International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma (IURC), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) ou Response Assessment for Neuro-Oncology (RANO) Working Group para GBM que compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma composição de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse dessa em um indivíduo que possui um tumor sólido, linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo

[0072] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0073] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0074] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-

il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0075] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0076] Em uma modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0077] Em outra modalidade, o método compreende administrar no indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em uma modalidade, o isotopólogo é enriquecido em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H.

[0078] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona amorfa em tolueno, MTBE (éter metil terc-butílico), DIPE (éter diisopropílico), THF (tetraidrofurano), DME (dimetoxietano), IPAc (acetato de isopropila), EtOAc (acetato de etila), MIBK

(metil isobutil cetona), acetona, IPA (álcool isopropílico), etanol, ACN (acetonitrila), nitrometano, ou IPA:água (95:5) e permite-se que a solução resultante evapore à temperatura ambiente.

[0079] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em uma mistura de BHT (hidroxitolueno butilado), IPA e água, aquecer e então resfriar à temperatura ambiente.

[0080] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em uma mistura de BHT e MeOAc (acetato de metila), aquecer, resfriar à temperatura ambiente, destilar sob vácuo e contatar com n-heptano.

[0081] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-

hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em uma mistura de BHT, IPA e água, aquecer a mistura e adicionar água, resfriar a mistura, coletar por filtração, lavar com IPA & água, e secar. Em determinadas modalidades, esse processo compreende ainda adicionar uma pequena quantidade de Forma B em água à mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em BHT, IPA e água.

[0082] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em uma mistura de BHT, MeOH, destilar para remover MeOH, destilação adicional com IPA, resfriar a mistura, coletar por filtração, lavar com IPA e secar.

[0083] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em uma mistura de BHT em MeOH, aquecer, então resfriar com agitação, coleta por filtração, lavagem e secagem.

[0084] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreendem misturar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona com pinacol em solução, aquecer até os sólidos serem dissolvidos, destilar a dita solução e semear com um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0085] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para preparar uma composição fornecida aqui, que compreende: (i) pesar uma quantidade desejada de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse dessa e a quantidade desejada de excipientes; (ii) misturar ou combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse dessa e os excipientes; (iii) passar a mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma

sólida desse dessa e os excipientes através de uma peneira; (iv) misturar ou combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse e os excipientes; (v) pesar a quantidade desejada de agentes lubrificantes; (vi) passar os agentes lubrificantes através de uma peneira; (vii) misturar ou combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse, os excipientes e os agentes lubrificantes; (viii) que compreendem a mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse, os excipientes e os agentes lubrificantes; e (ix) cobrir a mistura comprimida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse, os excipientes e os agentes lubrificantes.

[0086] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para preparar uma composição fornecida aqui, que compreende: (i) pesar a quantidade desejada de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-

b]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse e a quantidade desejada de excipientes; (ii) passar os excipientes através de uma peneira; (iii) misturar ou combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse e os excipientes; (iv) passar a mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse dessa e os excipientes através de uma peneira; (v) misturar ou combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse dessa e os excipientes; (vi) pesar a quantidade desejada de agentes lubrificantes; (vii) passar os agentes lubrificantes através de uma peneira; (viii) misturar ou combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse dessa, os excipientes e os agentes lubrificantes; (ix) que compreendem a mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse dessa, os

excipientes e os agentes lubrificantes; e (x) cobrir a mistura comprimida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse dessa, os excipientes e os agentes lubrificantes.

4. BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0087] A Figura 1 mostra um difratograma de raios X de pó da Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0088] A Figura 2 mostra fotografias de microscopia de luz da Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0089] A Figura 3 mostra um termograma termogravimétrico (parte superior) e um termograma calorimétrico de varredura diferencial (parte inferior) da Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0090] A Figura 4 mostra curvas DVS de cinética (parte superior) e isoterma (parte inferior) DVS da Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0091] A Figura 5 mostra perfis de dissolução de tabletes de 20 mg da Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-

diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona (Núcleo vs Revestido).

[0092] A Figura 6 mostra um termograma calorimétrico de varredura diferencial (DSC) de um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0093] A Figura 7 mostra um difratograma de raios X de pó de um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclo-exil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0094] A Figura 8 fornece perfis de concentração plasmática-tempo em homens adultos saudáveis administrados com uma única dose oral de 20 mg de Composto A.

[0095] A Figura 9 mostra um difratograma de raios X de pó da Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0096] A Figura 10 mostra um termograma calorimétrico de varredura diferencial (DSC) da Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0097] A Figura 11 mostra um difratograma de raios X de pó da Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0098] A Figura 12 mostra um termograma calorimétrico de varredura diferencial (DSC) da Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[0099] A Figura 13 mostra um termograma calorimétrico de varredura diferencial (DSC) da Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

[00100] A Figura 14 mostra difratograma de raios X de pó da Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

5. DESCRIÇÃO DETALHADA

5.1 DEFINIÇÕES

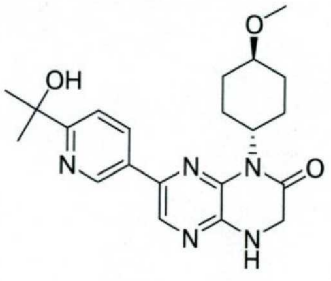
[00101] Para facilitar o entendimento da descrição apresentada aqui, inúmeros termos são definidos abaixo.

[00102] Geralmente, a nomenclatura usada aqui e os procedimentos laboratoriais em química orgânica, química medicinal, e farmacologia descritos aqui são aqueles bem conhecidos e comumente empregados na técnica. Exceto onde definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados aqui geralmente possuem o mesmo significado como comumente entendido por um elemento versado na técnica à qual essa descrição pertence.

[00103] Deve ser observado que se houver uma discrepância entre uma estrutura mostrada e um nome dado a essa estrutura, a estrutura mostrada deve receber mais

atenção. Ademais, se a estereoquímica de uma estrutura ou uma porção de uma estrutura não for indicada, por exemplo, em negrito ou linhas tracejadas, a estrutura ou porção da estrutura deve ser interpretada como incluindo todos os estereoisômeros dessa.

[00104] O termo "Composto A" se refere a o 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que também possui os nomes químicos 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1r,4r)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona e 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R*,4R*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, que possui a seguinte estrutura:



,

que inclui sais, isotopólogos, formas sólidas e metabólitos farmaceuticamente aceitáveis desses.

[00105] O Composto A pode ser preparado de acordo com os métodos descritos na Publicação de Pedido de Patente Nos. U.S. 2010/0216781 e 2011/0137028, cujos conteúdos estão aqui incorporados a título referência em sua totalidade. O Composto A também pode ser sintetizado de acordo com outros métodos evidentes para os elementos versados na técnica com base na instrução aqui.

[00106] O termo "indivíduo" se refere a um animal, inclusive, mas sem se limitar a, um primata (*por exemplo*, humano), vaca, porco, ovelha, cabra, cavalo, cão, gato, coelho, rato, ou camundongo. Os termos "indivíduo" e "paciente" são usados aqui de maneira intercambiável em referência, por exemplo, a um indivíduo mamífero, como um indivíduo humano, em uma modalidade, um humano. Em uma modalidade, o indivíduo tem ou é suscetível a ter uma doença, distúrbio ou condição fornecida aqui.

[00107] O termo "tratar", "tratando", ou "tratamento" significa um alívio, no todo ou em parte, de uma doença, distúrbio ou condição fornecida aqui, ou um ou mais sintomas associados à doença, distúrbio ou condição, ou reduzir ou deter a progressão ou piora adicional da doença, distúrbio ou condição, ou um ou mais sintomas associados à doença, distúrbio ou condição.

[00108] O termo "prevenir", "prevenindo", ou "prevenção" significa a prevenção do início, recorrência, ou disseminação de uma doença, distúrbio ou condição fornecida aqui, ou um ou mais sintomas associados à doença, distúrbio ou condição, em um indivíduo em risco de desenvolver a doença, distúrbio ou condição.

[00109] O termo "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere, em uma modalidade, a uma quantidade de Composto A capaz de aliviar, no todo ou em parte, um ou mais sintomas associados a uma doença, distúrbio ou condição fornecida aqui, ou reduzir ou deter a progressão ou piora de um ou mais sintomas da

doença, distúrbio ou condição; em outra modalidade, uma quantidade capaz de prevenir ou proporcionar a profilaxia da doença, distúrbio ou condição em um indivíduo em risco de desenvolver a doença, distúrbio ou condição, como câncer, condições inflamatórias, condições imunológicas, doenças neurodegenerativas, diabetes, obesidade, distúrbios neurológicos, doenças relacionadas à idade, e/ou condições cardiovasculares, e/ou doenças, distúrbios, e condições tratáveis ou preveníveis por inibição de uma via de quinase, por exemplo, a via mTOR/PI3K/Akt. Em uma modalidade, uma quantidade eficaz de um composto é uma quantidade que inibe uma quinase em uma célula, como, por exemplo, *in vitro* ou *in vivo*. Em uma modalidade a quinase é quinase TOR. Em determinadas modalidades, a quantidade eficaz de um composto inibe a quinase em uma célula em cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, ou cerca de 99%, comparado com a atividade da quinase em uma célula não tratada. Em uma modalidade, "quantidade eficaz" se refere à quantidade de Composto A capaz de aliviar, no todo ou em parte, sintomas associados a um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma, inclusive tumores sólidos avançados), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, ou

reduzir ou deter a progressão ou piora adicional desses sintomas, ou tratar ou prevenir um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo em um indivíduo que tem ou está em risco de ter a tumor sólido, linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo. Conforme será avaliado pelos elementos versados na técnica, espera-se que a quantidade eficaz de um composto descrito aqui possa variar dependendo da indicação que será tratada, *por exemplo*, a quantidade eficaz do composto também poderia ser diferente para tratar pacientes que sofrem, ou estão em risco, de condições inflamatórias relativas à quantidade eficaz do composto para tratar pacientes que sofrem, ou estão em risco, de um distúrbio diferente, *por exemplo*, um distúrbio fornecido aqui.

[00110] No contexto de um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma, inclusive tumores sólidos avançados), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, a inibição pode ser avaliada pela inibição ou retardo de

progressão de doença, inibição de crescimento tumoral, redução ou regressão de tumor(es) primários e/ou secundários, alívio de sintomas relacionados ao tumor, melhora na qualidade de vida, inibição de fatores tumorais secretados (inclusive hormônios tumorais secretados, como aqueles que contribuem para a síndrome carcinoide), reduções em marcadores de hormônios endócrinos (por exemplo, cromogranina, gastrina, serotonina, e/ou glucagon), aparecimento retardado ou recorrência de tumores primários secundários, desenvolvimento retardado de tumores primários e/ou secundários, ocorrência reduzida de tumores primários e/ou secundários, gravidade retardada ou reduzida de efeitos secundários de doença, crescimento tumoral interrompido e/ou regressão de tumores, Tempo de Progressão aumentado (TTP), Sobrevida Livre de Progressão aumentada (PFS), Sobrevida Global aumentada (OS), entre outros. OS como usado aqui significa o tempo de randomização até a morte a partir de qualquer causa, e é medida na população com intenção de tratar. TTP como usado aqui significa o tempo de randomização até a progressão de tumor objetiva; TTP não inclui mortes. Como usado aqui, PFS significa o tempo de randomização até a progressão de tumor objetiva ou morte. Em uma modalidade, as taxas de PFS serão computadas utilizando as estimativas de Kaplan-Meier. No extremo, a inibição completa, é referida aqui como a prevenção ou quimioprevenção. Nesse contexto, o termo "prevenção" inclui prevenir o início de tumor sólido clinicamente evidente (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não

pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma, inclusive tumores sólidos avançados), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo ou prevenir o início de um estágio pré-clinicamente evidente de um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma, inclusive tumores sólidos avançados), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo. Também pretende-se incluir por essa definição a prevenção de transformação em células malignas ou parada ou reversão da progressão de células pré-malignas em células malignas. Isso inclui o tratamento profilático daqueles em risco de desenvolver um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma, inclusive tumores sólidos avançados), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo.

[00111] O termo "câncer" se refere a qualquer um entre vários neoplasmas malignos caracterizados pela

proliferação de células que podem invadir o tecido circundante e causar metástase em novos locais do corpo. Os tumores benignos e malignos são classificados de acordo com o tipo de tecido onde esses são encontrados. Por exemplo, fibromas são neoplasmas de tecido conjuntivo fibroso, e melanomas são crescimentos anormais de células de pigmento (melanina). Os tumores malignos que se originam de tecido epitelial, *por exemplo*, na pele, brônquios, e estômago, são denominados carcinomas. As malignidades de tecido glandular epitelial como encontradas na mama, próstata, e cólon, são conhecidas como adenocarcinomas. Os crescimentos malignos de tecido conjuntivo, *por exemplo*, músculo, cartilagem, tecido da linfa, e osso, são denominados sarcomas. Linfomas e leucemias são malignidades que surgem entre os glóbulos brancos. Através do processo de metástase, a migração de célula tumoral para outras áreas do corpo estabelece neoplasmas em áreas distantes do local de aparecimento inicial. Os tecidos ósseos são um dos locais mais favoráveis a metástases de tumores malignos, ocorrendo em cerca de 30% de todos os casos de câncer. Entre os tumores malignos, canceres do pulmão, mama, próstata ou similares são particularmente considerados como propensos a criar metástase no osso.

[00112] Um "tumor sólido avançado" como usado aqui, significa um tumor sólido que se espalhou localmente, ou criou metástase ou se espalhou para outra parte do corpo.

[00113] Em determinadas modalidades, o tratamento pode ser avaliado por Critério de Avaliação de

Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1) (*vide* Thereasse P., et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216 and Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247). As respostas totais para todas as combinações possíveis de respostas de tumor em lesões alvo e não alvo com ou sem o aparecimento de novas lesões são as seguintes:

Lesões alvo	**Lesões não alvo**	**Novas lesões**	**Resposta total**
CR	CR	Não	CR
CR	Resposta incompleta/SD	Não	PR
PR	Não-PD	Não	PR
SD	Não-PD	Não	SD
PD	Alguma	Sim ou Não	PD
Alguma	PD	Sim ou não	PD
Alguma	Alguma	Sim	PD

CR = resposta completa; PR = resposta parcial; SD = doença estável; e PD = doença progressiva.

[00114] Em relação à avaliação de lesões alvo, a resposta completa (CR) é o desaparecimento de todas as lesões alvo, a resposta parcial (PR) é uma redução de pelo menos 30% na soma do diâmetro mais longo de lesões alvo, adotando como referência a soma de linha de base de diâmetro mais longo, doença progressiva (PD) é um aumento de pelo menos 20% na suma do diâmetro mais longo de lesões alvo, adotando como referência a menor soma de diâmetro mais longo

registrada desde que o tratamento foi iniciado ou o aparecimento de uma ou mais novas lesões e doença estável (SD) não é reduzido o suficiente para qualificar a resposta parcial nem é aumentada o suficiente para qualificar a doença progressiva, adotando como referência a menor soma de diâmetro mais longo desde que o tratamento foi iniciado.

[00115] Em relação à avaliação de lesões não alvo, a resposta completa (CR) é o desaparecimento de todas as lesões não alvo e a normalização de nível de marcador de tumor; resposta incompleta/doença estável (SD) é a persistência de uma ou mais lesões não alvo e/ou a manutenção de nível de marcador de tumor acima dos limites normais, e doença progressiva (PD) é o aparecimento de uma ou mais novas lesões e/ou progressão inequívoca de lesões não alvo existentes.

[00116] Em determinadas modalidades, o tratamento de linfoma pode ser avaliado pelos Critérios de Workshop Internacional (IWC) para linfoma não-Hodgkin (NHL) (*vide* Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, et. al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586), utilizando a resposta e as definições finais mostradas abaixo:

Resposta	Definição	Massas nodais	Baço, fígado	Medula Óssea
CR	Desaparecimento de toda evidência de doença	(a) avidez por FDG ou PET positivo antes da terapia; massa de qualquer tamanho permitido se PET negativo (b) Avidez variavelmente por FDG ou PET negativo; regressão para tamanho normal em CT	Nódulos não palpáveis desaparecerem	Infiltrado removido em biópsia repetida se indeterminado por morfologia, imunoisto-química deve ser negativo
PR	Regressão de doença mensurável e sem novos locais	≥50% de redução em SPD de até 6 massas dominantes maiores; sem aumento de tamanho de outros nodos (a) Avidez por FDG ou PET positivo antes da terapia; um ou mais PET positivos em local anteriormente envolvido (b) Avidez variavelmente por FDG ou PET negativo; regressão em CT	≥50% de redução em SPD de nódulos (para único nódulo em maior diâmetro transversal); sem aumento de tamanho de fígado ou baço	Irrelevante se positivo antes da terapia; tipo de célula deve ser especificado
SD	Falha para obter CR/PR ou PD	(a) Avidez por FDG ou PET positivo antes da terapia; PET positivo em locais anteriores de doença e sem novos locais em CT ou PET (b) Avidez variavelmente por FDG ou PET negativo; sem alteração de tamanho de lesões anteriores em CT		

Resposta	Definição	Massas nodais	Baço, fígado	Medula Óssea
PD ou Doença recidi-vada	Qualquer nova lesão ou aumento em ≥ 50% de locais anteriorment e envolvidos de nadir	Aparecimento de uma nova lesão (s) ≥1,5 cm em qualquer eixo geométrico, ≥50% de aumento em SPD de mais de um nodo, ou ≥50% de aumento em diâmetro mais longo de um nodo anteriormente identificado ≥1 cm em eixo geométrico curto Lesões PET positivas se linfoma por avidez por FDG ou PET positivo antes da terapia	≥50% de aumento de nadir em SPD de qualquer lesão anterior	Novo envolvimento ou recorrente

Abreviações: CR, remissão completa; FDG, [^{18}F]fluorodesoxiglucose; PET, tomografia por emissão de pósitron; CT, tomografia computadorizada; PR, remissão parcial; SPD, soma do produto dos diâmetros; SD, doença estável; PD, doença progressiva.

Critério de Avaliação	Pacientes	Definição	Medido a partir de
Primário			
Sobrevida global	Todos	Morte como resultado de qualquer causa	Entrada no estudo
Sobrevida livre de progressão	Todos	Progressão de doença ou morte como resultado de qualquer causa	Entrada no estudo
Secundário			
Sobrevida livre de evento	Todos	Falha de tratamento ou morte como resultado de qualquer causa	Entrada no estudo
Tempo de progressão	Todos	Tempo de progressão ou morte como resultado de linfoma	Entrada no estudo
Sobrevida livre de doença	Em CR	Tempo de recaída ou morte como resultado de linfoma ou toxicidade aguda de tratamento	Documentação de resposta
Duração de resposta	Em CR ou PR	Tempo de recaída ou progressão	Documentação de resposta

Critério de Avaliação	Pacientes	Definição	Medido a partir de
Sobrevida linfoma-específica	Todos	Tempo até a morte como resultado de linfoma	Entrada no estudo
Tempo até o próximo tratamento	Todos	Tempo até o novo tratamento	Final de tratamento primário

Abreviações: CR: remissão completa; PR: remissão parcial.

[00117] Em uma modalidade, um critério de avaliação de linfoma é a evidência de benefício clínico. O benefício clínico pode refletir a melhora na qualidade de vida, ou redução em sintomas do paciente, exigências de transfusão, infecções frequentes, ou outros parâmetros. O tempo até o reaparecimento ou progressão de sintomas relacionados a linfoma também pode ser usado nesse critério de avaliação.

[00118] Em determinadas modalidades, o tratamento de mieloma múltiplo pode ser avaliado pelos Critérios Internacionais de Resposta ao Tratamento para Mieloma Múltiplo (IURC) (*vide* Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria fou multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7), utilizando a reposta e as definições de critério de avaliação mostradas abaixo:

Subcategoria de resposta	Critérios de Resposta[a]
sCR	CR como definido abaixo Razão de FLC normal e Ausência de células clonais em medula óssea[b] por imunoistoquímica

Subcategoria de resposta	Critérios de Resposta[a]
	ou imunofluorescência
CR	Imunofixação negativa no soro e urina e Desaparecimento de qualquer plasmacitoma de tecido mole e <5% de células plasmáticas em medula óssea[b]
VGPR	Proteína M em soro e urina detectável por imunofixação, porém não em eletroforese ou 90% ou mais de redução em proteína M em soro mais nível de proteína M em urina <100mg por 24 h
PR	≥50% de redução de proteína M em soro e redução em 24 h de proteína M urinária em ≥90% ou para <200mg por 24 h Se a proteína M em soro e urina foi imensurável,[d] uma redução de ≥50% na diferença entre os níveis de FLC envolvidos e não envolvidos é exigida em vez dos critérios de proteína M Se a proteína M em soro e urina for imensurável, e o ensaio de cadeias leves livres séricas também for imensurável, uma redução de ≥50% em células plasmáticas é exigida em vez de proteína M, visto que a porcentagem de células plasmáticas de medula óssea inicial é ≥30% Além dos critérios listados acima, se presente em uma linha de base, uma redução de ≥50% no tamanho de plasmacitomas de tecido mole também é exigida
SD (não recomendado para uso como um indicador de resposta; a estabilidade de doença é mais bem descrita ao fornecer as estimativas de tempo de progressão)	Critérios não cumpridos para CR, VGPR, PR ou doença progressiva

Abreviações: CR, resposta completa; FLC, cadeia leve livre; PR, resposta parcial; SD, doença estável; sCR, resposta completa severa; VGPR, resposta parcial muito satisfatória; [a]Todas as categorias de resposta exigem duas avaliações consecutivas realizadas a qualquer momento antes da instituição de qualquer terapia nova; as categorias também não exigem evidência conhecida de lesões ósseas progressivas ou novas se estudos radiográficos forem realizados. Os estudos radiográficos não são exigidos para satisfazer essas exigências de resposta; [b]Confirmação com biópsia de medula óssea repetida não é necessária; [c]Presença/ausência de células clonais está baseada na razão κ/λ. Uma razão κ/λ anormal por imunoistoquímica e/ou imunofluorescência exige um mínimo de 100 células plasmáticas para análise. Uma razão anormal que reflete a presença de um clone anormal é κ/λ de >4:1 ou <1:2. [d]Doença mensurável definida por pelo menos uma das seguintes medidas: Células plasmáticas de medula óssea ≥30%; Proteína M em soro ≥1 g/dl (≥10 gm/l)[10 g/l]; Proteína M em urina ≥200 mg/24 h; Ensaio de FLC sérica: Nível de FLC envolvido≥10 mg/dl (≥100 mg/l); desde que a razão de FLC sérica seja anormal.

[00119] Os procedimentos, convenções, e definições descritos abaixo oferecem diretrizes para implementar as recomendações de Response Assessment for Neuro-Oncology (RANO) Working Group regarding response criteria for high-grade gliomas (Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., et al. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology

working group. J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972). Modificações primárias nos critérios RANO para Critérios de Time Point Responses (TPR) podem incluir a adição de convenções operacionais para definir mudanças na dose de glucocorticoide, e a remoção de componente de deterioração clínica dos indivíduos para se concentrar em avaliações radiológicas objetivas. A varredura MRI de linha de base é definida como a avaliação realizada no final do período de repouso pós-cirúrgico, antes de reiniciar o tratamento com composto. A MRI inicial é usada como a referência para avaliar a resposta completa (CR) e a resposta parcial (PR). Enquanto a menor SPD (soma dos produtos de diâmetros perpendiculares) obtida em avaliações iniciais ou subsequentes será designada como a avaliação nadir e utilizada como a referência para determinar a progressão. Durante 5 dias anteriores a qualquer varredura MRI definida por protocolo, os indivíduos não receberam glucocorticoides ou estão em uma dose estável de glucocorticoides. Uma dose estável é definida como a mesma dose diária para os 5 dias consecutivos anteriores à varredura MRI. Se a dose de glucocorticoide prescrita for alterada nos 5 dias antes da varredura inicial, uma nova varredura inicial é exigida com uso de glucocorticoide para cumprir os critérios descritos acima. As seguintes definições serão usadas.

[00120] Lesões Mensuráveis: Lesões mensuráveis são lesões impregnadas por contraste que podem ser medidas de maneira bidimensional. Uma medida é obtida do diâmetro de tumor de impregnação máxima (também conhecido como o

diâmetro mais longo, LD). O diâmetro perpendicular mais longo é medido na mesma imagem. As retículas de cabelo de medidas bidimensionais devem se cruzar e o produto desses diâmetros será calculado.

[00121] Diâmetro Mínimo: Imagem ponderada T1 em que as seções possuem 5 mm com 1 mm de salto. O LD mínimo de uma lesão mensurável é ajustado como 5 mm por 5 mm. Diâmetros maiores podem ser exigidos para a inclusão e/ou designação como lesões alvo. Após a linha de base, as lesões alvo que se tornaram menores do que a exigência mínima para a medida ou não são mais receptivas à medida bidimensional serão registradas no valor padrão de 5 mm para cada diâmetro abaixo de 5 mm. As lesões que desapareceram serão registradas como 0 mm por 0 mm.

[00122] Lesões Multicêntricas: As lesões que são consideradas multicêntricas (ao contrário de contínuas) são lesões onde há intervenção normal de tecido cerebral entre duas (ou mais) lesões. Para lesões multicêntricas que são focos diferentes de melhora, a abordagem é medir separadamente cada lesão impregnada que cumpre os critérios de inclusão. Se não houver tecido cerebral normal entre duas (ou mais) lesões, essas serão consideradas a mesma lesão.

[00123] Lesões Não mensuráveis: Todas as lesões que não cumprem os critérios para doença mensurável como definido acima serão consideradas lesões não mensuráveis, bem como todas as lesões não impregnadas e outras verdadeiramente não mensuráveis. As lesões não mensuráveis incluem focos de realce que são menores do que o menor

diâmetro especificado (isto é, menor que 5 mm por 5 mm), lesões não impregnadas (por exemplo, como observado em imagens ponderadas T1 após contraste, ponderadas T2, ou de recuperação por inversão atenuada por fluido (FLAIR)), lesões hemorrágicas ou predominantemente císticas ou necróticas, e tumor leptomeníngeo. As lesões hemorrágicas geralmente possuem hiperintensidade ponderada T1 intrínseca que poderia ser mal interpretada como impregnação com tumor, e por esse motivo, a imagem ponderada T1 antes do contraste pode ser examinada para excluir a hemorragia inicial ou de intervalo subaguda.

[00124] Em linha de base, as lesões serão classificadas da seguinte maneira: Lesões alvo: Até 5 lesões mensuráveis podem ser selecionadas como lesões alvo com cada medida em pelo menos 10 mm por 5 mm, representativa da doença do indivíduo; Lesões não alvo: Todas as outras lesões, inclusive todas as lesões não mensuráveis (inclusive efeitos de massa e descobertas T2/FLAIR) e qualquer lesão mensurável não selecionada como uma lesão alvo. Na linha de base, as lesões alvo devem ser medidas como descrito na definição de lesões mensuráveis e a SPD de todas as lesões alvo será determinada. A presença de todas as outras lesões deve ser documentada. Em todas as avaliações pós-tratamento, a classificação de linha de base de lesões como lesões alvo e não alvo será mantida e as lesões serão documentadas e descritas de maneira consistente ao longo do tempo (por exemplo, registradas da mesma ordem em documentos originais e CRFs). Todas as lesões mensuráveis e não mensuráveis devem

ser avaliadas utilizando a mesma técnica como na linha de base (por exemplo, os indivíduos devem ser representados no mesmo scanner MRI ou pelo menos com a mesma força de ímã) durante o estudo para reduzir as dificuldades para interpretar alterações. Em cada avaliação, as lesões alvo serão medidas e a SPD calculada. As lesões não alvo serão avaliadas qualitativamente e novas lesões, se alguma, serão documentadas separadamente. Em cada avaliação, uma resposta de ponto de tempo será determinada para lesões alvo, lesões não alvo, e novas lesões. A progressão de tumor pode ser estabelecida mesmo que apenas um subconjunto de lesões seja avaliado. Entretanto, a menos que a progressão seja observada, o status objetivo (doença estável, PR ou CR) pode ser apenas determinado quando todas as lesões forem avaliadas.

[00125] Avaliações de confirmação para respostas de ponto de tempo total de CR e PR serão realizadas na próxima avaliação marcada, porém a confirmação pode ocorrer se as varreduras possuírem um intervalo de < 28 dias. A melhor resposta, incorporando exigências de confirmação, será derivada a partir da série de pontos de tempo.

[00126] O termo "contatar" ou "contato" se refere à combinação de um agente terapêutico e a célula ou tecido de modo que um efeito fisiológico e/ou químico seja obtido como resultado desse contato. O contato pode ocorrer *in vitro*, *ex vivo*, ou *in vivo*. Em uma modalidade, um agente terapêutico é contatado com uma célula em cultura celular (*in vitro*) para determinar o efeito do agente terapêutico

sobre a célula. Em outra modalidade, o contato de um agente terapêutico com uma célula ou tecido inclui a administração de um agente terapêutico em um indivíduo que possui a célula ou tecido que será contatado.

[00127] O termo "forma sólida" se refere a uma forma física que não é predominantemente em um estado líquido ou gasoso. Como usado aqui e exceto onde especificado em contrário, o termo "forma sólida", quando usado aqui se refere ao Composto A, se refere a uma forma física que compreende o Composto A que não está predominantemente em um estado líquido ou gasoso. Uma forma sólida pode ser uma forma cristalina, uma forma amorfa, ou uma mistura dessas. Em determinadas modalidades, a forma sólida pode ser um cristal líquido. Em determinadas modalidades, o termo "formas sólidas que compreendem o Composto A" inclui formas cristalinas que compreendem o Composto A, as formas amorfas que compreendem o Composto A, e misturas dessas.

[00128] Como usado aqui e exceto onde especificado em contrário, o termo "cristalino" quando usado para descrever um composto, substância, modificação, material, componente ou produto, exceto onde especificado em contrário, significa que o composto, substância, modificação, material, componente ou produto é substancialmente cristalino como determinado por difração de raios X. *Vide, por exemplo*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and

Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843-1844 (1995).

[00129] O termo "forma de cristal" ou "forma cristalina" se refere a uma forma sólida que é cristalina. Em determinadas modalidades, as formas de cristal incluem sais. Em determinadas modalidades, uma forma de cristal de uma substância pode ser substancialmente isenta de formas amorfas e/ou outras formas de cristal. Em determinadas modalidades, uma forma de cristal de uma substância pode conter menos que cerca de 1%, menos que cerca de 2%, menos que cerca de 3%, menos que cerca de 4%, menos que cerca de 5%, menos que cerca de 6%, menos que cerca de 7%, menos que cerca de 8%, menos que cerca de 9%, menos que cerca de 10%, menos que cerca de 15%, menos que cerca de 20%, menos que cerca de 25%, menos que cerca de 30%, menos que cerca de 35%, menos que cerca de 40%, menos que cerca de 45%, ou menos que cerca de 50% em peso de uma ou mais formas amorfas e/ou outras formas de cristal. Em determinadas modalidades, uma forma de cristal de uma substância pode ser física e/ou quimicamente pura. Em determinadas modalidades, uma forma de cristal de uma substância pode ser cerca de 99%, cerca de 98%, cerca de 97%, cerca de 96%, cerca de 95%, cerca de 94%, cerca de 93%, cerca de 92%, cerca de 91%, ou cerca de 90% física e/ou quimicamente pura.

[00130] O termo "amorfo" ou "forma amorfa" significa que a substância, componente, ou produto em questão não é substancialmente cristalino como determinado por difração de raios X. Em particular, o termo "forma

amorfa" descreve uma forma sólida desordenada, *isto é*, uma forma sólida desprovida de ordem cristalina de faixa longa. Em determinadas modalidades, uma forma amorfa de uma substância pode ser substancialmente isenta de outras formas amorfas e/ou formas de cristal. Em determinadas modalidades, uma forma amorfa de uma substância pode conter menos que cerca de 1%, menos que cerca de 2%, menos que cerca de 3%, menos que cerca de 4%, menos que cerca de 5%, menos que cerca de 10%, menos que cerca de 15%, menos que cerca de 20%, menos que cerca de 25%, menos que cerca de 30%, menos que cerca de 35%, menos que cerca de 40%, menos que cerca de 45%, ou menos que cerca de 50% em peso de uma ou mais outras formas amorfas e/ou formas de cristal em uma base ponderal. Em determinadas modalidades, uma forma amorfa de uma substância pode ser física e/ou quimicamente pura. Em determinadas modalidades, uma forma amorfa de uma substância é cerca de 99%, cerca de 98%, cerca de 97%, cerca de 96%, cerca de 95%, cerca de 94%, cerca de 93%, cerca de 92%, cerca de 91%, ou cerca de 90% física e/ou quimicamente pura.

[00131] O termo "co-cristal" significa uma estrutura cristalina de dois ou mais componentes.

[00132] O termo "solvato" significa uma estrutura cristalina compreendida de quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente incorporado dentro da estrutura cristalina.

[00133] O termo "hidrato" significa uma estrutura cristalina compreendida de quantidades

estequiométricas ou não estequiométricas de água incorporada dentro da estrutura cristalina.

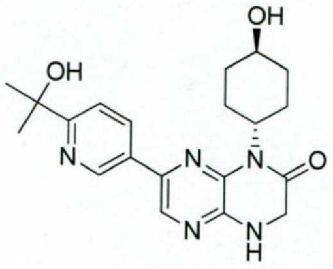
[00134] As técnicas para caracterizar as formas de cristal e formas amorfas incluem, mas sem se limitarem a, análise gravimétrica térmica (TGA), calorimetria de varredura diferencial (DSC), difratometria de raios X de pó (XRPD), difratometria de raios X de cristal único, espectroscopia vibracional, *por exemplo*, espectroscopia de infravermelho (IR) e Raman, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de solução (NMR), microscopia óptica, microscopia óptica de estagio quente, microscopia eletrônica de varredura (SEM), cristalografia eletrônica e análise quantitativa, análise de tamanho de partícula (PSA), análise de área de superfície, medidas de solubilidade, medidas de dissolução, análise elementar, e análise de Karl Fischer. Os parâmetros de célula de unidade característicos podem ser determinados utilizando uma ou mais técnicas como, mas sem se limitarem a, difração de raios X e difração de nêutron, inclusive difração de cristal único e difração de pó. As técnicas úteis para analisar os dados de difração de pó incluem refinamento de perfil, como refinamento de Rietveld, que pode ser usado, *por exemplo*, para analisar os picos de difração associados a uma única fase em uma amostra que compreende mais de uma fase sólida. Outros métodos úteis para analisar os dados de difração de pó incluem indexação de célula de unidade, que permite que um elemento versado na técnica determine os parâmetros de célula de unidade de uma amostra que compreende pó cristalino.

[00135] O termo "sal(is) farmaceuticamente aceitável (is)" significa um sal preparado a partir de um ácido ou base não toxica farmaceuticamente aceitável que inclui um ácido e base inorgânicos e um ácido e base orgânicos. Os sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis adequados de Composto A incluem, mas sem se limitarem a, sais metálicos feitos de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicas feitos de lisina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Os ácidos não tóxicos adequados incluem, mas sem se limitarem a, ácidos inorgânicos e orgânicos como ácido acético, algínico, antranílico, benzenossulfônico, benzoico, canforsulfõnico, cítrico, etenossulfônico, fórmico, fumárico, furoico, galacturônico, glucônico, glucurônico, glutâmico, glicólico, hidrobrômico, hidroclórico, isetiônico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, múcico, nítrico, pamoico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, propiônico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, e p-toluenossulfônico. Ácidos não tóxicos específicos incluem ácidos hidroclórico, hidrobrômico, fosfórico, sulfúrico, e metanossulfônico. Exemplos de sais específicos incluem sais de hidrocloreto e mesilato. Outros são bem conhecidos na técnica, vide, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) ou Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

[00136] O termo "isotopólogo" significa qualquer forma de Composto A, que inclui metabólitos desse, em que pelo menos um átomo de uma abundância isotópica natural é substituído por uma forma isotopicamente enriquecida que se difere de abundância natural. Um isotopólogo pode ser baseado na substituição de hidrogênio por deutério e/ou trítio. Similarmente, ^{12}C naturalmente abundante pode ser substituído por ^{13}C ou ^{14}C, ^{14}N naturalmente abundante pode ser substituído por ^{15}N, e ^{16}O naturalmente abundante por ^{17}O ou ^{18}O, e assim por diante em qualquer combinação. Outros isotopólogos podem ser baseados no enriquecimento isotópico de flúor, enxofre, fósforo, boro, e similares. Os isotopólogos podem incluir substituir qualquer número de átomos dentro do composto com formas isotopicamente enriquecidas. O enriquecimento isotópico pode ser efetuado a qualquer grau, inclusive, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 95, e 99, e 100% de enriquecimento, inclusive qualquer valor entre esses e frações desses.

[00137] O termo "metabólito" significa qualquer forma de Composto A produzida mediante a administração em um indivíduo. Em uma modalidade, o metabólito de Composto A é o metabólito de O-desmetila (que possui o nome 1-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona), que possui a estrutura:



[00138] O termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa um erro aceitável de um valor particular como determinado por um elemento versado na técnica, que depende em parte de como o valor é medido ou determinado. Em determinadas modalidades, o termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3, ou4 desvios padrão. Em determinadas modalidades, o termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, ou 0,05% de um determinado valor ou faixa.

[00139] Como usado aqui e exceto onde especificado em contrário, uma amostra que compreende uma forma de cristal particular ou forma amorfa que é "substancialmente pura", *por exemplo*, substancialmente isenta de outras formas sólidas e/ou de outros compostos químicos, contém, em modalidades particulares, menos que cerca de 25%, menos que cerca de 20%, menos que cerca de 15%, menos que cerca de 10%, menos que cerca de 9%, menos que cerca de 8%, menos que cerca de 7%, menos que cerca de 6%, menos que cerca de 5%, menos que cerca de 4%, menos que cerca de 3%, menos que cerca de 2%, menos que cerca de 1%, menos que cerca de 0,75%, menos que cerca de 0,5%, menos que cerca de 0,25%, ou menos que cerca de 0,1% em peso de uma ou

mais outras formas sólidas e/ou de outros compostos químicos.

[00140] Como usado aqui e exceto onde especificado em contrário, uma amostra ou composição que é "substancialmente isenta" de uma ou mais outras formas sólidas e/ou outros compostos químicos significa que a composição contém, em modalidades particulares, menos que cerca de 25%, menos que cerca de 20%, menos que cerca de 15%, menos que cerca de 10%, menos que cerca de 9%, menos que cerca de 8%, menos que cerca de 7%, menos que cerca de 6%, menos que cerca de 5%, menos que cerca de 4%, menos que cerca de 3%, menos que cerca de 2%, menos que cerca de 1%, menos que cerca de 0,75%, menos que cerca de 0,5%, menos que cerca de 0,25%, ou menos que cerca de 0,1% em peso de uma ou mais outras formas sólidas e/ou outros compostos químicos.

[00141] Como usado aqui, o termo "sal(is) farmaceuticamente aceitável (is)" se refere a um sal preparado a partir de um ácido ou base não toxico farmaceuticamente aceitável que inclui um ácido e base inorgânico e um ácido e base orgânico. Os sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis do Composto A incluem, mas sem se limitarem a, sais metálicos feitos de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos feitos de lisina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Os ácidos não tóxicos adequados incluem, mas sem se limitarem a, ácidos inorgânicos e orgânicos como ácidos acético, algínico,

antranílico, benzenossulfônico, benzoico, canforsulfônico, cítrico, etenossulfônico, fórmico, fumárico, furoico, galacturônico, glucônico, glucurônico, glutâmico, glicólico, hidrobrômico, hidroclórico, isetiônico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, múcico, nítrico, pamoico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, propiônico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, e p-toluenossulfônico. Ácidos não tóxicos específicos incluem ácidos hidroclórico, hidrobrômico, fosfórico, sulfúrico, e metanossulfônico. Exemplos de sais específicos incluem sais de hidrocloreto e mesilato. Outros são bem conhecidos na técnica, vide, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) ou Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

[00142] O termo "estereoisômero" ou "estereomericamente puro" significa um estereoisômero de um composto que é substancialmente isento de outros estereoisômeros daquele composto. Por exemplo, um composto estereomericamente puro que possui um centro quiral será substancialmente isento do enantiômero oposto do composto. Um composto estereomericamente puro que possui dois centros quirais será substancialmente isento de outros diastereômeros do composto. Em determinadas modalidades, um composto estereomericamente puro compreende mais que cerca de 80% em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 20% em peso de outros estereoisômeros do composto,

mais que cerca de 90% em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 10% em peso de outros estereoisômeros do composto, mais que cerca de 95% em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 5% em peso de outros estereoisômeros do composto, ou mais que cerca de 97% em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 3% em peso de outros estereoisômeros do composto.

5.2 FORMAS SÓLIDAS DE COMPOSTO A

[00143] Em uma modalidade, proporciona-se aqui uma forma sólida do Composto A ou um sal farmaceuticamente aceitável desse. Em determinadas modalidades, a forma sólida é cristalina. Em determinadas modalidades, a forma sólida é uma forma sólida de único componente. Em determinadas modalidades, a forma sólida é anidra.

[00144] Embora sem se ater a nenhuma teoria particular, determinadas formas sólidas são caracterizadas por propriedades físicas, *por exemplo*, estabilidade, solubilidade e taxa de dissolução, apropriadas para as formas de dosagem farmacêuticas e terapêuticas. Ademais, embora sem se ater a nenhuma teoria particular, determinadas formas sólidas são caracterizadas por propriedades físicas (*por exemplo*, densidade, compressibilidade, dureza, morfologia, clivagem, viscosidade, solubilidade, absorção de água, propriedades elétricas, comportamento térmico, reatividade em estado sólido, estabilidade física, e estabilidade química) que afetam os processos particulares (*por exemplo*, rendimento, filtração, lavagem, secagem,

moagem, mistura, tabletagem, fluidez, dissolução, formulação, e liofilização) que tornam determinadas formas sólidas adequadas para a fabricação de uma forma de dosagem sólida. Essas propriedades podem ser determinadas utilizando técnicas químicas analíticas particulares, inclusive técnicas analíticas em estado sólido (*por exemplo*, difração de raios X, microscopia, espectroscopia e análise térmica), como descrito aqui e conhecido na técnica.

[00145] As formas sólidas fornecidas aqui (por exemplo, Forma A de Composto A) podem ser caracterizadas utilizando inúmeros métodos conhecidos por um elemento versado na técnica, que inclui, mas sem se limitar a, difração de raios X de cristal único, difração de raios X de pó (XRPD), microscopia (*por exemplo*, microscopia eletrônica de varredura (SEM)), análise térmica (*por exemplo*, calorimetria de varredura diferencial (DSC), análise gravimétrica térmica (TGA), e microscopia de estágio quente), e espectroscopia (*por exemplo*, infravermelho, Raman, e ressonância magnética nuclear em estado sólido). O tamanho de partícula e distribuição de tamanho da forma sólida fornecidos aqui podem ser determinados por métodos convencionais, como técnica de dispersão de luz de laser.

[00146] A pureza das formas sólidas fornecidas aqui podem ser determinadas por métodos analíticos padrão, como cromatografia de camada fina (TLC), eletroforese de gel, cromatografia gasosa, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), e espectrometria de massa (MS).

[00147] Deve ser entendido que os valores numéricos dos picos de um padrão de difração de raios X de pó podem variar ligeiramente de uma máquina para outra ou de uma amostra para outra, e então os valores citados não devem ser considerados como absolutos, porém com uma variabilidade permitida, como ±0,2 graus dois teta (vide, United States Pharmacopoeia, página 2228 (2003)).

[00148] Em uma modalidade, proporciona-se aqui uma Forma A do Composto A. Em uma modalidade, a Forma A do Composto A possui um padrão de difração de raios X de pó substancialmente como mostrado na Figura 1. Em uma modalidade, a Forma A do Composto A possui um padrão de difração de raios X de pó compreendido de um ou mais picos apresentados na Tabela 2. Em outra modalidade, a Forma A do Composto A possui um ou mais picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 8,3, 8,8, 12,0, 13,2, 13,9, 14,4, 14,8, 16,5, 17,7, 18,2, 19,3, 19,5, 19,6, 21,0, 21,2, 21,7, 22,5, 24,1, 24,7, 25,0, 25,3, 26,5, 26,7, 28,3, 29,3, 29,5, 29,8, 30,5, 32,1, 33,3, 34,2 ou 34,6 graus. Em uma modalidade específica, a Forma A do Composto A possui um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou oito picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 8,3, 8,8, 13,2, 16,5, 17,7, 18,2, 21,7 ou 26,5 graus. Em outra modalidade, a Forma A do Composto A possui um, dois, três ou quatro picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 8,3, 13,2, 18,2 ou 21,7 graus. Em uma modalidade particular,

a Forma A do Composto A possui um ou mais picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 8,0, 9,0, 12,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5, 22,5, 25,0 ou 26,5 graus. Em uma modalidade específica, a Forma A do Composto A possui um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou oito picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 8,0, 9,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5 ou 26,5 graus. Em outra modalidade, a Forma A do Composto A possui um, dois, três ou quatro picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 8,0, 13,0, 18,2 ou 21,5 graus. Em outra modalidade, a Forma A do Composto A possui um, dois, três ou quatro picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 13,0, 16,5, 18,2 ou 21,5 graus.

[00149] Em outra modalidade, a Forma A do Composto A possui um termograma termogravimétrico substancialmente como mostrado na Figura 3. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A mostra menos que cerca de 10%, menos que cerca de 5%, menos que cerca de 3%, menos que cerca de 2%, menos que cerca de 1%, menos que cerca de 0,5%, menos que cerca de 0,2%, menos que cerca de 0,1%, menos que cerca de 0,05%, ou menos que cerca de 0,03%, *por exemplo*, cerca de 0,024%, de perda de peso entre cerca de 25°C a cerca de 100°C em um termograma termogravimétrico. Em determinadas modalidades, Forma A do Composto A shows menos que cerca de 0,1% de perda de peso entre cerca de 25°C a

cerca de 100°C em um termograma termogravimétrico. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A mostra cerca de 0,025% de perda de peso entre cerca de 25°C a cerca de 100°C em um termograma termogravimétrico. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A não mostra perda de peso até a degradação a cerca de 260°C em um termograma termogravimétrico. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A é anidra. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A é não solvatada.

[00150] Ainda em outra modalidade, a Forma A do Composto A possui um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) substancialmente como mostrado na Figura 4. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A possui um endoterma com uma temperatura de pico de cerca de 201°C em um termograma DSC. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A possui um endoterma com uma temperatura inicial de cerca de 197°C em um termograma DSC. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A possui um endoterma com uma temperatura de pico de cerca de 199°C e uma temperatura inicial de cerca de 197°C em um termograma DSC. Em uma modalidade, a Forma A do Composto A possui uma temperatura de fusão de cerca de 197-199°C. Em uma determinada modalidade, a Forma A do Composto A possui uma temperatura de fusão de cerca de 199°C. Em uma modalidade, a Forma A do Composto A possui um endoterma de cerca de 195°C em um termograma DSC.

[00151] Ainda em outra modalidade, a Forma A do Composto A é não higroscópico, *por exemplo*, exibe um ganho

de massa de menos que cerca de 0,1% w/w quando submetido a um aumento de umidade de cerca de 0% a cerca de 80% de umidade relativa (RH). Em outra modalidade, a Forma A do Composto exibe um ganho de massa de cerca de 0,5% w/w quando submetido a um aumento de umidade de cerca de 80% a cerca de 90% de umidade relativa. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A exibe não mais que cerca de 2% w/w, não mais que cerca de 1% w/w, não mais que cerca de 0,6% w/w, não mais que cerca de 0,4% w/w, não mais que cerca de 0,2% w/w, ou não mais que cerca de 0,1% w/w de ganho de peso em resposta a um aumento de umidade de cerca de 0% a cerca de 95% de umidade relativa a cerca de 25°C. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A exibe cerca de 0,3% w/w de ganho de peso em resposta a um aumento de umidade de cerca de 0% a cerca de 95% de umidade relativa a cerca de 25°C. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A exibe não mais que cerca de 2% w/w, não mais que cerca de 1% w/w, não mais que cerca de 0,6% w/w, não mais que cerca de 0,4% w/w, não mais que cerca de 0,2% w/w, ou não mais que cerca de 0,1% w/w de ganho de peso em resposta a um aumento de umidade de cerca de 0% a cerca de 50% de umidade relativa a cerca de 25°C. Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A exibe cerca de 0,1% w/w de ganho de peso em resposta a um aumento de umidade de cerca de 0% a cerca de 50% de umidade relativa a cerca de 25°C.

[00152] Em uma modalidade, proporciona-se aqui a Forma B do Composto A. Em uma modalidade, a Forma B do Composto A possui um padrão de difração de raios X de pó

substancialmente como mostrado na Figura 9. Em outra modalidade, a Forma B do Composto A possui um ou mais picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 14,0, 17,0, 18,0, 20,0, 20,5, 22,5, ou 24,5 graus. Em uma modalidade específica, a Forma B do Composto A possui um, dois, três, quatro, cinco, seis, ou sete picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 14,0, 17,0, 18,0, 20,0, 20,5, 22,5, ou 24,5 graus. Em outra modalidade, a Forma B do Composto A possui um, dois, três ou quatro picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 14,0, 17,0, 18,0, 20,0, 20,5, 22,5, ou 24,5 graus.

[00153] Em determinadas modalidades, a Forma B do Composto A mostra menos que cerca de 10% ou menos que cerca de 7%, *por exemplo*, cerca de 6,4%, de perda de peso e uma temperatura inicial de cerca de 50°C em um termograma termogravimétrico. Em determinadas modalidades, a Forma B do Composto A é um hidrato.

[00154] Ainda em outra modalidade, a Forma B do Composto A possui um termograma calorimétrico de varredura diferencial (DSC) substancialmente como mostrado na Figura 10. Em determinadas modalidades, a Forma B do Composto A possui um endoterma com uma temperatura de pico de cerca de 111,3°C, e um exoterma com uma temperatura de pico de cerca de 164,9°C em um termograma DSC. Em determinadas

modalidades, a Forma B do Composto A possui um endoterma com uma temperatura de pico de cerca de 202°C.

[00155] Em uma modalidade, proporciona-se aqui uma Forma C do Composto A. Em uma modalidade, a Forma C do Composto A possui um padrão de difração de raios X de pó substancialmente como mostrado na Figura 11. Em outra modalidade, a Forma C do Composto A possui um ou mais picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, ou 23,5 graus. Em uma modalidade específica, a Forma C do Composto A possui um, dois, três, quatro, cinco, seis, ou sete picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, ou 23,5 graus. Em outra modalidade, a Forma C do Composto A possui um, dois, três ou quatro picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, ou 23,5 graus. Em uma modalidade particular, a Forma C do Composto A possui um ou mais picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, ou 23,5 graus.

[00156] Em determinadas modalidades, a Forma C do Composto A é anidra.

[00157] Ainda em outra modalidade, a Forma C do Composto A possui um termograma calorimétrico de varredura diferencial (DSC) substancialmente como mostrado na Figura 12. Em determinadas modalidades, a Forma C do Composto A

possui um endoterma e exoterma de cerca de 160°C e um endoterma de cerca de 200°C em um termograma DSC. Em determinadas modalidades, a Forma C do Composto A possui um endoterma de cerca de 162°C e um endoterma de cerca de 200°C em um termograma DSC.

[00158] Em uma modalidade, proporciona-se aqui a Forma D do Composto A. Em uma modalidade, a Forma D do Composto A possui um difração de raios X de pó substancialmente como mostrado na Figura 14. Em outra modalidade, a Forma D do Composto A possui um ou mais picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,0, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 18,0, 19,0, 19,5, 20,5, 22,5, 23,5, ou 27,5 graus. Em uma modalidade específica, a Forma D do Composto A possui um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, ou doze picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 19,0, 19,5, 20,5, ou 23,0 graus. Em outra modalidade, a Forma D do Composto A possui um, dois, três ou quatro picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 19,0, 19,5, 20,5, ou 23,0 graus. Em uma modalidade particular, a Forma D do Composto A possui um ou mais picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 6,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 19,0, 19,5, 20,5, ou 23,0 graus.

[00159] Em determinadas modalidades, a Forma D do Composto A mostra menos que cerca de 10% ou menos que cerca de 8%, *por exemplo*, cerca de 7,4%, de perda de peso e uma temperatura inicial de cerca de 80°C em um termograma termogravimétrico. Em determinadas modalidades, a Forma D do Composto A é um solvato.

[00160] Ainda em outra modalidade, a Forma D do Composto A possui um termograma calorimétrico de varredura diferencial (DSC) substancialmente como mostrado na Figura 13. Em determinadas modalidades, a Forma D do Composto A possui um endoterma com uma temperatura de pico de cerca de 98,3°C, e um endoterma com uma temperatura de pico de cerca de 159,3°C em um termograma DSC. Em determinadas modalidades, a Forma D do Composto A possui um endoterma com uma temperatura de pico de cerca de 200,6°C.

[00161] Ainda em outra modalidade, a Forma A do Composto A é substancialmente pura. Em determinadas modalidades, a Forma A substancialmente pura do Composto A é substancialmente isenta de outras formas sólidas, *por exemplo*, forma amorfa. Em determinadas modalidades, a pureza da Forma A substancialmente pura do Composto A não é menor que cerca de 95%, não menor que cerca de 96%, não menor que cerca de 97%, não menor que cerca de 98%, não menor que cerca de 98,5%, não menor que cerca de 99%, não menor que cerca de 99,5%, ou não menor que cerca de 99,8%.

[00162] Ainda em outra modalidade, a Forma B do Composto A é substancialmente pura. Em determinadas modalidades, a Forma B substancialmente pura do Composto A é

substancialmente isenta de outras formas sólidas, *por exemplo*, forma amorfa. Em determinadas modalidades, a pureza da Forma B substancialmente pura do Composto A não é menor que cerca de 95%, não menor que cerca de 96%, não menor que cerca de 97%, não menor que cerca de 98%, não menor que cerca de 98,5%, não menor que cerca de 99%, não menor que cerca de 99,5%, ou não menor que cerca de 99,8%.

[00163] Ainda em outra modalidade, a Forma C do Composto A é substancialmente pura. Em determinadas modalidades, a Forma C substancialmente pura do Composto A é substancialmente isenta de outras formas sólidas, *por exemplo*, forma amorfa. Em determinadas modalidades, a pureza da Forma C substancialmente pura do Composto A não é menor que cerca de 95%, não menor que cerca de 96%, não menor que cerca de 97%, não menor que cerca de 98%, não menor que cerca de 98,5%, não menor que cerca de 99%, não menor que cerca de 99,5%, ou não menor que cerca de 99,8%.

[00164] Ainda em outra modalidade, a Forma D do Composto A é substancialmente pura. Em determinadas modalidades, a Forma D substancialmente pura do Composto A é substancialmente isenta de outras formas sólidas, *por exemplo*, forma amorfa. Em determinadas modalidades, a pureza da Forma D substancialmente pura do Composto A não é menor que cerca de 95%, não menor que cerca de 96%, não menor que cerca de 97%, não menor que cerca de 98%, não menor que cerca de 98,5%, não menor que cerca de 99%, não menor que cerca de 99,5%, ou não menor que cerca de 99,8%.

[00165] Em uma modalidade, proporciona-se um co-cristal de pinacol de Composto A. Em uma modalidade, o co-cristal de pinacol de Composto A possui um padrão de difração de raios X de pó substancialmente como mostrado na Figura 7. Em outra modalidade, o co-cristal de pinacol de Composto A possui um ou mais picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, e 22,5 graus. Em uma modalidade específica, o co-cristal de pinacol de Composto A possui um, dois, três, quatro, ou cinco picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, e 22,5 graus. Em outra modalidade, o co-cristal de pinacol de Composto A possui um, dois, três ou quatro picos de difração de raios X de pó característicos em um ângulo dois teta de aproximadamente 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, e 22,5 graus.

[00166] Ainda em outra modalidade, o co-cristal de pinacol de Composto A possui um termograma calorimétrico de varredura diferencial (DSC) substancialmente como mostrado na Figura 6. Em determinadas modalidades, o co-cristal de pinacol de Composto A possui um endoterma com uma temperatura de pico de cerca de 119°C em um termograma DSC. Em determinadas modalidades, o co-cristal de pinacol de Composto A possui um endoterma com uma temperatura inicial de cerca de 115°C em um termograma DSC. Em determinadas modalidades, o co-cristal de pinacol de Composto A possui um endoterma com uma temperatura de pico de cerca de 119°C e

uma temperatura inicial de cerca de 115°C em um termograma DSC. Em outra modalidade, o co-cristal de pinacol de Composto A é compreendido de cerca de 20% em peso de pinacol.

[00167] Ainda em outra modalidade, o co-cristal de pinacol de Composto A é substancialmente puro. Em determinadas modalidades, o co-cristal de pinacol de Composto A substancialmente puro é substancialmente isento de outras formas sólidas, *por exemplo*, forma amorfa. Em determinadas modalidades, a pureza do co-cristal de pinacol de Composto A do substancialmente puro não é menor que cerca de 95%, não menor que cerca de 96%, não menor que cerca de 97%, não menor que cerca de 98%, não menor que cerca de 98,5%, não menor que cerca de 99%, não menor que cerca de 99,5%, ou não menor que cerca de 99,8%.

[00168] As formas sólidas do Composto A fornecidas aqui (por exemplo, Formas A, B, C ou D) podem ser preparadas pelos métodos descritos aqui.

[00169] Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A pode ser preparada por evaporação de solvente de uma solução ou pasta fluida do Composto A em tolueno, MTBE (éter metil terc-butílico), DIPE (éter diisopropílico), THF (tetraidrofurano), DME (dimetoxietano), IPAc (acetato de isopropila), EtOAc (acetato de etila), MIBK (metil isobutil cetona), acetona, IPA (álcool isopropílico), etanol, ACN (acetonitrila), nitrometano ou IPA:água (por exemplo, 95:5).

[00170] Em determinadas modalidades, a Forma A do Composto A pode ser preparada ao submeter uma solução ou

pasta fluida do Composto A em tolueno, MTBE (éter metil terc-butílico), DIPE (éter diisopropílico), THF (tetraidrofurano), DME (dimetoxietano), IPAc (acetato de isopropila), EtOAc (acetato de etila), MIBK (metil isobutil cetona), acetona, IPA (álcool isopropílico), etanol, ACN (acetonitrila), nitrometano ou IPA:água (95:5) a ciclos de aquecimento a cerca de 50°C e resfriamento à temperatura ambiente, seguido por evaporação de solvente.

[00171] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona amorfa em tolueno, MTBE (éter metil terc-butílico), DIPE (éter diisopropílico), THF (tetraidrofurano), DME (dimetoxietano), IPAc (acetato de isopropila), EtOAc (acetato de etila), MIBK (metil isobutil cetona), acetona, IPA (álcool isopropílico), etanol, ACN (acetonitrila), nitrometano, ou IPA:água (95:5) e permite-se que a solução resultante evapore à temperatura ambiente.

[00172] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-

metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em uma mistura de BHT (hidroxitolueno butilado), IPA e água, aquecer e então resfriar à temperatura ambiente. Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda a coleta por filtração, lavagem com IPA e água e secagem.

[00173] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em uma mistura de BHT e MeOAc (acetato de metila), aquecimento, resfriamento à temperatura ambiente, destilação sob vácuo e contato com n-heptano. Em determinadas modalidades, os métodos compreendem ainda a coleta por filtração e lavagem com MeOAc e n-heptano e secagem. Em determinadas modalidades, esse processo compreende ainda adicionar uma pequena quantidade Forma A em MeOAc à mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em BHT e MeOAc. Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda a filtração de BHT quente e solução de MeOAc.

[00174] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-

b]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em uma mistura de BHT, IPA e água, aquecer a mistura e adicionar água, resfriar a mistura, coleta por filtração, lavagem com IPA e água, e secagem. Em determinadas modalidades, esse processo compreende ainda adicionar uma pequena quantidade da Forma B em água à mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em BHT, IPA e água.

[00175] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona em uma mistura de BHT, MeOH, destilação para remover MeOH, destilação com IPA, resfriar a mistura, coleta por filtração, lavagem com IPA e secagem.

[00176] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir a Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende dissolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona

em uma mistura de BHT em MeOH, aquecer, então resfriar com agitação, coleta por filtração, lavagem e secagem.

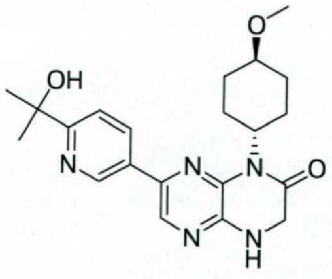
[00177] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para produzir um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que compreende misturar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona com pinacol em solução (por exemplo, THF e tolueno), aquecer até os sólidos serem dissolvidos, destilar a dita solução e semear com um co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda a coleta por filtração, lavagem com THF/tolueno e secagem.

5.3 PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTO A

[00178] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para preparar o Composto A, que compreende: (1) contatar cloridrato de etil-2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato com 4-metoxicicloexilamino e 1-metil-2-pirrolidina e adicionar DIPEA para produzir acetato de 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxicicloexil)amino)pirazin-2-il)amino) etila; (2) contatar acetato de 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxicicloexil)amino)pirazin-2-il)amino) etila com um ácido (como uma solução de ácido fosfórico) para produzir 7-bromo-

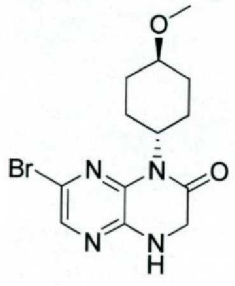
1-((1r,4r)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; e (3) contatar 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona com 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol e $PdCl_2(Amphos)_2$.

[00179] São proporcionados aqui métodos de preparação de Composto A



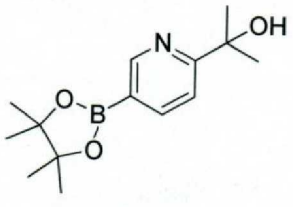
Composto A,

o método compreende contatar um composto da Fórmula **b**



b

com um composto da fórmula **c**

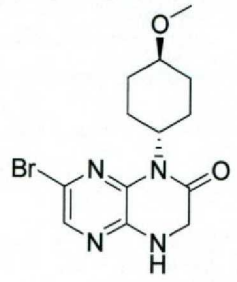


c

em um solvente (por exemplo, THF), na presença de uma base (por exemplo, K_2CO_3) e um catalisador de paládio (por exemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$),em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para fornecer o Composto A. Em algumas

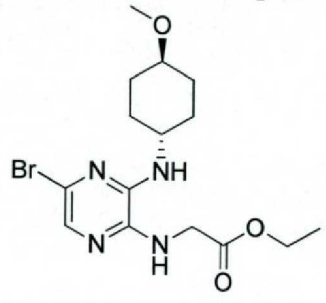
modalidades, o contato corre à temperatura elevada (por exemplo, refluxo).

[00180] Em algumas dessas modalidades, os métodos compreendem ainda preparar um composto da fórmula **b**



b,

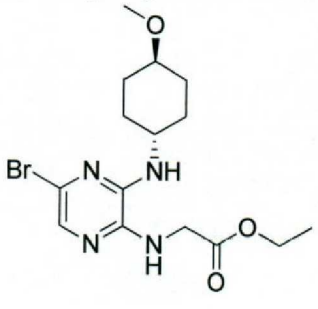
o método compreende contatar um composto da fórmula **d**



d

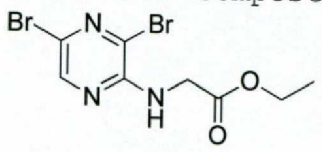
com um ácido (por exemplo, ácido fosfórico), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para fornecer um composto da fórmula **b**. Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, 80°C).

[00181] Em algumas dessas modalidades, os métodos compreendem ainda preparar um composto da fórmula **d**



d,

o método compreende contatar um composto da fórmula **e**



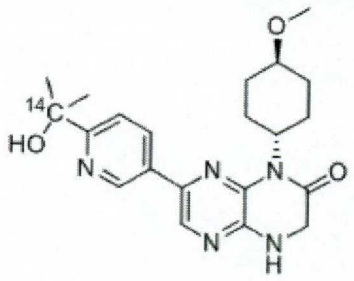
e

com cloridrato de 4-metoxicicloexilamina, na presença de uma base (por exemplo, DIPEA), em um solvente (por exemplo, NMP), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para fornecer um composto da fórmula **b**.

[00182] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, 125-130°C).

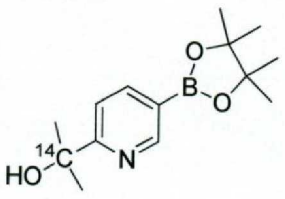
[00183] Os isotopólogos do Composto A e metabólitos desses podem ser preparados pelos métodos fornecidos aqui.

[00184] Em uma modalidade, são proporcionados aqui processos para preparar um composto que possui a fórmula:

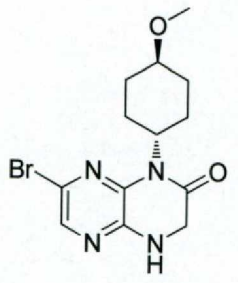


^{14}C-Composto A

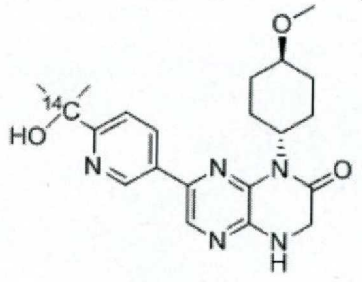
o método compreende contatar



com



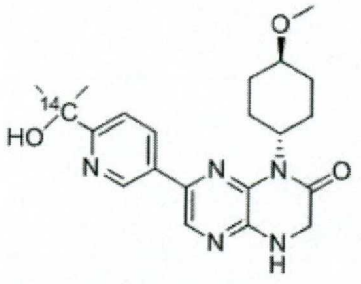
na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) e uma base (por exemplo, K_2CO_3) em um solvente (*por exemplo*, THF, opcionalmente com água), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



^{14}C-Composto A

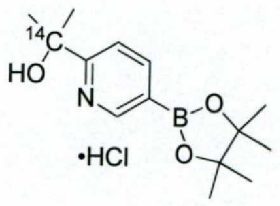
[00185] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, 73°C).

[00186] Em uma modalidade, são proporcionados aqui processos para preparar um composto que possui a fórmula:



^{14}C-Composto A

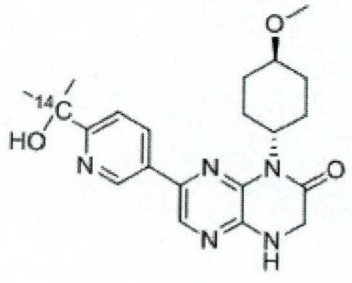
o método compreende contatar



com



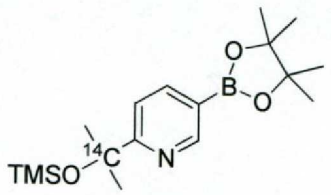
na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) e uma base (por exemplo, K_2CO_3) em um solvente (*por exemplo*, THF, opcionalmente com água), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



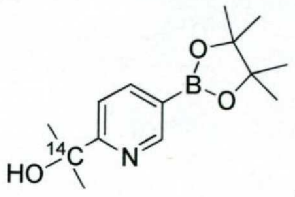
^{14}C-Composto A

[00187] Em algumas dessas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, 73°C). Em algumas dessas modalidades, o método compreende ainda a adição de EtOAc, e isolamento de ^{14}C-composto A cru utilizando EtOAc, DCM, metanol, e gel de sílica e secagem. Em algumas dessas modalidades, o ^{14}C-composto A cru é dissolvido em BHT e ACN e isolado utilizando EtOAc.

[00188] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar

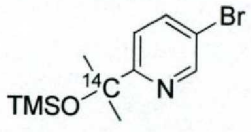


com um ácido (por exemplo, HCl) em um solvente (por exemplo, 1,4-dioxano), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

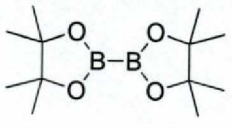


.;

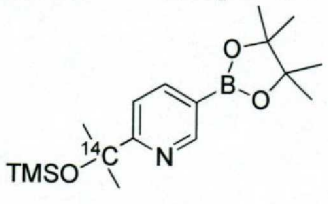
[00189] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

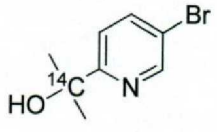


na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, complexo $PdCl_2$(dppf)-DCM) e uma base (por exemplo, KOAc) em um solvente (por exemplo, 1,4-dioxane), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

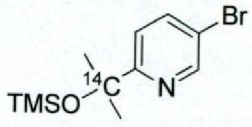


.

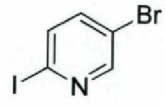
[00190] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



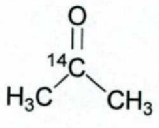
com TMSCl na presença de uma base (por exemplo, TEA) em um solvente (por exemplo, DCM), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



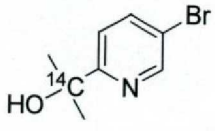
[00191] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



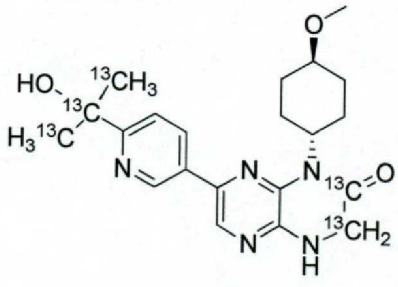
com



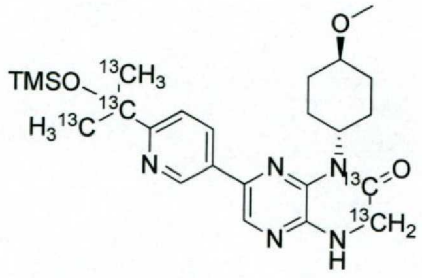
na presença de uma base (por exemplo, butil lítio) em um solvente (*por exemplo*, DCM) em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



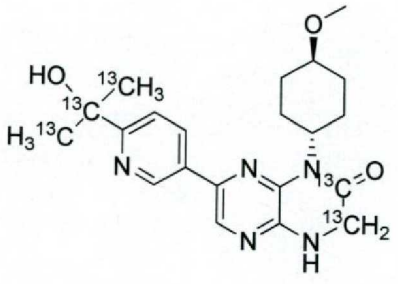
[00192] Proporcionam-se ainda processos para preparar um composto que possui a fórmula:



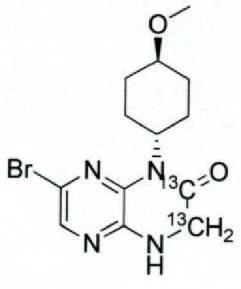
o método compreende contatar



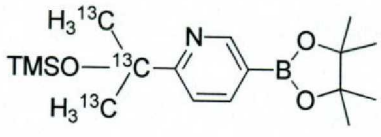
com um ácido (HCl aquoso) em um solvente (por exemplo, ACN) em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



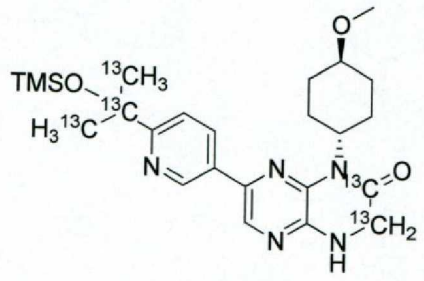
[00193] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

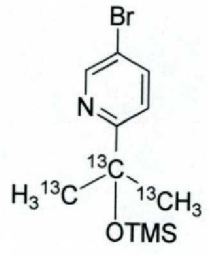


na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) e uma base (por exemplo, K_2CO_3) em um solvente (por exemplo, IPA, opcionalmente na presença de água), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

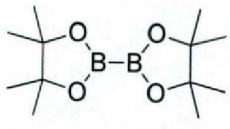


[00194] Em algumas dessas modalidades, o contato ocorre à temperaturas elevadas (por exemplo, 69-71°C).

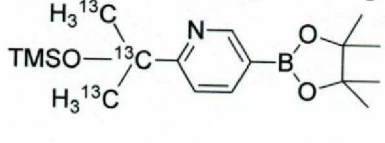
[00195] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

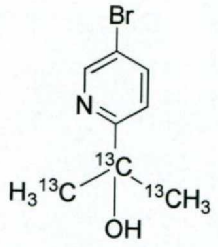


na presença de um catalisador de paládio (*por exemplo*, complexo $PdCl_2$(dppf)-DCM) e uma base (por exemplo, K_2CO_3) em um solvente (por exemplo, 1,4-dioxano), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

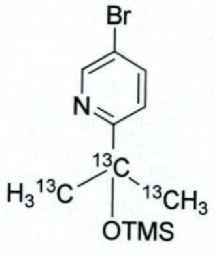


[00196] Em algumas dessas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo 90-95°C).

[00197] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



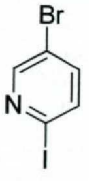
com TMSCl na presença de uma base (por exemplo TEA, opcionalmente na presença de DMAP) em um solvente (por exemplo, em DCM), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



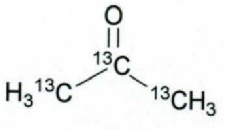
.

[00198] Em algumas dessas modalidades, o contato ocorre à baixa temperatura (por exemplo, 0 -5°C).

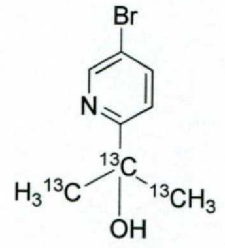
[00199] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

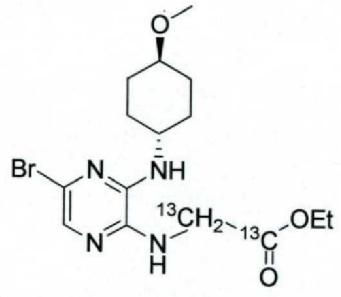


na presença de uma base (por exemplo, n-butil lítio) em um solvente (por exemplo, DCM), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

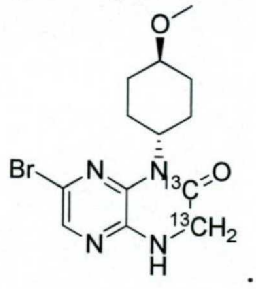


[00200] Em algumas dessas modalidades, o contato ocorre à baixa temperatura (por exemplo -78 C).

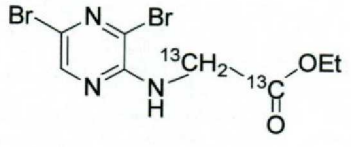
[00201] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



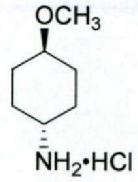
com uma base (por exemplo, terc-butóxido de potássio) em um solvente (por exemplo, THF), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



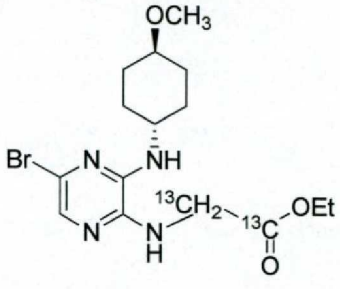
[00202] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

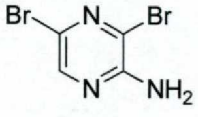


na presença de uma base (por exemplo DIPEA) em um solvente (por exemplo, NMP), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

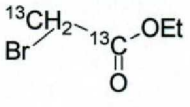


[00203] Em algumas dessas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, 124-129°C).

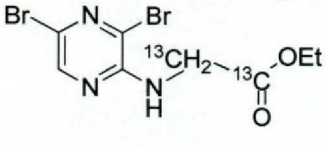
[00204] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



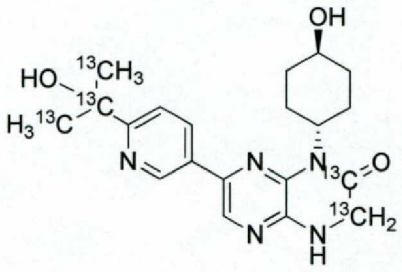
com



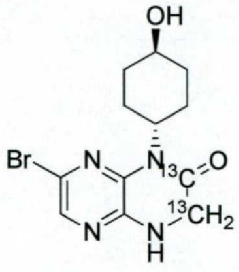
na presença de uma base (por exemplo, K_2CO_3) em um solvente, por exemplo, acetona), opcionalmente na presença de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



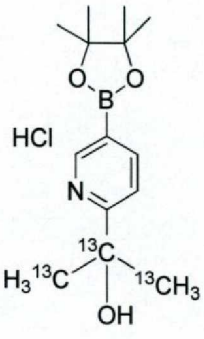
[00205] Em uma modalidade, são proporcionados métodos de preparar um composto que possui a fórmula:



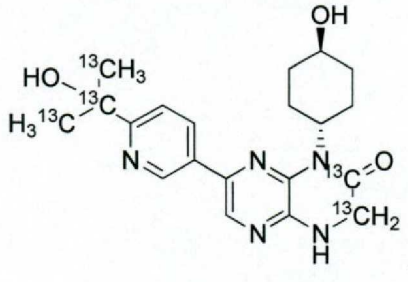
os métodos que compreendem contatar



com



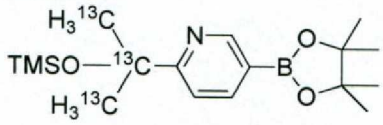
na presença de um catalisador de paládio (por exemplo $PdCl_2(Amphos)_2$) e uma base (por exemplo K_2CO_3) em um solvente (por exemplo, THF, opcionalmente com água), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



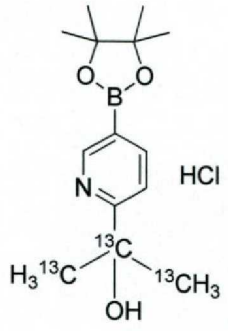
.

[00206] Em algumas dessas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevadas (por exemplo, refluxo).

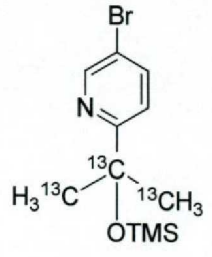
[00207] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



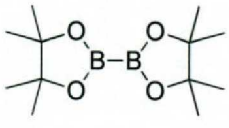
com um ácido (por exemplo, HCl) em um solvente (por exemplo 1,4-dioxane), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



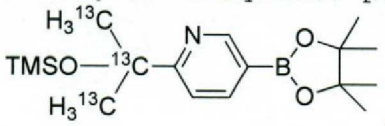
[00208] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

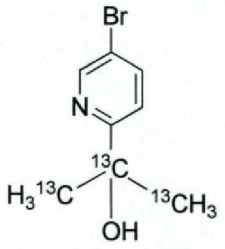


na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, complexo PdCl2(dppf)-DCM) e uma base (por exemplo, K_2CO_3) em um solvente (por exemplo, 1,4-dioxane), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

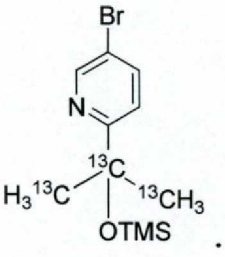


[00209] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, refluxo).

[00210] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar

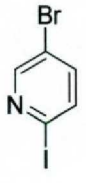


com TMSCl na presença de uma base (por exemplo, TEA, opcionalmente na presença de DMAP) em um solvente (*por exemplo*, DCM), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

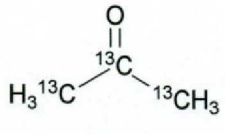


.

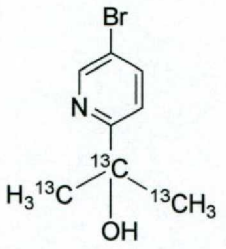
[00211] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

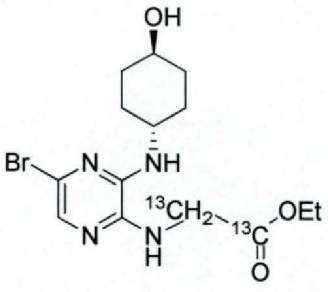


na presença de uma base (por exemplo, n-butilítio) em um solvente (por exemplo, DCM), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

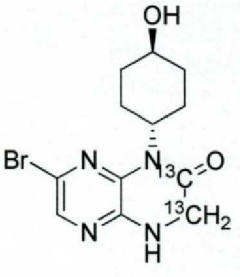


[00212] Em algumas modalidades, o contato ocorre à baixa temperatura (por exemplo, -78° a -72°C).

[00213] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar

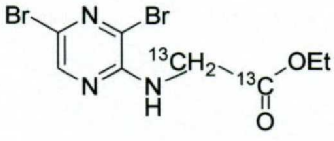


com um ácido (por exemplo, ácido fosfórico aquoso), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

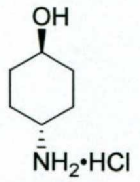


[00214] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, 75-80°C).

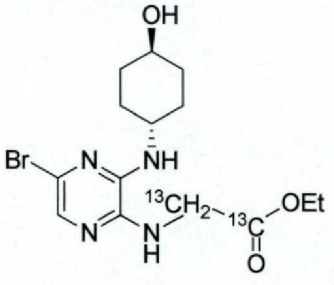
[00215] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

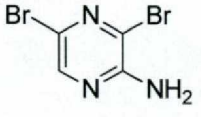


na presença de uma base (por exemplo, DIPEA) em um solvente (por exemplo, NMP), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

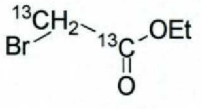


[00216] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, refluxo).

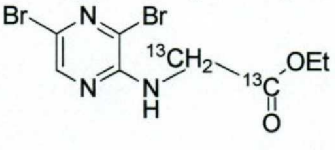
[00217] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

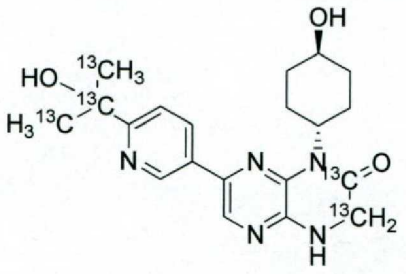


na presença de uma base (por exemplo K_2CO_3) em um solvente (por exemplo, acetona), opcionalmente na presença de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



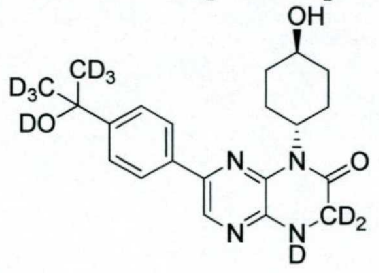
[00218] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, refluxo).

[00219] Em uma modalidade, o composto que possui a fórmula:

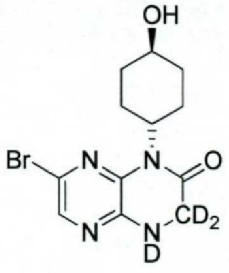


é recristalizado a partir de uma mistura de 2-propanol e água na presença de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol.

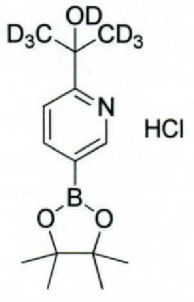
[00220] Em uma modalidade, são proporcionados aqui métodos de preparar um composto que possui a fórmula:



os métodos que compreendem contatar

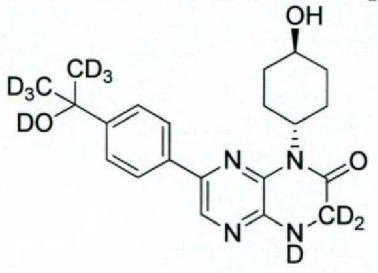


com



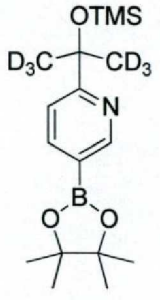
na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) e uma base (por exemplo, K_2CO_3) em um

solvente (por exemplo, THF, opcionalmente com água), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

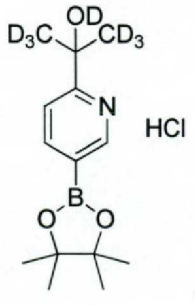


[00221] Em algumas dessas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevadas (por exemplo, refluxo).

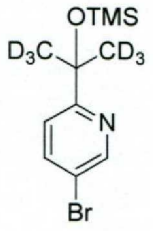
[00222] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



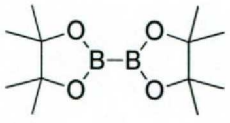
com um ácido (por exemplo, HCl) em um solvente (por exemplo 1,4-dioxano), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



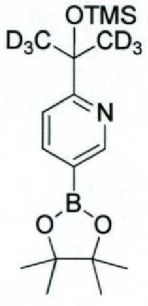
[00223] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

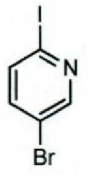


na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, complexo PdCl2(dppf)-DCM) e uma base (por exemplo, K_2CO_3) em um solvente (por exemplo 1,4-dioxano), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

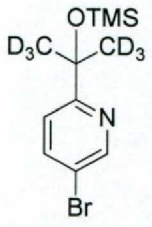


[00224] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, refluxo).

[00225] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar

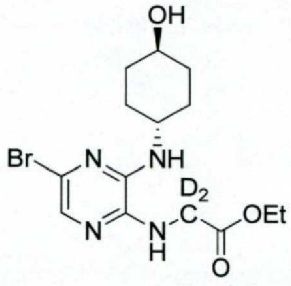


com TMSCl na presença de uma base (por exemplo, n-butilítio) em um solvente (*por exemplo*, d6-acetona), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

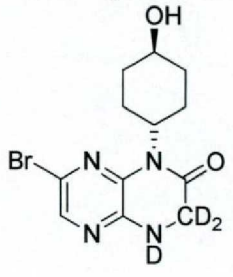


.

[00226] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



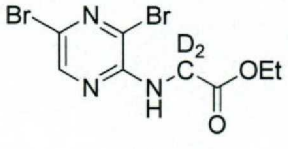
com um ácido (por exemplo, ácido fosfórico aquoso), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



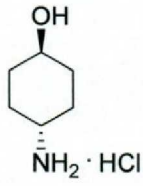
.

[00227] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, 75-80°C).

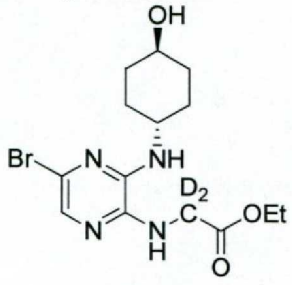
[00228] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

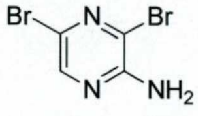


na presença de uma base (por exemplo, DIPEA) em um solvente (por exemplo NMP), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

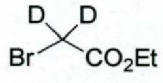


[00229] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, refluxo).

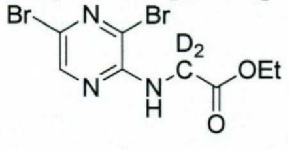
[00230] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

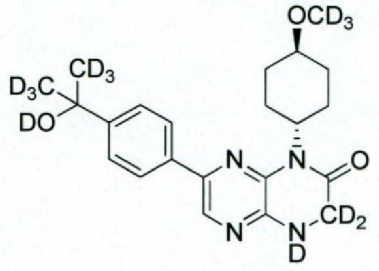


na presença de uma base (por exemplo K_2CO_3) em um solvente (por exemplo, acetona), opcionalmente na presença de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

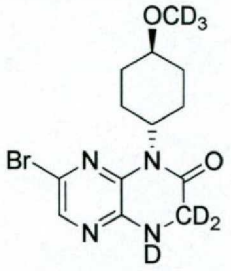


[00231] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, refluxo).

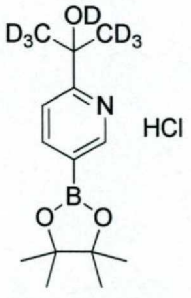
[00232] Em uma modalidade, são proporcionados aqui métodos de preparar um composto que possui a fórmula:



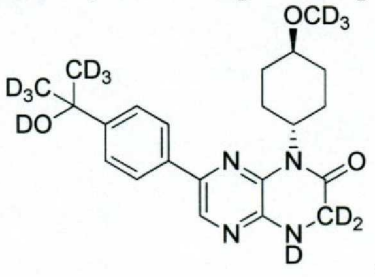
os métodos compreendem contatar



com

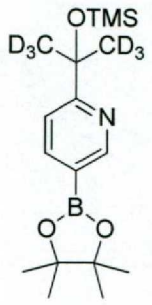


na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) e uma base (por exemplo K_2CO_3) em um solvente (por exemplo, THF, opcionalmente com água), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

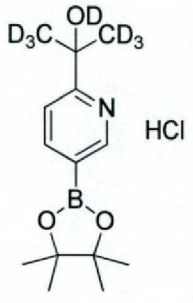


[00233] Em algumas dessas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevadas (por exemplo, refluxo).

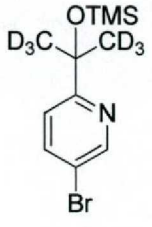
[00234] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



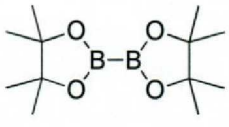
com um ácido (por exemplo HCl) em um solvente (por exemplo 1,4-dioxano), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



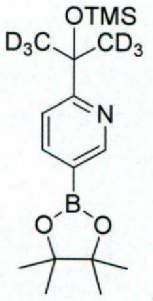
[00235] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

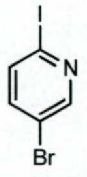


na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, complexo PdCl2(dppf)-DCM) e uma base (por exemplo, K_2CO_3) em um solvente (por exemplo 1,4-dioxano), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

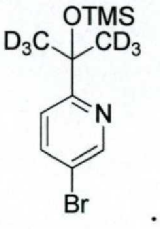


[00236] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, refluxo).

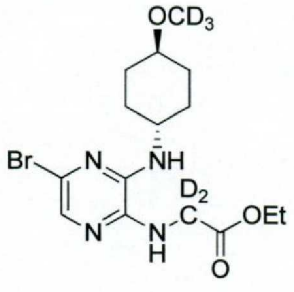
[00237] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



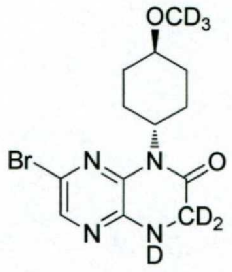
com TMSCl na presença de uma base (por exemplo, n-butilítio) em um solvente (*por exemplo*, d6-acetona), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



[00238] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar

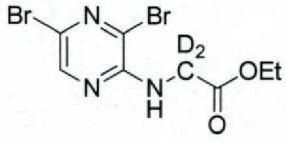


com um ácido (por exemplo, ácido fosfórico aquoso), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

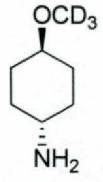


[00239] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, 75-80°C).

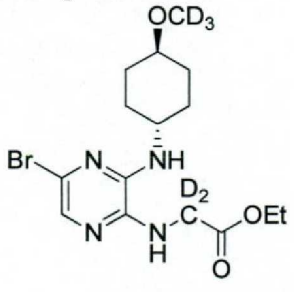
[00240] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

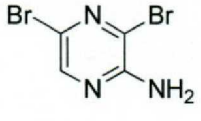


na presença de uma base (por exemplo, DIPEA) em um solvente (por exemplo, NMP), em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

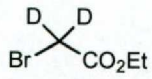


[00241] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, refluxo).

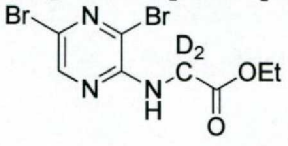
[00242] Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda contatar



com

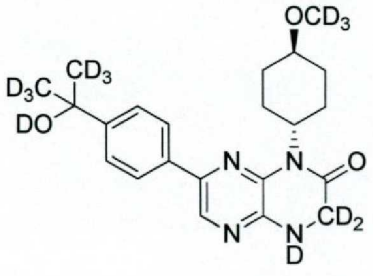


na presença de uma base (por exemplo, K_2CO_3) em um solvente (por exemplo, acetona), opcionalmente na presença de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir

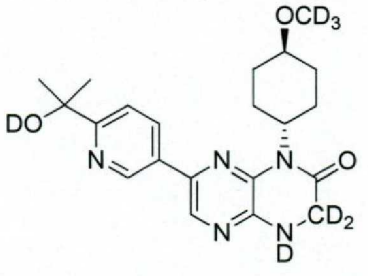


[00243] Em algumas modalidades, o contato ocorre à temperatura elevada (por exemplo, refluxo).

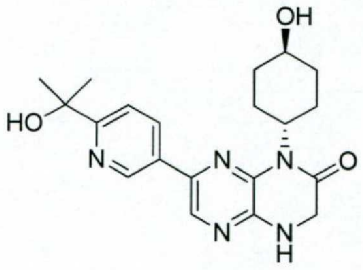
[00244] Em uma modalidade, o composto que possui a fórmula:



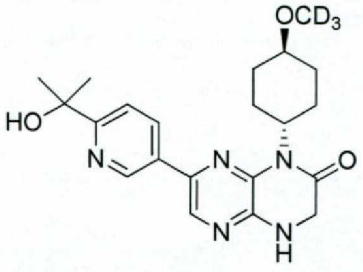
[00245] Em uma modalidade, são proporcionados aqui métodos de preparar um composto que possui a fórmula:



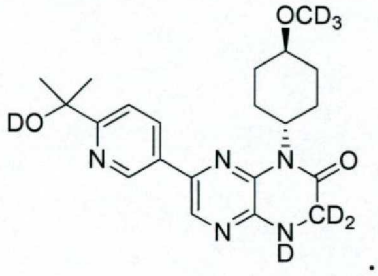
os métodos compreendem contatar



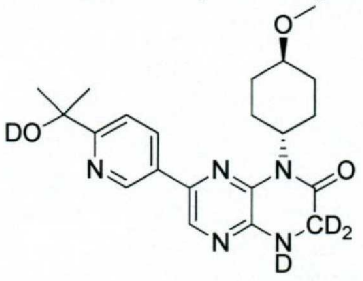
com uma base e CD_3I para produzir



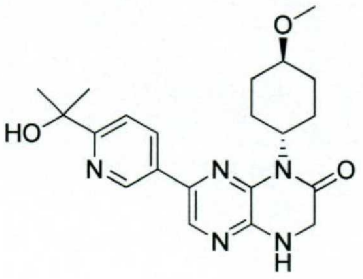
contatar ainda com uma base e ROD/D_2O, em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



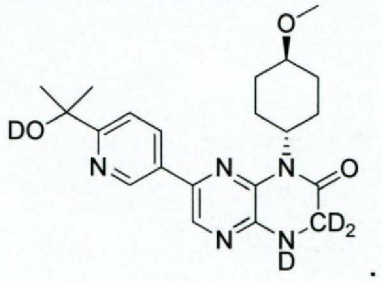
[00246] Em uma modalidade, são proporcionados aqui métodos de preparar um composto que possui a fórmula:



os métodos compreendem contatar



com uma base e ROD/D_2O, em que o dito contato ocorre sob condições adequadas para produzir



5.4 COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00247] Em uma modalidade, são proporcionadas aqui composições farmacêuticas que compreendem o Composto A e um ou mais excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem a Forma A do Composto A e um ou mais excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem a Forma B (um hidrato) do Composto A e um ou mais excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem a Forma C (anidra) do Composto A e um ou mais excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem a Forma D (um solvato de metanol) do Composto A e um ou mais excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis.

[00248] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem um isotopólogo do Composto A e um ou mais excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade, as

composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem um metabólito do Composto A e um ou mais excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Em relação às composições farmacêuticas fornecidas aqui, cada referência a "Composto A" é contemplada como incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis, formas sólidas, isotopólogos e metabólitos do Composto A.

[00249] Em uma modalidade, os excipientes e carreadores farmaceuticamente aceitáveis são selecionados a partir de aglutinantes, diluentes, desintegrantes e lubrificantes.

[00250] Em determinadas modalidades, os aglutinantes incluem, mas sem se limitarem a, celulose (*por exemplo*, celulose microcristalina, como AVICEL® PH 101 e AVICEL® PH 102) e amido (*por exemplo*, amido pré-gelatinizada (STARCH 1500®)). Em uma modalidade, o aglutinante é celulose. Em outra modalidade, o aglutinante é celulose microcristalina. Ainda em outra modalidade, o aglutinante é AVICEL® PH 101. Ainda em outra modalidade, o aglutinante é AVICEL® PH 102. Ainda em outra modalidade, o aglutinante é amido. Ainda em outra modalidade, o aglutinante é amido pré-gelatinizado. Em ainda outra modalidade, o aglutinante é STARCH 1500®.

[00251] Em determinadas modalidades, os diluentes incluem, mas sem se limitarem a, lactose (*por exemplo*, lactose monoidratada (FAST FLO® 316) e lactose anidra), celulose (*por exemplo*, celulose microcristalina, como AVICEL® PH 101 e AVICEL® PH 102). Em uma modalidade, o

diluente é lactose. Em outra modalidade, o diluente é lactose monoidratada. Ainda em outra modalidade, o diluente é FAST FLO® 316. Ainda em outra modalidade, o diluente é lactose anidra. Ainda em outra modalidade, o diluente é celulose. Ainda em outra modalidade, o diluente é celulose microcristalina. Ainda em outra modalidade, o diluente é AVICEL® PH 101. Ainda em outra modalidade, o diluente é AVICEL® PH 102).

[00252] Em determinadas modalidades, os desintegrantes incluem, mas sem se limitarem a, amido (*por exemplo*, amido de milho) e celulose de carboximetila (*por exemplo*, croscarmelose de sódio, como AC-DI-SOL®). Em uma modalidade, o desintegrante é amido. Em outra modalidade, o desintegrante é amido de milho. Ainda em outra modalidade, o desintegrante é celulose de carboximetila. Ainda em outra modalidade, o desintegrante é croscarmelose de sódio. Ainda em outra modalidade, o desintegrante é AC-DI-SOL®.

[00253] Em determinadas modalidades, os lubrificantes incluem, mas sem se limitarem a, amido (*por exemplo*, amido de milho), estearato de magnésio, e ácido esteárico. Em uma modalidade, o lubrificante é amido. Em outra modalidade, o lubrificante é amido de milho. Ainda em outra modalidade, o lubrificante é estearato de magnésio. Ainda em outra modalidade, o lubrificante é ácido esteárico.

[00254] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A e um ou mais excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis, cada um independentemente selecionado a partir

de carboximetil celulose, celulose, lactose, estearato de magnésio, amido, e ácido esteárico.

[00255] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A e um ou mais excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis, cada um independentemente selecionado a partir de croscarmelose de sódio, celulose microcristalina, lactose anidra, lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido de milho, amido pré-gelatinizado, e ácido esteárico.

[00256] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A e um ou mais excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis, cada um independentemente selecionado a partir de AC-DI-SOL®, AVICEL PH 101®, AVICEL PH 102®, lactose anidra, FAST FLO 316®, estearato de magnésio, amido de milho, STARCH 1500®, e ácido esteárico.

[00257] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, diluente(s)/aglutinante (s), desintegrante(s), e lubrificante(s).

[00258] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, ácido esteárico e lactose monoidratada.

[00259] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, ácido esteárico, lactose monoidratada e celulose microcristalina.

[00260] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, lactose monoidratada, celulose microcristalina, carboximetil celulose, e estearato de magnésio.

[00261] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00262] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, AC-DI-SOL®, ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00263] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 10-20% em peso do Composto A, cerca de 70-90% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), cerca de 1-5% em peso de desintegrante(s), e cerca de 0.1-2% em peso de lubrificante(s).

[00264] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 80% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), cerca de 3% em peso de desintegrante(s), e cerca de 1.4% em peso de lubrificante(s).

[00265] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 10-20% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 30-60% em peso de

lactose, cerca de 20-40% em peso de celulose microcristalina, cerca de 1-5% em peso de carboximetil celulose, cerca de 0.1-2% em peso de ácido esteárico e cerca de 0.5-3% em peso de estearato de magnésio.

[00266] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 49% em peso de lactose, cerca de 31% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, cerca de 0.4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00267] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 10-20% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 30-60% em peso de lactose monoidratada, cerca de 20-40% em peso de celulose microcristalina, cerca de 1-5% em peso de croscarmelose de sódio, cerca de 0.1-2% em peso ácido esteárico e cerca de 0.5-3% em peso de estearato de magnésio.

[00268] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 49% em peso de lactose monoidratada, cerca de 31% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, cerca de 0.4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00269] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca

de 10-20% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 30-60% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 20-40% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 1-5% em peso de AC-DI-SOL®, cerca de 0,1-2% em peso de ácido esteárico e cerca de 0,5-3% em peso de estearato de magnésio.

[00270] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 49% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 31% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00271] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem Forma A do Composto A, lactose, amido, carboximetil celulose, ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00272] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem Forma A do Composto A, lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, croscarmelose de sódio, ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00273] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, FAST FLO 316®, STARCH 1500®, AC-DI-SOL®, ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00274] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, de cerca de 55% a cerca de 80% em peso

de diluente(s)/aglutinante(s), de cerca de 20% a cerca de 30% em peso de desintegrante(s), e cerca de 1% em peso de lubrificante(s).

[00275] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 55% em peso de lactose, cerca de 25% em peso de amido, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, cerca de 0.4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00276] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 55% em peso de lactose monoidratada, cerca de 25% em peso de amido pré-gelatinizado, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, cerca de 0.4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00277] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 55% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 25% em peso de STARCH 1500®, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00278] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, lactose, celulose microcristalina, carboximetil celulose, ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00279] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A,

lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00280] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, AC-DI-SOL®, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00281] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 80% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), cerca de 3% em peso de desintegrante(s), e cerca de 1% em peso de lubrificante(s).

[00282] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 50% em peso de lactose, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00283] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 50% em peso de lactose monoidratada, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00284] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca

de 15% em peso do Composto A, cerca de 50% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 30% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00285] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, lactose, celulose microcristalina, amido de milho, carboximetil celulose, ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00286] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido de milho, croscarmelose de sódio, ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00287] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, amido de milho, AC-DI-SOL®, ácido esteárico e estearato de magnésio.

[00288] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, de cerca de 85% a cerca de 90% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), de cerca de 1% a cerca de 10% em peso de desintegrante(s), e de cerca de 1% a cerca de 6% em peso de lubrificantes.

[00289] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 45% em peso de lactose, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em

peso de amido de milho, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00290] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 88% em peso de lactose, cerca de 25% em peso de celulose microcristalina, cerca de 4% em peso de amido de milho, cerca de 4% em peso de carboximetil celulose, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1.5% em peso de estearato de magnésio.

[00291] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 45% em peso de lactose monoidratada, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de amido de milho, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00292] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 88% em peso de lactose monoidratada, cerca de 25% em peso de celulose microcristalina, cerca de 4% em peso de amido de milho, cerca de 4% em peso de croscarmelose de sódio, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1,5% em peso de estearato de magnésio.

[00293] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca

de 15% em peso do Composto A, cerca de 45% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 30% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 3% em peso de amido de milho, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00294] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 88% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 25% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 4% em peso de amido de milho, cerca de 4% em peso de AC-DI-SOL®, cerca de 0,4% em peso de ácido esteárico e cerca de 1,5% em peso de estearato de magnésio.

[00295] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, lactose, celulose microcristalina, amido de milho, carboximetil celulose, ácido esteárico, e estearato de magnésio.

[00296] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 5% em peso do Composto A, cerca de 90% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), de cerca de 3% a cerca de 6% em peso de desintegrante(s), e de cerca de 1,5% a cerca de 5% em peso de lubrificantes.

[00297] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 5% em peso do Composto A, cerca de 60% em peso de lactose, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de amido de milho, cerca de 3% em peso de carboximetil

celulose, cerca de 0,5% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00298] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 5% em peso do Composto A, cerca de 60% em peso de lactose monoidratada, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de amido de milho, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, cerca de 0.5% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00299] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 5% em peso do Composto A, cerca de 60% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 30% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 3% em peso de amido de milho, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, cerca de 0.5% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00300] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, lactose, celulose microcristalina, carboximetil celulose, ácido esteárico, e estearato de magnésio.

[00301] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o Composto A, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, ácido esteárico, e estearato de magnésio.

[00302] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem o

Composto A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, AC-DI-SOL®, ácido esteárico, e estearato de magnésio.

[00303] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 12% em peso do Composto A, de cerca de 80% a cerca de 85% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), cerca de 3% em peso de desintegrante(s), e cerca de 1,5% em peso de lubrificante(s).

[00304] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 12% em peso do Composto A, cerca de 52,5% em peso de lactose, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, cerca de 0,5% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00305] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 12% em peso do Composto A, cerca de 52,5% em peso de lactose monoidratada, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, cerca de 0,5% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00306] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 12% em peso do Composto A, cerca de 52,5% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 30% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, cerca de 0.5% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00307] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 12% em peso do Composto A, cerca de 80% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), cerca de 3% em peso de desintegrante(s), e cerca de 4% em peso de lubrificante(s).

[00308] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 12% em peso do Composto A, cerca de 63% em peso de lactose, cerca de 18% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, cerca de 3% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00309] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 12% em peso do Composto A, cerca de 63% em peso de lactose monoidratada, cerca de 18% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, cerca de 3% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00310] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 12% em peso do Composto A, cerca de 63% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 18% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, cerca de 3% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00311] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 80% em peso de a

diluente/aglutinante, cerca de 3% em peso de um desintegrante, e cerca de 1,5% em peso de lubrificantes.

[00312] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 50% em peso de lactose, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, cerca de 0.5% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00313] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 50% em peso de lactose monoidratada, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, cerca de 0.5% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00314] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 15% em peso do Composto A, cerca de 50% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 30% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, cerca de 0.5% em peso de ácido esteárico, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00315] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 80% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), cerca de 3% em peso de desintegrante(s), e cerca de 1% em peso de lubrificante(s).

[00316] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 50% em peso de lactose, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00317] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 50% em peso de lactose monoidratada, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00318] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 50% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 30% em peso de AVICEL PH 101®, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00319] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, de cerca de 55% a cerca de 80% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), de cerca de 20% a cerca de 30% em peso de desintegrante(s), e cerca de 1% em peso de lubrificante(s).

[00320] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 55% em peso de

lactose, cerca de 25% em peso de amido, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00321] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 55% em peso de lactose monoidratada, cerca de 25% em peso de amido pré-gelatinizado, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00322] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 55% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 25% em peso de STARCH 1500®, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00323] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 80% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), cerca de 3% em peso de desintegrante(s), e cerca de 1% em peso de lubrificante(s).

[00324] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 50% em peso de lactose, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00325] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca

de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 50% em peso de lactose monoidratada, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00326] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 50% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 30% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00327] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, de cerca de 85% a cerca de 90% em peso de diluente(s)/aglutinante(s), de cerca de 3% a cerca de 9% em peso de desintegrante(s), e de cerca de 1% a cerca de 6% em peso de lubrificantes.

[00328] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 45% em peso de lactose, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de amido de milho, cerca de 3% em peso de carboximetil celulose, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00329] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 88% em peso de lactose, cerca de 25% em peso de celulose

microcristalina, cerca de 4% em peso de amido de milho, cerca de 4% em peso de carboximetil celulose, e cerca de 1,5% em peso de estearato de magnésio.

[00330] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 45% em peso de lactose monoidratada, cerca de 30% em peso de celulose microcristalina, cerca de 3% em peso de amido de milho, cerca de 3% em peso de croscarmelose de sódio, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00331] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 88% em peso de lactose monoidratada, cerca de 25% em peso de celulose microcristalina, cerca de 4% em peso de amido de milho, cerca de 4% em peso de croscarmelose de sódio, e cerca de 1,5% em peso de estearato de magnésio.

[00332] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 45% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 30% em peso de AVICEL PH 102®, cerca de 3% em peso de amido de milho, cerca de 3% em peso de AC-DI-SOL®, e cerca de 1% em peso de estearato de magnésio.

[00333] Ainda em outra modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem cerca de 17% em peso da Forma A de Composto A, cerca de 88% em peso de FAST FLO 316®, cerca de 25% em peso de AVICEL PH

102®, cerca de 4% em peso de amido de milho, cerca de 4% em peso de AC-DI-SOL®, e cerca de 1,5% em peso de estearato de magnésio.

[00334] Em determinadas modalidades, são proporcionadas aqui composições farmacêuticas que compreendem o Composto A e ácido esteárico. Em determinadas modalidades, ácido esteárico está presente em uma quantidade de cerca de 0,1-5%, 0,1 a1%, ou 0,4% em peso. Sem se ater à teoria, descobriu-se que a adição de ácido esteárico aprimorou a lubrificação (viscosidade reduzida) sem causar impacto sobre a desintegração e capacidade de compressão.

[00335] Em determinadas modalidades, são proporcionadas aqui composições farmacêuticas que compreendem o Composto A e lactose monoidratada. Em determinadas modalidades, lactose monoidratada está presente em uma quantidade de cerca de 40-60%, 45-55%, ou 49,2% em peso. Sem se ater à teoria, descobriu-se que lactose monoidratada proporcionou melhor fluidez do que lactose anidra.

[00336] Em determinadas modalidades, são proporcionadas aqui composições farmacêuticas que compreendem o Composto A e AVICEL PH 102®. Em determinadas modalidades, AVICEL PH 102® está presente em uma quantidade de cerca de 20-40%, 25-35%, ou 31% em peso. Sem se ater à teoria, descobriu-se que AVICEL PH 102® proporcionou melhor fluidez do que AVICEL PH 101®.

[00337] Em determinadas modalidades, são proporcionadas aqui composições farmacêuticas que

compreendem o Composto A, ácido esteárico, lactose monoidratada e AVICEL PH 102®. Em determinadas modalidades, são proporcionadas aqui composições farmacêuticas que compreendem o Composto A, ácido esteárico (em uma quantidade de cerca de 0,1-5%, 0,1 a 1%, ou 0,4% em peso), lactose monoidratada (em uma quantidade de cerca de 40-60%, 45-55%, ou 49,2% em peso) e AVICEL PH 102® (em uma quantidade de cerca de 20-40%, 25-35%, ou 31% em peso).

[00338] Em determinadas modalidades, são proporcionadas aqui composições farmacêuticas que compreendem um revestimento opaco. Sem se ater à teoria, descobriu-se que um revestimento mais opaco protege o produto de fármaco contra a degradação. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é formulada como um tablete. Em algumas dessas modalidades, o tablete é revestido por película. Em algumas modalidades, o tablete é revestido por película até um ganho de peso de 1-8%. Em outras, o revestimento por película é cerca de 4% em peso do tablete.

[00339] Em determinadas modalidades, são proporcionadas aqui composições farmacêuticas como apresentado nas Tabelas 3-11, 14-16, 23-25, 28 e 29, em que as quantidades dos componentes citados podem ser independentemente variadas em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% ou 25%.

[00340] Em determinadas modalidades, são proporcionadas aqui formulações líquidas que compreendem o Composto A, um álcool e polietileno glicol. Em determinadas

modalidades, o álcool e polietileno glicol estão presentes em uma razão de cerca de 80:20 a cerca de 20:80. Em determinadas modalidades, o álcool e polietileno glicol estão presentes em uma razão de cerca de 50:50. Em determinadas modalidades, o álcool é etanol. Em determinadas modalidades, o polietileno glicol é PEG 400. Em uma modalidade, são proporcionadas aqui cápsulas preenchidas com uma formulação líquida que compreende o Composto A, um álcool e polietileno glicol. Em uma modalidade, o Composto A é um isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em algumas modalidades, o isotopólogo é enriquecido em ^{14}C.

[00341] As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser proporcionadas em forma de dosagem única ou forma de dosagem múltipla. Uma forma de dosagem única, como usado aqui, se refere a uma unidade fisicamente distinta adequada para administração em um indivíduo humano e animal, e embalada individualmente como conhecido na técnica. Cada dose única contém uma quantidade predeterminada de um ingrediente ativo suficiente para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação aos carreadores ou excipientes farmacêuticos exigidos. Exemplos de uma forma de dosagem única incluem um tablete ou cápsula individualmente embalada. Uma forma de dosagem unitária pode ser administrada em frações ou múltiplos dessas. Uma forma de dosagem unitária é uma pluralidade de formas de dosagem unitária idênticas embaladas em um único recipiente que será

administrado em forma de dosagem unitária segregada. Em determinadas modalidades, as formas de dosagem unitária fornecidas aqui compreendem cerca de 1 mg a cerca de 100 mg do Composto A. Em outras modalidades, as formas de dosagem unitária fornecidas aqui compreendem cerca de 5 mg a cerca de 50 mg do Composto A. Em outras modalidades, as formas de dosagem unitária fornecidas aqui compreendem cerca de 1 mg, cerca de 5 mg, cerca de 20 mg, cerca de 45 mg, cerca de 50 mg, cerca de 75 mg ou cerca de 100 mg do Composto A. Em outras modalidades, as formas de dosagem unitária fornecidas aqui compreendem cerca de 5 mg, cerca de 20 mg, cerca de 45 mg, e cerca de 50 mg do Composto A.

[00342] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para preparar uma composição fornecida aqui, que compreendem: (i) pesar a quantidade desejada de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável, isotopólogo, metabólito ou forma sólida (como Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D) e a quantidade desejada de excipientes (como lactose monoidratada, croscarmelose de sódio e celulose microcristalina); (ii) misturar ou combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse e os excipientes; (iii) passar a mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-

b]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse e excipientes através de uma peneira (como uma peneira 18 mesh ou 1000 μm); (iv) misturar ou combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse e os excipientes após a passagem através da peneira; (v) pesar a quantidade desejada de agentes lubrificantes (como ácido esteárico e estearato de magnésio); (vi) passar os agentes lubrificantes através de uma peneira (como uma peneira de 30mesh ou 600 μm); (vii) misturar ou combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse, os excipientes e os agentes lubrificantes; (viii) comprimir a mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse, os excipientes e os agentes lubrificantes (como em uma forma de tablete); e (ix) cobrir a mistura comprimida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse, os excipientes e os agentes

lubrificantes com um agente de revestimento (como Opadry rosa, amarelo ou bege).

[00343] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para preparar uma composição fornecida aqui, que compreendem: (i) pesar a quantidade desejada de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse e a quantidade desejada de excipientes (como lactose monoidratada, croscarmelose de sódio and celulose microcristalina); (ii) passar os excipientes através de uma peneira (como uma peneira de 18 mesh ou 1000 μm); (iii) misturar ou combinar (como em 26 revoluções por minuto durante 20 minutos) 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou a sal farmaceuticamente aceitável, isotopólogo, metabólito ou forma sólida (como Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D) e os excipientes; (iv) passar a mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse e excipientes através de uma peneira (como uma peneira de 18 mesh ou 1000 μm); (v) misturar ou combinar (como em 26 revoluções por minuto durante 10 minutos) 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz,

isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse e os excipientes; (vi) pesar a quantidade desejada de agentes lubrificantes (como ácido esteárico e estearato de magnésio); (vii) passar os agentes lubrificantes através de uma peneira (como uma peneira 30 de mesh ou 600 μm); (viii) misturar ou combinar (como em 26 revoluções por minuto durante 3 minutos) 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse, os excipientes e os agentes lubrificantes; (ix) que comprimem a mistura de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse, os excipientes e os agentes lubrificantes (como em uma forma de tablete); e (x) revestir a mistura comprimida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente eficaz, isotopólogo, metabólito ou forma sólida desse, os excipientes e agentes lubrificantes com um agente de revestimento (como Opadry rosa, amarelo ou bege).

[00344] Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem Forma A do Composto A, inclusive a Forma A substancialmente pura.

[00345] Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem Forma B do Composto A, inclusive a Forma B substancialmente pura.

[00346] Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem Forma C do Composto A, inclusive a Forma C substancialmente pura.

[00347] Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem Forma D do Composto A, inclusive a Forma D substancialmente pura.

[00348] Proporcionam-se aqui kits que compreendem uma composição farmacêutica do Composto A fornecido aqui. Em modalidades particulares, são proporcionados aqui kits que compreendem uma forma de dosagem unitária do Composto A fornecido aqui. Em determinadas modalidades dos kits fornecidos aqui, o Composto A é fornecido como a Forma A. Em determinadas modalidades dos kits fornecidos aqui, o Composto A é fornecido como a Forma B. Em determinadas modalidades dos kits fornecidos aqui, o Composto A é fornecido como a Forma C. Em determinadas modalidades dos kits fornecidos aqui, o Composto A é fornecido como a Forma D. Em determinadas modalidades dos kits fornecidos aqui, o Composto A é fornecido como um co-cristal de pinacol. Em algumas modalidades, dos kits fornecidos aqui, o Composto A é fornecido como um isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. Em algumas dessas modalidades, o isotopólogo é enriquecido em ^{13}C, ^{14}C e/ou ^{2}H.

5.5 MÉTODOS DE USO

[00349] As formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui possuem utilidade como produtos farmacêuticos para tratar prevenir uma doença em um indivíduo, *por exemplo*, uma doença proliferativa. Ademais, as formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui são ativas contra quinases (*por exemplo*, proteínas quinases), inclusive aquelas envolvidas em câncer, condições inflamatórias, condições imunológicas, doenças neurodegenerativas, diabetes, obesidade, distúrbios neurológicos, doenças relacionadas à idade, e/ou condições cardiovasculares. Sem se ater à teoria, acredita-se que as formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui sejam eficazes para tratar e prevenir doenças e condições devido à sua capacidade de modular (*por exemplo*, inibir) quinases que estão envolvidas na etiologia das doenças e condições. Consequentemente, são fornecidos aqui usos das formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A,

metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui, inclusive o tratamento ou prevenção daquelas doenças apresentadas aqui. Em determinadas modalidades, os métodos fornecidos aqui compreendem administrar uma forma sólida do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica fornecida aqui, em que a forma sólida do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogo do Composto A, metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou as composição farmacêutica fornecidas aqui são parte de um kit fornecido aqui.

[00350] Em uma modalidade, proporciona-se aqui um método de tratar e prevenir uma doença ou condição em um indivíduo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, a metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica fornecida aqui no indivíduo.

[00351] As condições imunológicas representativas que as formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui são úteis para tratamento ou

prevenção incluem, mas sem se limitarem a, artrite reumatoide, espondilite reumatoide, osteoartrite, esclerose múltipla, lúpus, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, miastenia grave, doença de Graves, encefalomielite, diabetes tipo II, dermatomiosite, e rejeição de transplante (*por exemplo*, no tratamento de recebedores de transplantes de coração, pulmão, coração-pulmão combinado, fígado, rim, pâncreas, pele, ou córnea; ou doença de enxerto versus hospedeiro, como após o transplante de medula óssea).

[00352] As condições inflamatórias representativas que as formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui são úteis para tratamento ou prevenção incluem, mas sem se limitarem a, psoríase, asma e rinite alérgica, bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, doença inflamatória do intestino, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn, colite mucosa, colite ulcerativa, e obesidade.

[00353] As doenças cardiovasculares representativas que as formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui são úteis para tratamento ou prevenção incluem, mas sem se limitarem a, restenose,

Síndrome de Wolf-Parkinson-White, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou lesão isquêmica do coração, pulmão, gota, rim, fígado, pâncreas, baço ou cérebro.

[00354] As doenças neurodegenerativas representativas que as formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui são úteis para tratamento ou prevenção incluem, mas sem se limitarem a, doença de Huntington, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demências causadas por mutações tautoméricas, ataxia espinocerebelar do tipo 3, doença neuronal motora causada por mutações de SOD1, lipofuscinoses ceroides neuronais /doença de Batten (neurodegeneração pediátrica) e encefalite associada a HIV.

[00355] As doenças relacionadas à idade representativas que as formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui são úteis para tratamento ou prevenção incluem, mas sem se limitarem a, câncer, obesidade, diabetes melito tipo II, doença autoimune, doenças cardiovasculares e degeneração neuronal.

[00356] Em determinadas modalidades, a doença ou condição é uma doença ou distúrbio fibrótico. Assim, em uma

modalidade, proporciona-se aqui um método para tratar ou prevenir uma doença ou distúrbio fibrótico em um indivíduo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, a metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica fornecida aqui no indivíduo. Em outra modalidade, proporciona-se aqui um método de tratar ou prevenir escleroderma, fibrose pulmonar idiopática, fibrose renal, fibrose cística, mielofibrose, fibrose hepática, esteatofibrose ou esteatoepatite em um indivíduo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, a metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica fornecida aqui no indivíduo.

[00357] Os canceres representativos que as formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui são úteis para tratamento ou prevenção incluem, mas sem se limitarem a, cânceres da cabeça, pescoço, olhos, boca, garganta, esôfago, brônquios, laringe, faringe, peito, osso, pulmão, cólon, reto, estômago, próstata, bexiga urinária, útero, cérvice, mama, ovários, testículos ou outros órgãos reprodutores, pele, tiroide, sangue, linfonodos, rim,

fígado, pâncreas, e cérebro ou sistema nervoso central. As formas sólidas do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e as composições farmacêuticas fornecidas aqui também são úteis para tratar ou prevenir tumores sólidos e tumores transmitidos pelo sangue.

[00358] Em algumas modalidades, os cânceres dentro do escopo dos métodos fornecidos aqui incluem aqueles associados às vias que envolvem mTOR, PI3K, ou Akt quinases e mutantes ou isoformas dessas. Em algumas modalidades, os cânceres dentro do escopo dos métodos fornecidos aqui incluem aqueles associados às vias das seguintes quinases: PI3K□, PI3K□, PI3K□, KDR, GSK3□, GSK3□, ATM, ATX, ATR, cFMS, e/ou DNA-PK quinases e mutantes ou isoformas dessas. Em algumas modalidades, os cânceres associados a vias mTOR/ PI3K/Akt incluem tumores sólidos transmitidos pelo sangue, por exemplo, mieloma múltiplo, linfoma de células do manto, linfomas difusas de grandes células B, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crônica; câncer de mama, pulmão, endometrial, ovariano, gástrico, cervical, e próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de cólon; tumores neuroendócrinos; tumores de cabeça e pescoço; e sarcomas.

[00359] Em uma modalidade, proporciona-se aqui um método para tratar ou prevenir uma doença ou distúrbio associado à ativação de sinalização de mTOR, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do

Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, a metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica fornecida aqui em um indivíduo necessitado desse. Exemplos de doenças ou distúrbios associados à ativação de sinalização de mTOR incluem, mas sem se limitarem a, síndromes tumorais que resultam direta ou indiretamente de defeitos genéticos em PTEN (homólogo de fosfatase e tensina deletado no cromossomo 10), TSC1 (Esclerose tuberosa 1), TSC2 (Esclerose tuberosa 2), NF1 (Neurofibromina 1), AMPK (proteína quinase dependente de STK11AMP, serina/treonina quinase 11), LKB1, VHL (doença de von Hippel-Lindau) e PKD1 (policistina-1). Sem se ater à teoria, acredita-se que os defeitos genéticos associados a essas proteínas resultam em hiperativação da via mTOR/PI3K/Akt. Em determinadas modalidades, as doenças que são tratáveis ou preveníveis através da inibição da via mTOR/PI3K/Akt incluem, mas sem se limitarem a, doença de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome tipo Cowden, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, doença de Lhermitte-Duclos, carcinoma endometrial, complexo de esclerose tuberosa, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose 1, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma celular renal, doença de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus, e doença renal policística.

[00360] Em outra modalidade, proporciona-se aqui um método para tratar ou prevenir uma doença ou distúrbio associado a sinalização de mTOR, PI3K, Akt, e/ou DNA-PK, que

compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, a metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica fornecida aqui em um indivíduo necessitado desse. Exemplos ode doenças que são tratáveis ou preveníveis ao inibir a sinalização de mTOR, PI3K, Akt e/ou DNA-PK, incluem, mas sem se limitarem a, artrite reumatoide; espondilite reumatoide, osteoartrite, gota, bronquite; rinite alérgica; doença pulmonar obstrutiva crônica; fibrose cística, doença inflamatória do intestino, síndrome do intestino irritável, colite mucosa, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Huntington; gastrite; esofagite; hepatite; pancreatite; nefrite; esclerose múltipla; lúpus eritematoso; aterosclerose; restenose após angioplastia; hipertrofia ventricular esquerda; infarto do miocárdio; acidente vascular cerebral, lesão isquêmica do coração, pulmão, gota, rim, fígado, pâncreas, baço e cérebro; rejeição de transplante de órgãos aguda ou crônica; preservação do órgão para transplantação; falência dos órgãos ou perda de membro (*por exemplo*, inclusive, mas sem se limitar a, aquele resultante de lesão por isquemia-reperfusão, trauma, lesão corporal grave, acidente de automóvel, lesão por esmagamento ou insucesso de transplante); doença de enxerto versus hospedeiro; choque de endotoxinas; falência múltipla dos órgãos; psoríase; queimadura por exposição ao fogo, produtos químicos ou radiação; eczema; dermatite; enxerto de pele; isquemia;

condições isquêmicas associadas à cirurgia ou lesão traumática (*por exemplo*, acidente de veículo, ferida de tiro ou esmagamento de membros); epilepsia; doença de Alzheimer; doença de Parkinson; resposta imunológica à infecção bacteriana ou viral; caquexia; doenças angiogênicas e proliferativas (inclusive retinite pigmentosa), tumores sólidos, e cânceres de uma variedade de tecidos como cólon, reto, próstata, fígado, pulmão, brônquios, pâncreas, cérebro, cabeça, pescoço, estômago, pele, rim, cérvice, sangue, laringe, esôfago, boca, faringe, bexiga urinária, ovário ou uterino.

[00361] Ainda em outra modalidade, proporciona-se aqui um método de inibir uma quinase em uma célula que expressa a quinase, que compreende contatar a célula com uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, a metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica fornecida aqui. Em uma modalidade, a quinase é quinase TOR. Em determinadas modalidades, a célula está em um indivíduo. Em determinadas modalidades, a célula é de um indivíduo.

[00362] Ainda em outra modalidade, proporciona-se aqui um método de tratar ou prevenir uma condição tratável ou prevenível pela inibição de uma via de quinase, em uma modalidade, a via mTOR/PI3K/Akt e/ou DNA-PK, que compreende administrar em um indivíduo necessitado desse uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por*

exemplo, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica fornecida aqui. As condições tratáveis ou preveníveis pela inibição da via mTOR/ PI3K/Akt incluem, mas sem se limitarem a, tumores sólidos e transmitidos pelo sangue, por exemplo, mieloma múltiplo, linfoma de células do manto, linfomas difusos de grandes células B, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crônica; câncer de mama, pulmão, endometrial, ovariano, gástrico, cervical, e próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de cólon; tumores neuroendócrinos; tumores de cabeça e pescoço; sarcomas; síndromes tumorais resultantes direta ou indiretamente de defeitos genéticos em PTEN (homólogo de fosfatase e tensina deletado no cromossomo 10), TSC1 (Esclerose tuberosa 1), TSC2 (Esclerose tuberosa 2), NF1 (Neurofibromina 1), AMPK (proteína quinase dependente de STK11AMP, serina/treonina quinase 11), e LKB1, VHL (doença de von Hippel-Lindau) e PKD1 (policistina-1); doença de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome tipo Cowden, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, doença de Lhermitte-Duclos, carcinoma endometrial, complexo de esclerose tuberosa, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose 1, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma celular renal, doença de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus, e doença renal policística; atrite reumatoide; espondilite reumatoide; osteoartrite; gota; asma, bronquite; rinite alérgica; doença

pulmonar obstrutiva crônica; fibrose cística; doença inflamatória do intestino; síndrome do intestino irritável; colite mucosa; colite ulcerativa; doença de Crohn; doença de Huntington; gastrite; esofagite; hepatite; pancreatite; nefrite; esclerose múltipla; lúpus eritematoso; aterosclerose; restenose após angioplastia; hipertrofia ventricular esquerda; infarto do miocárdio; acidente vascular cerebral, lesão isquêmica do coração, pulmão, gota, rim, fígado, pâncreas, baço e cérebro; rejeição de transplante de órgãos aguda ou crônica; preservação do órgão para transplantação; falência dos órgãos ou perda de membros (*por exemplo*, inclusive, mas sem se limitar a, aquele resultante de lesão por isquemia-reperfusão, trauma, lesão corporal grave, acidente de automóvel, lesão por esmagamento ou insucesso de transplante); doença de enxerto versus hospedeiro; choque de endotoxinas; falência múltipla dos órgãos; psoríase; queimadura por exposição ao fogo, produtos químicos ou radiação; eczema; dermatite; enxerto de pele; isquemia; condições isquêmicas associadas à cirurgia ou lesão traumática (*por exemplo*, acidente de veículo, ferida de tiro ou esmagamento de membros); epilepsia; doença de Alzheimer; doença de Parkinson; resposta imunológica à infecção bacteriana ou viral; caquexia; doenças angiogênicas e proliferativas, inclusive retinite pigmentosa, tumores sólidos, e cânceres de uma variedade de tecidos como cólon, reto, próstata, fígado, pulmão, brônquios, pâncreas, cérebro, cabeça, pescoço, estômago, pele, rim, cérvice,

sangue, laringe, esôfago, boca, faringe, bexiga urinária, ovário ou uterino.

[00363] São proporcionados no presente documento métodos para tratar ou prevenir um tumor sólido, linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, a Forma A, a Forma B, a Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, a metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica fornecida aqui, em um indivíduo que tem um tumor sólido, linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo. Em uma modalidade, o tumor sólido, linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, é resistente à rapamicina.

[00364] Em uma modalidade, o linfoma não-Hodgkin é linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), linfoma folicular (FL), leucemia mieloide aguda (AML), linfoma de células do manto (MCL), ou linfoma anaplásico de grandes células ALK^+. Em uma modalidade, o linfoma não-Hodgkin é linfoma não-Hodgkin sólido avançado.

[00365] Em uma modalidade, o tumor sólido é um tumor neuroendócrino. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é um tumor neuroendócrino de origem intestinal. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é de origem não pancreática. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é não pancreático de origem intestinal. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é de origem primária desconhecida. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é um tumor

endócrino de produção sintomática ou um tumor não funcional. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é localmente irressecável, moderadamente metastático, bem diferenciado, baixo (grau 1) ou intermediário (grau 2).

[00366] Em uma modalidade, o tumor sólido é câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC).

[00367] Em outras modalidades, o tumor sólido é glioblastoma multiforme (GBM).

[00368] Em outra modalidade, o tumor sólido é carcinoma hepatocelular (HCC).

[00369] Em outra modalidade, o tumor sólido é câncer de mama. Em uma modalidade, o câncer de mama é receptor de estrogênio positivo (ER+, ER+/Her2- ou ER+/Her2+). Em uma modalidade, o câncer de mama é receptor de estrogênio negativo (ER-/Her2+). Em uma modalidade, o câncer de mama é triplo negativo (TN) (câncer de mama que não expressa os genes e/ou proteínas que correspondem ao receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR), e que não superexpressa a proteína Her2/neu).

[00370] Em outra modalidade, o tumor sólido é câncer colorretal.

[00371] Em outra modalidade, o tumor sólido é câncer de glândulas salivares.

[00372] Em outra modalidade, o tumor sólido é câncer pancreático.

[00373] Em outra modalidade, o tumor sólido é câncer adenocístico.

[00374] Em outra modalidade, o tumor sólido é câncer suprarrenal.

[00375] Em outra modalidade, o tumor sólido é câncer esofágico.

[00376] Em outra modalidade, o tumor sólido é câncer renal.

[00377] Em outra modalidade, o tumor sólido é leiomiossarcoma.

[00378] Em outra modalidade, o tumor sólido é paraganglioma.

[00379] Em uma modalidade, o tumor sólido é um tumor sólido avançado.

[00380] Em uma modalidade, o tumor sólido avançado é um tumor neuroendócrino. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é um tumor neuroendócrino de origem intestinal. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é de origem não pancreática. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é não pancreático de origem intestinal. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é de origem primária desconhecida. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é um tumor endócrino de produção sintomática ou um tumor não funcional. Em determinadas modalidades, o tumor neuroendócrino é localmente irressecável, moderadamente metastático, bem diferenciado, baixo (grau 1) ou intermediário (grau 2).

[00381] Em uma modalidade, o tumor sólido avançado é câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC).

[00382] Em outras modalidades, o tumor sólido avançado é glioblastoma multiforme (GBM).

[00383] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é carcinoma hepatocelular (HCC).

[00384] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é câncer de mama. Em uma modalidade, o tumor sólido avançado é câncer de mama receptor de estrogênio positivo (ER+, ER+/Her2- ou ER+/Her2+). Em uma modalidade, o tumor sólido avançado é câncer de mama ER+/Her2-. Em uma modalidade, o tumor sólido avançado é câncer de mama ER+/Her2+. Em uma modalidade, o tumor sólido avançado é câncer de mama ER-/Her2+. Em uma modalidade, o tumor sólido avançado é câncer de mama triplo negativo (TN).

[00385] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é câncer colorretal.

[00386] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é câncer de glândulas salivares.

[00387] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é câncer pancreático.

[00388] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é câncer adenocístico.

[00389] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é câncer suprarrenal.

[00390] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é câncer esofágico.

[00391] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é câncer renal.

[00392] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é leiomiossarcoma.

[00393] Em outra modalidade, o tumor sólido avançado é paraganglioma.

[00394] Em uma modalidade, o linfoma não-Hodgkin é linfoma difuso de grandes células B (DLBCL).

[00395] Em uma modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para obter um Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) (*vide* Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (versão 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247) de doença de resposta completa, resposta parcial ou estável em um paciente que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D) ou uma composição farmacêutica que compreende a forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D) proporcionado no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado.

[00396] Em uma modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para prevenir ou retardar um Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) de doença progressiva em um indivíduo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D) ou uma composição farmacêutica que compreende a forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma

C, ou Forma D) proporcionada no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado. Em uma modalidade, a prevenção ou retardo da doença progressiva é caracterizada ou obtida por uma alteração no tamanho total das lesões alvo, por exemplo, entre -30% e +20% em comparação ao pré-tratamento. Em outra modalidade, a alteração no tamanho das lesões alvo consiste em uma redução no tamanho total superior a 30%, por exemplo, superior a 50% de redução no tamanho de lesão alvo em comparação ao pré-tratamento. Em outra modalidade, a prevenção é caracterizada ou obtida através de uma redução no tamanho ou um retardo na progressão de lesões não alvo em comparação ao pré-tratamento. Em uma modalidade, a prevenção é obtida ou caracterizada por uma redução no número de lesões alvo em comparação ao pré-tratamento. Em outra modalidade, a prevenção é obtida ou caracterizada por uma redução no número ou qualidade de lesões não alvo em comparação ao pré-tratamento. Em uma modalidade, a prevenção é obtida ou caracterizada pela ausência ou o desaparecimento de lesões alvo em comparação ao pré-tratamento. Em outra modalidade, a prevenção é obtida ou caracterizada pela ausência ou o desaparecimento de lesões não alvo em comparação ao pré-tratamento. Em outra modalidade, a prevenção é obtida ou caracterizada pela prevenção de novas lesões em comparação ao pré-tratamento. Em ainda outra modalidade, a prevenção é obtida ou caracterizada pela prevenção de sinais ou sintomas clínicos de progressão da

doença em comparação ao pré-tratamento, tal como, caquexia relacionada ao câncer ou aumento da dor.

[00397] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para diminuir o tamanho das lesões alvo em um indivíduo em comparação ao pré-tratamento, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado.

[00398] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para diminuir o tamanho de uma lesão não alvo em um indivíduo em comparação ao pré-tratamento, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado.

[00399] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma redução no número de lesões alvo em um indivíduo em comparação ao pré-tratamento, que compreende a administração

de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado.

[00400] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma redução no número de lesões não alvo em um indivíduo em comparação ao pré-tratamento, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado.

[00401] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma ausência de todas as lesões alvo em um indivíduo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado.

[00402] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma ausência de todas as lesões não alvo em um indivíduo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado.

[00403] Um método de tratamento de um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado, o método que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado, em que o tratamento resulta em uma doença de resposta completa, resposta parcial ou estável, conforme determinado pelo Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1).

[00404] Um método de tratamento de um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado, o método que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma

composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado, em que o tratamento resulta em uma redução no tamanho de lesão alvo, uma redução no tamanho de lesão não alvo e/ou a ausência de novo alvo e/ou lesões não alvo, em comparação ao pré-tratamento.

[00405] Um método de tratamento de um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado, o método que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo,* Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado, em que o tratamento resulta na prevenção ou retardamento da progressão clínica, tal como, caquexia relacionada ao câncer ou aumento da dor.

[00406] Em outra modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para aprimorar o International Workshop Criteria (IWC) para NHL (*vide* Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, et. al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586.) de um indivíduo que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo,* Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um

indivíduo que tem linfoma não-Hodgkin. Em outra modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para aumentar as taxas de Sobrevivência Livre de Progressão, conforme determinado pelas Estimativas de Kaplan-Meier. Em uma modalidade, o tratamento resulta em uma remissão completa, remissão parcial ou doença estável, conforme determinado pelo International Workshop Criteria (IWC) para NHL. Em outra modalidade, o tratamento resulta em um aumento na sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de evento, tempo de progressão, sobrevida livre de doença ou sobrevida livre de linfoma.

[00407] Em outra modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para induzir uma resposta terapêutica caracterizada pelo International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma (IURC) (*vide* Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. O International uniform response criteria for multiple mieloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7) de um indivíduo que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo,* Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem mieloma múltiplo. Em uma modalidade, o tratamento resulta em uma resposta completa rigorosa, resposta completa, ou resposta parcial muito boa, conforme determinado pelo International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma (IURC). Em outra modalidade, o tratamento

resulta em um aumento na sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de evento, tempo de progressão, ou sobrevida livre de doença.

[00408] Em outra modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para induzir uma resposta terapêutica avaliada pela Response Assessment for Neuro-Oncology (RANO) Working Group for GBM (*vide* Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., et al. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1963-1972) de um indivíduo que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem gliobastoma multiforme.

[00409] Em outra modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para aprimorar o Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de um indivíduo que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor, tal como, um tumor sólido avançado.

[00410] Em outra modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para induzir uma resposta terapêutica avaliada por uma Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) resultada de um indivíduo que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento, a um indivíduo que tem um tumor, tal como, um tumor sólido avançado. Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para tratar um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado, os métodos que compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um inibidor de quinase TOR a um paciente que tem um tumor sólido, tal como, um tumor sólido avançado, em que o tratamento resulta em uma redução na atividade metabólica tumoral, por exemplo, conforme medido por imagens de PET.

[00411] Em outra modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para induzir a resposta terapêutica avaliada por uma redução nos sintomas relacionados à síndrome carcinóide, tais como, diarreia e/ou rubor, e/ou uma redução nos marcadores hormonais endócrinos, tais como, cromogranina, gastrina, serotonina e/ou glucagon.

[00412] Em uma modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para inibir a fosforilação de S6RP, 4E-BP1 e/ou AKT em um indivíduo que tem um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de

pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento ao dito indivíduo. Em algumas modalidades, a inibição da fosforilação é avaliada em uma amostra biológica do indivíduo, tal como, no sangue circulante e/ou células tumorais, biópsias da pele e/ou biopsias ou aspirados tumorais. Em tais modalidades, a quantidade de inibição de fosforilação é avaliada em comparação à quantidade de fosfo - S6RP, 4E-BP1 e/ou AKT antes e após a administração da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento. Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para medir a inibição de fosforilação de S6RP, 4E-BP1 ou AKT em um indivíduo que tem um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de

mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento ao dito indivíduo, medir a quantidade de S6RP, 4E-BP1 e/ou AKT fosforilada no dito indivíduo, e comparar a dita quantidade de S6RP, 4E-BP1 e/ou AKT fosforilada para aquele dito indivíduo antes da administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento. Em algumas modalidades, a inibição de fosforilação de S6RP, 4E-BP1 e/ou AKT é avaliada em células B, células T e/ou monócitos.

[00413] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para inibir a fosforilação de S6RP, 4E-BP1 e/ou AKT em uma amostra biológica de um indivíduo que tem um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer

adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento ao dito indivíduo e comparar a quantidade de S6RP, 4E-BP1 e/ou AKT fosforilada em uma amostra biológica de um indivíduo obtida antes e após a administração da dita forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), isotopólogo do Composto A, metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou composição farmacêutica proporcionados no presente documento, em que menos S6RP, 4E-BP1 e/ou AKT fosforilada na dita amostra biológica obtida após administração da dita forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), isotopólogo do Composto A, metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento em relação à quantidade de S6RP, 4E-BP1 e/ou AKT fosforilada na dita amostra biológica obtida antes da administração da dita forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), isotopólogo do Composto A, metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou composição farmacêutica proporcionados no presente documento indica inibição. Em algumas modalidades, a inibição de fosforilação

de S6RP, 4E-BP1 e/ou AKT é avaliada em células B, células T e/ou monócitos.

[00414] Em uma modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para inibir a atividade de proteína quinase dependente de DNA (DNA-PK) em um indivíduo que tem um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento ao dito indivíduo. Em algumas modalidades, a inibição de DNA-PK é avaliada na pele do indivíduo que tem um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, em um exemplo em uma amostra de pele irradiada com luz UV do dito indivíduo. Em outra modalidade, a inibição de DNA-PK é avaliada em uma biopsia

ou aspirado tumoral de um indivíduo que tem um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo. Em uma modalidade, a inibição é avaliada medindo-se a quantidade de DNA-PK S2056 fosforilada (também conhecida como pDNA-PK S2056) antes e após a administração da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento. Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para medir a inibição de fosforilação de DNA-PK S2056 em uma amostra de pele de um indivíduo que tem um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por*

exemplo, Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento ao dito indivíduo, medir a quantidade de DNA-PK S2056 fosforilada presente na amostra de pele e comparar a dita quantidade de DNA-PK S2056 fosforilada àquela em uma amostra de pele a partir do dito indivíduo antes da administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo,* Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento. Em uma modalidade, a amostra de pele é irradiada com luz UV.

[00415] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para inibir a atividade de proteína quinase dependente de DNA (DNA-PK) em uma amostra de pele de um indivíduo que tem um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz da forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), um isotopólogo do Composto A, um metabólito do Composto A (*por exemplo,* Composto A O-desmetila) ou uma composição farmacêutica proporcionados no presente documento ao dito

indivíduo e comparar a quantidade de DNA-PK fosforilada em uma amostra biológica de um indivíduo obtida antes e após a administração da dita forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), isotopólogo do Composto A, metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou composição farmacêutica proporcionados no presente documento, em que menos DNA-PK fosforilada na dita amostra biológica obtida após a administração da dita forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), isotopólogo do Composto A, metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou composição farmacêutica proporcionados no presente documento em relação à quantidade de DNA-PK fosforilada na dita amostra biológica obtida antes da administração da dita forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), isotopólogo do Composto A, metabólito do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) ou composição farmacêutica proporcionados no presente documento indica inibição.

[00416] A forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento pode ser combinada com terapia de radiação ou cirurgia. Em determinadas modalidades, a forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto

A O-desmetila) e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento são administrados ao indivíduo que esta sofrendo terapia de radiação, sofreu previamente terapia de radiação ou irá sofrer terapia de radiação. Em determinadas modalidades, a forma sólida do Composto A (*por exemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D), isotopólogos do Composto A, metabólitos do Composto A (*por exemplo*, Composto A O-desmetila) e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento são administrados a um indivíduo que sofreu cirurgia de remoção de tumor (por exemplo, cirurgia para remover um tumor GBM).

[00417] Ademais, são proporcionados no presente documento métodos para tratar indivíduos que já foram previamente tratados para um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo, porém, não são responsivos às terapias padrão, assim como aqueles que não foram previamente tratados. Ademais, são proporcionados no presente documento métodos para tratar indivíduos que sofreram cirurgia em uma tentativa de tratar a condição em questão, assim como, aqueles que não. Devido ao fato de que os indivíduos com um tumor sólido (por exemplo, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma multiforme, carcinoma

hepatocelular, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de glândulas salivares, câncer pancreático, câncer adenocístico, câncer suprarrenal, câncer esofágico, câncer renal, leiomiossarcoma, ou paraganglioma), linfoma não-Hodgkin ou mieloma múltiplo têm manifestações clínicas heterogêneas e resultados clínicos variados, o tratamento fornecido para um indivíduo pode variar, dependendo de sua prognose.

[00418] Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas proporcionados no presente documento que compreendem o Composto A podem ser usadas para o tratamento ou prevenção de uma doença descrita na publicação de pedido de patente U.S. número 2010/0216781 (*vide, por exemplo,* parágrafos [0415]-[0437]), a descrição dessa é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade.

[00419] Ademais, são proporcionados no presente documento métodos para obter determinados parâmetros farmacocinéticos (PK) em relação ao Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo. Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter o parâmetro PK estabelecido nos exemplos proporcionados no presente documento em relação ao Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo. Em determinadas modalidades, os métodos para obter um parâmetro

PK descrito no presente documento compreendem medir adicionalmente a quantidade do Composto A em uma amostra biológica (*por exemplo*, urina, sangue, soro ou plasma) de um indivíduo após a administração do Composto A.

[00420] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter um T_{max} de cerca de 0,5 a cerca de 2 horas do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo. Em modalidades específicas, são proporcionados no presente documento métodos para obter um T_{max} de cerca de 1 hora, cerca de 1,5 horas ou cerca de 2 horas do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo.

[00421] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter um $t_{1/2}$ de cerca de 4 a cerca de 8 horas do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo. Em modalidades específicas, são proporcionados no presente documento métodos para obter um $t_{1/2}$ de cerca de 4 horas, cerca de 4.5 horas, cerca de 5 horas, cerca de 5,5 horas, cerca de 6 horas, cerca de 6,5 horas, cerca de 7 horas, cerca de 7,5 horas ou cerca de 8 horas do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo.

[00422] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma C_{max} de cerca de 150 a cerca de 500 ng/mL do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo. Em modalidades específicas, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma C_{max} de cerca de 150 ng/mL, cerca de 175 ng/mL, cerca de 200 ng/mL, cerca de 225 ng/mL, cerca de 250 ng/mL, cerca de 275 ng/mL, cerca de 300 ng/mL, cerca de 325 ng/mL, cerca de 350 ng/mL, cerca de 375 ng/mL, cerca de 400 ng/mL, cerca de 425 ng/mL, cerca de 450 ng/mL, cerca de 475 ng/mL ou cerca de 500 ng/mL do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo. Em uma modalidade, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma C_{max} em estado estacionário de cerca de 485 ng/mL do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo.

[00423] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma AUC_{0-24} de cerca de 900 a cerca de 2500 ng*h/mL do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo. Em modalidades específicas, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma AUC_{0-24} de cerca de 900 ng*hr/mL, cerca de 950 ng*hr/mL,

cerca de 1.000 ng*hr/mL, cerca de 1.050 ng*hr/mL, cerca de 1.100 ng*hr/mL, cerca de 1.150 ng*hr/mL, cerca de 1.200 ng*hr/mL, cerca de 1.250 ng*hr/mL, cerca de 1.300 ng*hr/mL, cerca de 1.350 ng*hr/mL, cerca de 1.400 ng*hr/mL, cerca de 1.450 ng*hr/mL, cerca de 1.500 ng*hr/mL, cerca de 1.550 ng*hr/mL, cerca de 1.600 ng*hr/mL, cerca de 1.650 ng*hr/mL, cerca de 1.700 ng*hr/mL, cerca de 1.750 ng*hr/mL, cerca de 1.800 ng*hr/mL, cerca de 1.850 ng*hr/mL, cerca de 1.900 ng*hr/mL, cerca de 1.950 ng*hr/mL, cerca de 2.000 ng*hr/mL, cerca de 2.050 ng*hr/mL, cerca de 2.100 ng*hr/mL, cerca de 2.150 ng*hr/mL, cerca de 2.200 ng*hr/mL, cerca de 2.250 ng*hr/mL, cerca de 2.300 ng*hr/mL, cerca de 2.350 ng*hr/mL, cerca de 2.400 ng*hr/mL, cerca de 2.450 ng*hr/mL ou cerca de 2.500 ng*hr/mL do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo.

[00424] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma AUC_{∞} de cerca de 900 a cerca de 1.100 ng*hr/mL do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo. Em modalidades específicas, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma AUC_{∞} de cerca de 900 ng*hr/mL, cerca de 950 ng*hr/mL, cerca de 1.000 ng*hr/mL, cerca de 1.050 ng*hr/mL ou cerca de 1.000 ng*hr/mL do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo.

[00425] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter uma CL/F de cerca de 19 a cerca de 22 L/hr do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo. Em modalidades específicas, são proporcionados no presente documento métodos para obter a CL/F de cerca de 19 L/hr, cerca de 19.5 L/hr, cerca de 20 L/hr, cerca de 20,5 L/hr, cerca de 21 L/hr, cerca de 21,5 L/hr ou cerca de 22 L/hr do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo.

[00426] Em determinadas modalidades, são proporcionados no presente documento métodos para obter a Vz/F de cerca de 150 a cerca de 180 L do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo. Em modalidades específicas, são proporcionados no presente documento métodos para obter a Vz/F de cerca de 150 L, cerca de 155 L, cerca de 160 L, cerca de 165 L, cerca de 170 L, cerca de 175 L ou cerca de 180 L do Composto A em um indivíduo, que compreende a administração de uma composição farmacêutica proporcionada no presente documento ao dito indivíduo.

[00427] Em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem a produção *in vivo* de um metabólito do Composto A.

[00428] Em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem a produção *in vivo* de um metabólito do Composto A em um indivíduo, em que o metabólito tem um ou mais parâmetros farmacocinéticos selecionados a partir de uma C_{max} de cerca de 100 a cerca de 200 ng/mL (*por exemplo*, 143 ng/mL), um T_{max} de cerca de 7 a cerca de 9 horas (*por exemplo*, 8 horas), uma AUC_{0-24} de cerca de 2.500 a cerca de 3.000 ng*h/mL (*por exemplo*, 2.744 ng*h/mL), uma $AUC_{0-\infty}$ de cerca de 7.750 a cerca de 8.250 ng*h/mL (*por exemplo*, 7.948 ng*h/mL) e um $t_{1/2}$ de cerca de 30 a cerca de 40 horas (*por exemplo*, 35 horas) em 1 dia de administração de cerca de 7,5 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo ou em que o metabólito tem um ou mais parâmetros farmacocinéticos selecionados a partir de uma C_{max} de cerca de 300 a cerca de 400 ng/mL (*por exemplo*, 363 ng/mL), um T_{max} de cerca de 1 a cerca de 3 horas (*por exemplo*, 2 horas), uma AUC_{0-24} de cerca de 6.250 a cerca de 6.750 ng*h/mL (*por exemplo*, 6.404 ng*h/mL), uma $AUC_{0-\infty}$ de cerca de 42500 a cerca de 47.500 ng*h/mL (*por exemplo*, 45.602 ng*h/mL) e uma C_{trough} de cerca de 200 a cerca de 300 ng/mL (*por exemplo*, 267 ng/mL) no dia 15 de administração uma vez ao dia de cerca de 7,5 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo.

[00429] Em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem produção *in vivo* de um

metabólito do Composto A em um indivíduo, em que o metabólito tem um ou mais parâmetros farmacocinéticos selecionados a partir de uma C_{max} de cerca de 250 a cerca de 350 ng/mL (*por exemplo*, 309 ng/mL), um T_{max} de cerca de 1 a cerca de 3 horas (*por exemplo*, 2 horas), uma AUC_{0-24} de cerca de 3.500 a cerca de 4.000 ng*h/mL (*por exemplo*, 3828 ng*h/mL), uma $AUC_{0-\infty}$ de cerca de 5.500 a cerca de 6.000 ng*h/mL (*por exemplo*, 5.821 ng*h/mL) e um $t_{1/2}$ de cerca de 10 a cerca de 14 horas (*por exemplo*, 12 horas) em 1 dia de administração de cerca de 15 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo ou em que o metabólito tem um ou mais parâmetros farmacocinéticos selecionados a partir de uma C_{max} de cerca de 400 a cerca de 500 ng/mL (*por exemplo*, 458 ng/mL), um T_{max} de cerca de 2 a cerca de 4 horas (*por exemplo*, 3 horas), uma AUC_{0-24} de cerca de 5.500 a cerca de 6.000 ng*h/mL (*por exemplo*, 5.677 ng*h/mL), uma $AUC_{0-\infty}$ de cerca de 9.500 a cerca de 10,000 ng*h/mL (*por exemplo*, 9.753 ng*h/mL) e uma C_{trough} de cerca de 100 a cerca de 200 ng/mL (*por exemplo*, 145 ng/mL) no dia 15 de administração uma vez ao dia de cerca de 15 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo.

[00430] Em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem a produção *in vivo* de um metabólito do Composto A em um indivíduo, em que o metabólito tem um ou mais parâmetros farmacocinéticos selecionados a partir de uma C_{max} de cerca de 700 a cerca de

800 ng/mL (*por exemplo*, 776 ng/mL), um T_{max} de cerca de 6 a cerca de 8 horas (*por exemplo*, 7 horas), uma AUC_{0-24} de cerca de 13.000 a cerca de 13.500 ng*h/mL (*por exemplo*, 13.288 ng*h/mL), uma $AUC_{0-\infty}$ de cerca de 25.000 a cerca de 30,000 ng*h/mL (*por exemplo*, 27.672 ng*h/mL) e um $t_{1/2}$ de cerca de 18 a cerca de 24 horas (*por exemplo*, 21 horas) em 1 dia de administração de cerca de 30 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo ou em que o metabólito tem um ou mais parâmetros farmacocinéticos selecionados a partir de uma C_{max} de cerca de 1.600 a cerca de 2.000 ng/mL (*por exemplo*, 1.768 ng/mL), um T_{max} de cerca de 1 a cerca de 3 horas (*por exemplo*, 2 horas), uma AUC_{0-24} de cerca de 27.500 a cerca de 32.500 ng*h/mL (*por exemplo*, 29.423 ng*h/mL), uma $AUC_{0-\infty}$ de cerca de 110,000 a cerca de 130,000 ng*h/mL (*por exemplo*, 117.697 ng*h/mL) e uma C_{trough} de cerca de 1000 a cerca de 1200 ng/mL (*por exemplo*, 1.102 ng/mL) no dia 15 de administração uma vez ao dia de cerca de 30 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo.

[00431] Em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem a produção *in vivo* de um metabólito do Composto A em um indivíduo, em que o metabólito tem um ou mais parâmetros farmacocinéticos selecionados a partir de uma C_{max} de cerca de 1.100 a cerca de 1.200 ng/mL (*por exemplo*, 1153 ng/mL), um T_{max} de cerca de 2 a cerca de 4 horas (*por exemplo*, 3 horas), uma AUC_{0-24} de cerca de 15.500 a cerca de 16.000 ng*h/mL (*por exemplo*,

15.854 ng*h/mL), uma $AUC_{0-\infty}$ de cerca de 25.000 a cerca de 30000 ng*h/mL (*por exemplo*, 27.274 ng*h/mL) e um $t_{1/2}$ de cerca de 14 a cerca de 20 horas (*por exemplo*, 17 horas) em 1 dia de administração de cerca de 45 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo ou em que o metabólito tem um ou mais parâmetros farmacocinéticos selecionados a partir de uma C_{max} de cerca de 2.000 a cerca de 2.500 ng/mL (*por exemplo*, 2.243 ng/mL), um T_{max} de cerca de 1 a cerca de 3 horas (*por exemplo*, 2 horas), uma AUC_{0-24} de cerca de 30000 a cerca de 35000 ng*h/mL (*por exemplo*, 32.705 ng*h/mL), uma $AUC_{0-\infty}$ de cerca de 75000 a cerca de 80000 ng*h/mL (*por exemplo*, 77.722 ng*h/mL) e uma C_{trough} de cerca de 1100 a cerca de 1200 ng/mL (*por exemplo*, 1181 ng/mL) no dia 15 de administração uma vez ao dia de cerca de 45 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo.

[00432] em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem *in vivo* produção de um metabólito do Composto A em um indivíduo, em que o metabólito tem um ou mais parâmetros farmacocinéticos selecionados a partir de uma C_{max} de cerca de 1400 a cerca de 1500 ng/mL (*por exemplo*, 1438 ng/mL), um T_{max} de cerca de 4 a cerca de 6 horas (*por exemplo*, 5 horas), uma AUC_{0-24} de cerca de 21.000 a cerca de 22.000 ng*h/mL (*por exemplo*, 21.454 ng*h/mL), uma $AUC_{0-\infty}$ de cerca de 35.000 a cerca de 40,000 ng*h/mL (*por exemplo*, 37.490 ng*h/mL) e um $t_{1/2}$ de cerca de 12 a cerca de 20 horas (*por exemplo*, 16 horas) em 1 dia de

administração de cerca de 60 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo ou em que o metabólito tem um ou mais parâmetros farmacocinéticos selecionados a partir de uma C_{max} de cerca de 2.250 a cerca de 2.750 ng/mL (*por exemplo*, 2.521 ng/mL), um T_{max} de cerca de 2 a cerca de 4 horas (*por exemplo*, 3 horas), uma AUC_{0-24} de cerca de 45.000 a cerca de 50,000 ng*h/mL (*por exemplo*, 46.852 ng*h/mL), uma $AUC_{0-\infty}$ de cerca de 135.000 a cerca de 145.000 ng*h/mL (*por exemplo*, 138.418 ng*h/mL) e uma C_{trough} de cerca de 1.400 a cerca de 1.500 ng/mL (*por exemplo*, 1.467 ng/mL) no dia 15 de administração uma vez ao dia de cerca de 60 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo.

[00433] Em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem a produção *in vivo* de um metabólito do Composto A em um indivíduo, em que o metabólito tem um T_{max} de cerca de 2 a cerca de 4 horas (*por exemplo*, 3 horas) mediante a administração de cerca de 20 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ou cerca de 45 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo.

[00434] Em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem a produção *in vivo* de um metabólito do Composto A em um indivíduo, em que o metabólito tem a C_{max} de cerca de 450 a cerca de 550 ng/mL (*por exemplo*, 503 ng/mL) mediante a administração de cerca

de 20 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ou a C_{max} de cerca de 1.100 a cerca de 1.200 ng/mL (*por exemplo*, 1.153 ng/mL) mediante a administração de cerca de 45 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo.

[00435] Em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem a produção *in vivo* de um metabólito do Composto A em um indivíduo, em que o metabólito tem uma AUC_{∞} de cerca de 10,000 a cerca de 15.000 ng/mL (*por exemplo*, 11928 ng*h/mL) mediante a administração de cerca de 20 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ou uma AUC_{∞} de cerca de 25.000 a cerca de 30,000 ng/mL (*por exemplo*, 27.274 ng*h/mL) mediante a administração de cerca de 45 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo.

[00436] Em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem a produção *in vivo* de um metabólito do Composto A em um indivíduo, em que o metabólito tem uma AUC_{0-24} de cerca de 7.000 a cerca de 8.000 ng/mL (*por exemplo*, 7.484 ng*h/mL) mediante a administração de cerca de 20 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ou uma AUC_{0-24} de cerca de 12.500 a cerca de 17.500 ng/mL (*por exemplo*, 15.854 ng*h/mL) mediante a administração de cerca de 45 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo.

[00437] Em determinadas modalidades, os métodos de uso e composições farmacêuticas proporcionados no presente documento compreendem a produção *in vivo* de um metabólito do Composto A em um indivíduo, em que o metabólito tem um $t_{1/2}$ de cerca de 12 a cerca de 16 horas (*por exemplo*, 14.3 horas) mediante a administração de cerca de 20 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ou um $t_{1/2}$ de cerca de 12 a cerca de 16 horas (*por exemplo*, 14,7 horas) mediante a administração de cerca de 45 mg do Composto A ou uma composição farmacêutica desse ao dito indivíduo.

[00438] Em determinadas modalidades, os parâmetros farmacocinéticos em conexão com o metabólito do Composto A produzido através da administração de 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg e 60 mg do Composto A são obtidos usando o protocolo estabelecido na Seção 5.2.1 (parágrafos [00497]-[00520]) do pedido provisório U.S. número 61/653.436, depositado em 31 de maio de 2012, que é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade.

[00439] Em determinadas modalidades, os parâmetros farmacocinéticos em conexão com o metabólito do Composto A produzido através da administração de 20 mg do Composto A foram obtidos usando o protocolo estabelecido na Seção 6.5.1, abaixo.

[00440] Em determinadas modalidades, os parâmetros farmacocinéticos estabelecidos no presente documento são valores médios obtidos a partir de múltiplos indivíduos.

[00441] Em determinadas modalidades, o metabólito do Composto A é o metabólito O-desmetila.

6. EXEMPLOS

[00442] Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA) ou ChemDraw Ultra (Cambridgesoft, Cambridge, MA) foi usado para gerar nomes para as estruturas químicas.

[00443] As abreviações a seguir foram usadas nas descrições e exemplos:

ACN	Acetonitrila
Amphos	Di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina
BHT	Hidroxitolueno butilado
Boc	*terc*-Butoxicarbonil
dba	Dibenzilidenoacetona
DCM	Diclorometano
DIBE	Hexaidroftalato diisobutílico
DIPEA	*N,N*-Diisopropiletilamina
DIPE	Éter diisopropílico
DME	Dimetoxietano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'- Bis(difenilfosfino)ferroceno
DSC	Calorimetria de varredura diferencial
ESI	Ionização por eletroaspersão
EtOAc	Acetato de etila
DVS	Sorção dinâmica de vapor
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
IPA	Álcool isopropílico

IPAc	Acetato de isopropila
MeOAc	Acetato de metila
MIBK	Metil isobutil cetona
mp	Ponto de fusão
MS	Espectrometria de massa
MTBE	Éter metil-*terc*-butílico
NBS	*N*-Bromosuccinimida
NMR	Ressonância magnética nuclear
NMP	*N*-metil-2-pirrolidinona
PEG	Polietileno glicol
PFL	Proteger da luz
REF	Refrigerado
RTmp	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TGA	Análise termogravimétrica
THF	Tetraidrofurano
TLC	Cromatografia em camada fina
TMS	Trimetilsilil
XRPD	Difração de pó de raios X

[00444] Os Exemplos a seguir são apresentados por meio de ilustração, sem limitação.

6.1 PENEIRA DE FORMA SÓLIDA

6.1.1 METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO

6.1.1.1 DIFRAÇÃO DE PÓ DE RAIOS X (XRPD)

[00445] Todas as amostras sólidas geradas na peneira de forma sólida foram analisadas por XRPD. A análise

XRPD foi conduzida em um difratômetro de pó de raios X Bruker AXS C2 GADDS ou Bruker AXS D8 Advance.

[00446] Determinados padrões de Difração de pó de raios X foram coletados em um difratômetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiação de Cu Ka (40 kV, 40 mA), estágio XYZ automatizado, vídeo-microscópio a laser para posicionamento de auto-amostra e um detector de área bidimensional HiStar. A óptica de raios-X consiste em um único espelho de multicamadas Göbel acoplado a um colimador de furo de pino de 0,3 mm. Uma verificação de desempenho semanal é realizada usando um padrão certificado NIST 1976 Corundum (placa plana). A divergência de feixe, isto é, o tamanho efetivo do feixe de raios-X sobre a amostra, era de aproximadamente 4 mm. Um modo de varredura contínuo θ-θ foi empregado com uma distância de amostra - detector de 20 cm que fornece uma faixa 2θ eficaz de 3,2° - 29,7°. De maneira típica, a amostra pode ser exposta ao feixe de raios-X por 120 segundos. O software usado para coleta de dados foi GADDS para WNT 4.1.16 e os dados foram analisados e apresentados usando Diffrac *Plus* EVA v11.0,0,2 ou v13.0,0,2. Condições ambientais: As amostras executadas sob condições ambientais foram preparadas como espécies de placa plana usando o pó recebido sem trituração. Aproximadamente 1-2 mg da amostra foi ligeiramente pressionada em uma lâmina de vidro para obter uma superfície plana. Condições não-ambientais: As amostras executadas sob condições não-ambientais foram montadas em uma pastilha de silício com composto condutor de calor. A amostra foi, então, aquecida até a temperatura

apropriada a 20°C/min. e subsequentemente mantida de maneira isotérmica por 1 minuto antes de a coleta de dados ser iniciada.

[00447] Determinados padrões de difração de pó de raios X foram coletados em um difratômetro Bruker D8 usando radiação de CuKa (40 kV, 40 mA), goniômetro θ-2 θ, e divergência de V4 e fendas de recepção, um monocromador Ge e um detector Lynxeye. O instrumento é verificado para desempenho usando um padrão Coríndon certificado (NIST 1976). O software usado para coleta de dados foi Diffrac *Plus* XRD Commander v2.5.0 e os dados foram analisados e apresentados usando Diffrac *Plus* EVA v11.0,0,2 ou v13.0,0,2. As amostras foram executadas sob condições ambientais como as espécies de placa plana que usam pó conforme recebido. A amostra foi gentilmente embalada em uma cavidade cortada na pastilha de silício, fundo zero polida (510). A amostra foi girada em seu próprio plano durante a análise. Os detalhes da coleta de dados são: Faixa angular: 2 a 42 °2θ; Tamanho do passo: 0,05°2 θ; Tempo de coleta: 0,5 s/passo.

6.1.1.2 CALORIMETRIA DE VARREDURA DIFERENCIAL (DSC)

[00448] Os dados DSC modulados foram coletados em um TA Instruments Q2000 equipado com um autoamostrador de 50 posições. A calibração para capacidade térmica foi realizada usando safira e a calibração para energia e temperatura foi realizada usando índio certificado. De maneira típica 3-1,5 mg de cada amostra, em um recipiente de alumínio de furo de pino, foi aquecida a 2°C/min. de -80°C a

300°C. Uma purga de nitrogênio seco a 50 mL/min. foi mantida ao longo da amostra. A temperatura modulada DSC foi realizada usando uma taxa de aquecimento subjacente de 2°C/min. e parâmetros de modulação de temperatura de ± 1.272°C (amplitude) a cada 60 segundos (período). O software de controle de instrumento era o Advantage for Q Series v2.8.0,392 e Thermal Advantage v4.8.3 e os dados foram analisados usando Universal Análise v4.4A.

[00449] Os dados DSC não modulados foram coletados em um TA Instruments Q2000 equipado com um autoamostrador de 50 posições. A calibração para capacidade térmica foi realizada usando safira e a calibração para energia e temperatura foi realizada usando índio certificado. De maneira típica 1 a 5 mg de cada amostra, em um recipiente de alumínio, foram aquecidos a 10°C/min. de 20°C a 300°C. Uma purga de nitrogênio seco a 50 mL/min. foi mantida ao longo da amostra. O software de controle de instrumento era o Advantage for Q Series v2.8.0,392 e Thermal Advantage v4.8.3 e os dados foram analisados usando Universal Análise v4.4A.

6.1.1.3 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)

[00450] Os dados TGA foram coletados em um Mettler TGA/SDTA 851e equipado com um autoamostrador de 34 posições. O instrumento foi calibrado por temperatura usando índio certificado. De maneira típica, 5-15 mg de cada amostra foram carregados sobre um cadinho de alumínio pré-pesado e foram aquecidos a 10°C/min. a partir da temperatura ambiente até 350°C. Uma purga de nitrogênio a 50 ml/min. foi

mantida ao longo da amostra. O software de controle de instrumento e análise de dados era o STARe v9.20.

6.1.1.4 MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA

[00451] As amostras foram estudadas em um microscópio de luz polarizada Leica LM/DM com uma câmera de vídeo digital para captura de imagem. Uma pequena quantidade de cada amostra foi colocada em uma lâmina de vidro, montada em óleo de imersão e coberta com uma lâmina de vidro, sendo que as partículas individuais são separadas assim como possível. A amostra foi visualizada com ampliação adequada e luz parcialmente polarizada, acoplada a um filtro de cores falsas 1.

6.1.1.5 SORÇÃO DE VAPOR GRAVIMÉTRICA (GVS)

[00452] As isotermas de sorção foram obtidas usando um analisador de sorção de umidade SMS DVS Intrinsic, controlado por DVS Intrinsic Control software v1.0,0,30. A temperatura de amostra foi mantida a 25°C pelos controles de instrumento. A umidade foi controlada misturando-se vapores de nitrogênio seco e úmido, com uma taxa de fluxo total de 200 mL/min. A umidade relativa foi medida por uma sonda Rotronic calibrada (faixa dinâmica de 1,0-100%RH), situada próxima à amostra. A alteração de peso, (relaxamento em massa) da amostra como uma função de %RH foi constantemente monitorada pelo microequilíbrio (precisão ±0,005 mg). De maneira típica 5-20 mg da amostra foram colocados em um cesto de aço inoxidável mesh de tara sob condições ambientais. A amostra foi carregada e descarregada a 40% de RH e 25°C (condições ambiente típicas). A isoterma padrão

foi realizada a 25°C a 10% de RH de intervalos ao longo de uma faixa de 0-90% de RH. A análise de dados foi realizada no Microsoft Excel usando DVS Analisys Suite v6.0.0.7.

6.1.2 EXPERIMENTOS DE PENEIRA DE FORMA SÓLIDA

[00453] Os solventes usados na peneira polimórfica foram HPLC ou grau reagente, incluindo tolueno, MTBE (éter metil-terc-butílico), DIPE (éter diisopropílico), THF (tetraidrofurano), DME (dimetoxietano), IPAc (acetato de isopropila), EtOAc (acetato de etila), MIBK (metil isobutil cetona), acetona, IPA (álcool isopropílico), etanol, ACN (acetonitrila), nitrometano, ou IPA:água (por exemplo, 95:5).

[00454] A forma sólida gerada a partir da peneira foi caracterizada por difração de pó de raios X (XRPD), calorimetria de varredura diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA), microscopia óptica, e sorção de vapor gravimétrica (GVS).

6.1.2.1 EQUILÍBRIO/PASTA FLUIDA E EVAPORAÇÃO

[00455] O composto A amorfo (~10 mg por experimento) foi tratado com o solvente estabelecido. As soluções foram deixadas evaporar lentamente a temperatura ambiente e os sólidos residuais foram analisados por XRPD. As suspensões foram submetidas a ciclos de calor/frio (50°C/temperatura ambiente, ciclo de 8 horas) por 16 horas; o solvente foi, então, deixado evaporar e os sólidos residuais foram analisados por XRPD.

[00456] Os resultados dos experimentos de pasta fluida são resumidos na Tabela 1. Todos os sólidos obtidos a

partir da filtração das pastas fluidas foram confirmados como a Forma A por XRPD.

Tabela 1. Experimentos de Pasta Fluida da Forma A do Composto A a Temperatura Ambiente

Solvente	**Resultado XRPD**
Tolueno	Forma A
MTBE	Forma A
DIPE	Forma A
THF	Forma A
DME	Forma A
IPAc	Forma A
EtOAc	Forma A
MIBK	Forma A
Acetona	Forma A
IPA	Forma A
Etanol	Forma A
ACN	Forma A
Nitrometano	Forma A
IPA:água (95:5)	Forma A

6.1.3 CARACTERIZAÇÃO DA FORMA A DO COMPOSTO A

6.1.3.1 CARACTERIZAÇÃO XRPD, TGA, E DSC

[00457] A Forma A tem um padrão XRPD cristalino, conforme mostrado na Figura 1 e um hábito de cristal de placa irregular, conforme mostrado na Figura 2. O padrão XRPD da Forma A do Composto A mostra que a Forma A é cristalina. Alguns picos XRPD de Forma A cristalina foram resumidos na Tabela 2.

Tabela 2. Picos de Difração de Raios X para a Forma A do Composto A

Ângulo dois teta (°)	Espaço *d* (Å)	Intensidade (%)
8,3	10,648	58,3
8,8	9,984	26,8
12,0	7,342	8,1
13,2	6,708	100,0
13,9	6,357	8,0
14,4	6,125	3,3
14,8	5,961	8,7
16,5	5,352	50,2
17,7	4,996	35,4
18,2	4,872	50,7
19,3	4,586	8,2
19,5	4,560	7,7
19,6	4,526	7,3
21,0	4,230	4,4
21,2	4,185	3,9
21,7	4,094	50,9
22,5	3,942	13,6
24,1	3,684	8,4
24,7	3,603	7,1
25,0	3,560	12,8
25,3	3,512	5,6
26,5	3,363	35,7
26,7	3,332	5,7
28,3	3,147	11,4
29,3	3,051	5,5
29,5	3,022	9,9
29,8	2,992	7,9
30,5	2,924	3,2
32,1	2,782	2,9
33,3	2,690	3,4
34,2	2,621	3,5
34,6	2,587	4,4

[00458] Os termogramas TGA e DSC da Forma A são mostrados na Figura 3. Descobriu-se que a Forma A perde até 0,02 % de voláteis durante a análise TGA a 100°C, que indica que a Forma A é não solvatado e anidra. A Forma A exibiu um único pico de fusão a 199,3°C (início).

6.1.4 HIGROSCOPICIDADE

[00459] A higroscopicidade da Forma A foi determinada pela adsorção e dessorção de umidade. O comportamento de sorção/dessorção de umidade da Forma A foi determinado por DVS e os resultados são resumidos na Figura 4. A Forma A não mostrou absorção de água significativa (<0,1% em peso) entre 0 e 80% de umidade relativa, que indica que a Forma A é não higroscópica. Após passar pelo ciclo de adsorção/dessorção total, o difratograma XRPD da amostra mostrou que o material foi inalterado a partir da Forma A inicial. Com base nos resultados de caracterização, descobriu-se que a Forma A é um material cristalino anidro e não higroscópico.

6.1.4 MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA A PREPARAÇÃO DA FORMA A DO COMPOSTO A

[00460] **Preparação 1:** O Composto A foi combinado com BHT (0,001 equiv) em IPA e água (3x:5x vol). A mistura foi aquecida a 65°C e enquanto se mantém esta temperatura, a água (5x vol) aquecida a 65°C foi adicionada. Uma pequena quantidade do composto título (0,02 equiv) em água aquecida a 65°C foi adicionada. A mistura foi mantida por 2h, resfriada a temperatura ambiente ao longo de 4H, e agitada por 2h adicionais. Os sólidos resultantes foram coletados

por filtração, lavados com 20% de IPA em água e secos para fornecer o Composto A como um sólido branco a amarelo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,03 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 2,34, 8,20 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,90 (tt, *J* = 3,71, 12,10 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (tt, *J* = 4,00, 10,84Hz, 1H), 2,58 (qd, *J* = 2,93, 12,82Hz, 2H), 2,14 (d, *J* = 10,15 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 10,93 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,17 - 1,35 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 398,3 $[M+1]^{+,}$ DSC endotérmica a 201,9°C, ângulo dois teta (°) de difratograma XRPD (picos superiores ±0,5°): 8,0, 9,0, 12,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5, 22,5, 25,0, 26,5.

[00461] **Preparação 2:** O Composto A foi combinado com BHT (0,02 equiv) em MeOAc (25x vol) e aquecido a 55°C. A solução foi resfriada a 25°C e a pequena quantidade do composto título (0,02 equiv) em MeOAc foi adicionada. A pasta fluida foi mantida por 1 h, destilada sob vácuo em um volume reduzido e tratada com *n*-heptano (10x vol). A pasta fluida foi mantida por 2h, e os sólidos resultantes foram coletados por filtração, lavados com 50% MeOAc em *n*-heptano e secos para fornecer o Composto A como um sólido branco a amarelo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,03 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 2,34, 8,20 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,90 (tt, *J* = 3,71, 12,10 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (tt, *J* = 4,00, 10,84Hz, 1H), 2,58 (qd, *J* = 2,93, 12,82Hz, 2H), 2,14 (d, *J* = 10,15 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 10,93 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,17 - 1,35 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*

398,3 $[M+1]^+$, DSC endotérmica a 201,9°C, ângulo dois teta (°)de difratograma XRPD (picos superiores, ±0,5°): 8,0, 9,0, 12,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5, 22,5, 25,0, 26,5

[00462] **Preparação 3**: O Composto A foi combinado com BHT (0,02 equiv), e MeOAc, e aquecido a 55°C, formando uma solução clara. A solução foi filtrada enquanto quente, resfriada a 30°C e a pequena quantidade do composto título (0,02 equiv). A pasta fluida foi agitada por pelo menos 1 h, destilada sob vácuo em um volume reduzido e tratada com *n*-heptano. O sólido resultante foi coletado através de filtração, lavado com uma mistura 1:1 de MeOAc em *n*-heptano e seco para fornecer o Composto A como um sólido branco a amarelo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,03 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 2,34, 8,20 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,90 (tt, *J* = 3,71, 12,10 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (tt, *J* = 4,00, 10,84Hz, 1H), 2,58 (qd, *J* = 2,93, 12,82Hz, 2H), 2,14 (d, *J* = 10,15 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 10,93 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,17 - 1,35 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 398,3 $[M+1]^+$, DSC endotérmica a 201,9°C, ângulo dois teta (°)de difratograma XRPD (picos superiores, ±0,5°): 8,0, 9,0, 12,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5, 22,5, 25,0, 26,5.

[00463] **Preparação 4**: Uma mistura de 1:1 em peso/em peso do Composto A (Forma A) e Composto A (co-cristal de pinacol) foi tratada com IPA (6X vol) com agitação por 4 dias a temperatura ambiente. Os sólidos foram coletados por filtração e secos sob pressão reduzida a 40-50°C para fornecer o Composto A (Forma A) como um sólido

amarelo. DSC endotérmica de 195°C. Ângulo dois teta (°) de difratograma XRPD (picos superiores, ±0,5°): 8,0, 9,0, 12,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5, 22,5, 25,0, 26,5

6.1.5 PREPARAÇÃO DE CO-CRISTAL DE PINACOL DO COMPOSTO A

[00464] O Composto A, pinacol (2,4 equiv), e THF (5x vol) foram combinados e aquecidos a 45- 50°C, e tolueno (1x vol) foi adicionado. A solução foi destilada sob pressão reduzida (300- 350 Torr) mantendo a temperatura entre 40-45°C em 4x vol. A solução foi resfriada, e tolueno (5x vol) foi adicionado enquanto se remove continuamente o solvente sob pressão reduzida (300-350 Torr), até 15% de THF em composição de tolueno serem obtidos. O lote foi semeado com co-cristal de pinacol (0,02 equiv) a 25°C, e o lote foi mantido por 72H. Os sólidos foram filtrados, lavado com THF/tolueno e seco a 45- 50°C sob vácuo para produzir o co-cristal de pinacol do Composto A (71% de rendimento, 20% em peso de pinacol por ^{1}H NMR). Fusão DSC a 119,0°C. Ângulo dois teta (°) de difratograma XRPD (picos superiores, ±0,5°): 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, 22,5.

6.1.6 PREPARAÇÃO DE HIDRATO DO COMPOSTO A (FORMA B)

[00465] O Composto A foi combinado com BHT (0,001 equiv) em IPA e água (3x:5x vol). A mistura foi aquecida a 55°C, e água (5x vol) foi adicionada. A pequena quantidade do composto título (0,02 equiv) em água foi adicionada. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente ao longo de 1 h e agitada por 48 h adicionais a temperatura

ambiente. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração, lavados com 20% de IPA em água e secos para fornecer um hidrato do Composto A como um sólido rosa. O sólido tinha uma DSC endotérmica de 111,3°C, exotérmica de 164,9°C, e endotérmica de 201,6°C. A análise TGA mostrou uma perda de peso de 6,4% e uma temperatura de início de 50°C. Ângulo dois teta (°) de difratograma XRPD (picos superiores, ±0,5°): 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 14,0, 17,0, 18,0, 20,0, 20,5, 22,5, 24,5.

6.1.7 PREPARAÇÃO DA FORMA ANIDRA DO COMPOSTO A (FORMA C)

[00466] **Preparação 1**: O Composto A foi combinado com BHT (0,001 equiv) em MeOH (10x vol). A mistura foi destilada em um volume reduzido (5x) e adicionalmente destilada com a adição de IPA até 50 mL adicionais de destilado serem coletados, e a solução foi resfriada a temperatura ambiente. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração, lavados com IPA, (2x vol) e secos para fornecer o Composto A como um sólido branco sujo. A análise DSC do sólido mostrou uma endotermia de 161°C e uma endotermia de 200°C. Ângulo dois teta (°) de difratograma XRPD (picos superiores, ±0,5°): 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, 23,5.

[00467] **Preparação 2**: O Composto A (co-cristal de pinacol) e BHT (0,01X em peso) foram tratados com IPA (8X vol) com agitação por 4 dias a temperatura ambiente. Os sólidos foram coletados por filtração, lavados com IPA, e secos sob pressão reduzida a 40-50°C para fornecer o

Composto A (Forma C) como um sólido. A análise DSC do sólido mostrou uma endotermia e exotermia a 160°C e uma endotermia a 200°C. Ângulo dois teta (°) de difratograma XRPD (picos superiores, ±0,5°): 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, 23,5.

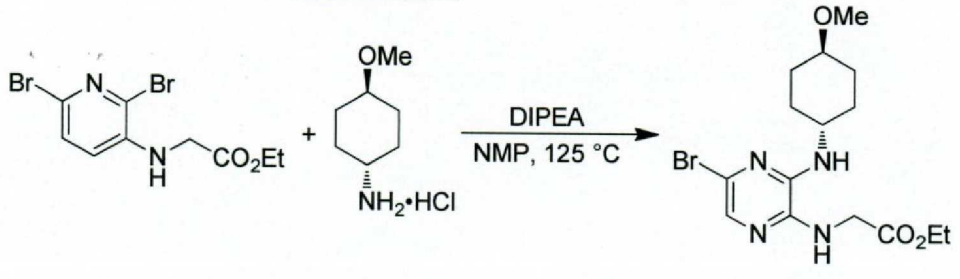
6.1.8 PREPARAÇÃO DE SOLVATO DE METANOL DO COMPOSTO A (FORMA D)

[00468] O Composto A foi combinado com BHT (0,001 equiv) em MeOH (20x vol) e aquecido a 65°C. A solução foi resfriada a temperatura ambiente e agitada por 18 h adicionais. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração, lavados e secos a 40-45°C para fornecer o Composto A como um sólido rosa. O sólido tinha uma DSC endotérmica de 98,3°C, uma exotermia de 159,3°C, e uma endotermia de 200,6°C. A análise TGA mostrou perda de peso de 7,4% e uma temperatura de início de 80°C. Ângulo dois teta (°) de difratograma XRPD (picos superiores, ±0,5°): 6,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 19,0, 19,5, 20,5, 23,0.

6.2 SÍNTESE

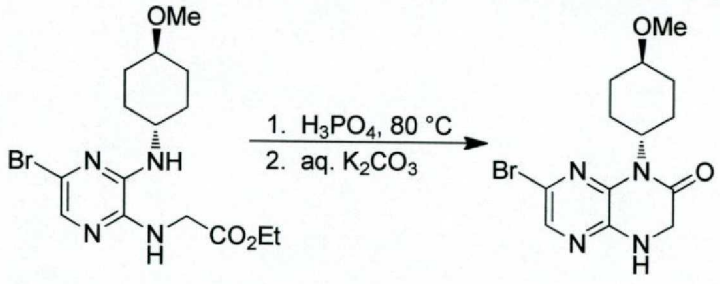
6.2.1 SÍNTESE EM LARGA ESCALA DO COMPOSTO A

6.2.1.1 SÍNTESE 1

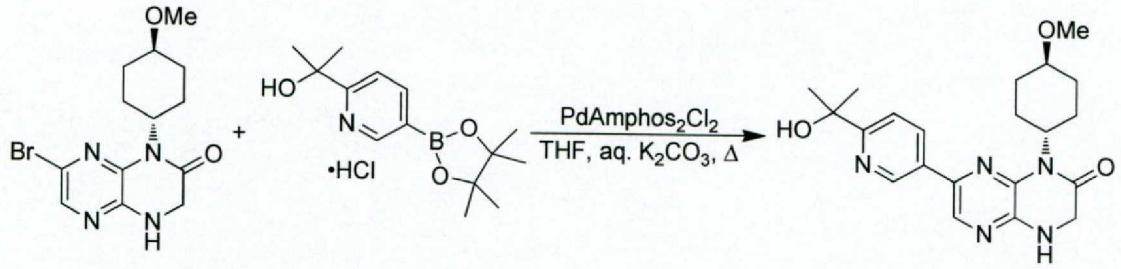


[00469] Acetato de etila-2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino) (70,0 kg), *trans*-4-cloridrato de

metoxicicloexilamina, (51,5 kg) e NMP (360,1 kg) foram combinados e tratados com DIPEA (93,5 kg). O lote foi aquecido a 125-130°C até a conclusão ser atingida. A mistura de reação resultante foi resfriada a 20-35°C e arrefecida em uma mistura de solução de cloreto de sódio de 5% e EtOAc. A camada orgânica foi lavada três vezes com uma solução de cloreto de sódio de 5% seguida por uma lavagem com água. A fase orgânica foi concentrada por destilação, fazendo com que o produto sólido se forme. O sólido foi coletado através de filtração, lavado com MTBE e seco (40% de rendimento).

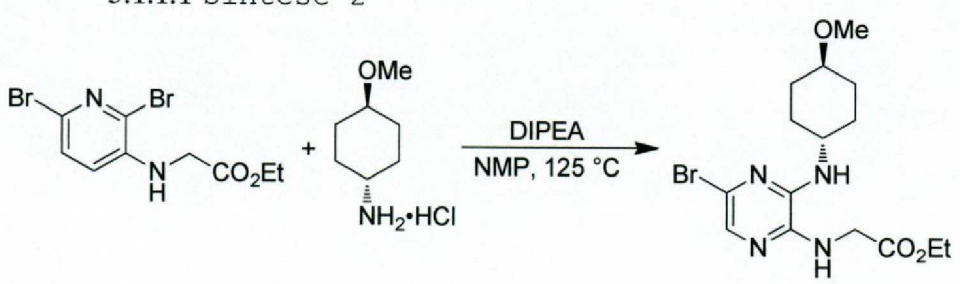


[00470] Acetato de etila 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxicicloexil)amino)pirazin-2-il)amino) (35,0 kg) foi tratado com uma solução de ácido fosfórico de 21% (147,4 kg) a 80°C por pelo menos 12H. A suspensão resultante foi resfriada a temperatura ambiente e o sólido foi coletado através de filtração e lavado com água. O sólido foi saturado em água e tratado com uma solução de carbonato de potássio de 1 M (1 equiv, 12,6 kg). O sólido resultante foi coletado através de filtração, lavado com água, e seco (85,0% de rendimento).

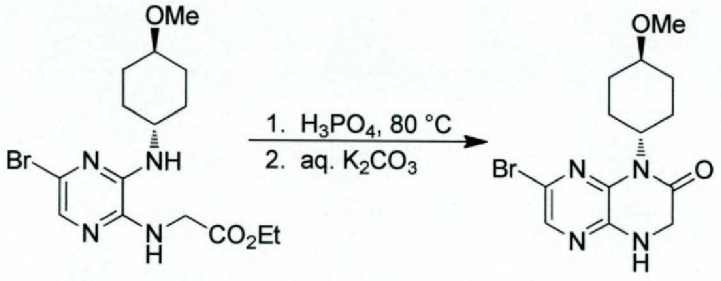


[00471] Cloridrato de 7-Bromo-1-((1r,4r)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (27,5 kg), 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol (26,2 kg), e $PdCl_2(Amphos)_2$ (137,5 g) em THF (219,8 kg) foram combinados com uma solução de carbonato de potássio (27,5 kg),e aquecidos em refluxo até a conclusão de reação ser atingida. A mistura foi resfriada, tratada com tolueno, e a camada aquosa foi removida. A solução orgânica foi lavada com uma solução aquosa de fosfato de potássio diidrogenado, e a camada aquosa foi removida. A camada orgânica foi tratada com Silia*Bond*® Thiol (4,2 kg) e duas vezes com carbono ativado (2 x 2,8 kg). A solução orgânica foi destilada em um volume reduzido seguida pela destilação contínua com a adição de tolueno até 15% de THF em solução de tolueno serem obtidos, em cujo tempo o lote foi resfriado e o produto foi deixado precipitar. O sólido resultante foi coletado através de filtração, lavado com tolueno, e seco (70,0% de rendimento).

5.1.1.1 Síntese 2

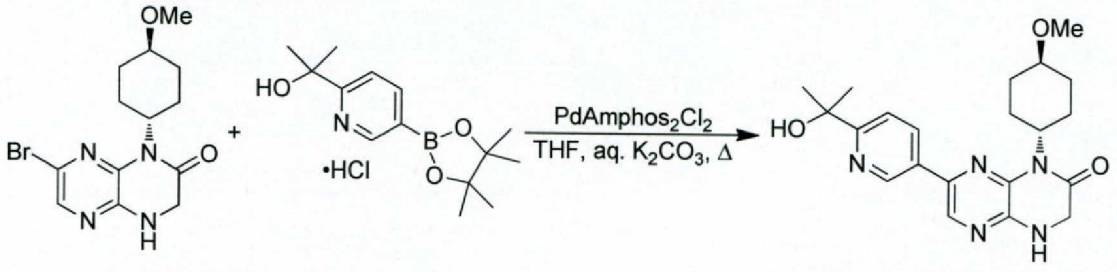


[00472] Uma mistura de acetato de etila-2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino) (69,1 kg), *trans*-4-cloridrato de metoxicicloexilamina, (50,8 kg) e NMP (360 kg) foi aquecida a 125-130°C até a conclusão ser atingida. A mistura foi resfriada a 20-30°C, e tratada com 5% de solução de cloreto de sódio (5 vol) e EtOAc (8 vol). A camada aquosa foi removida, e a camada orgânica foi lavada três vezes com 5% de cloreto de sódio (3 × 5 vol) e uma vez com água (5 vol). A camada orgânica foi concentrada por destilação a vácuo em um volume reduzido, resfriada a 25°C, e agitada nessa temperatura por 19 h. A pasta fluida foi filtrada e a torta úmida foi lavada com MTBE. O produto foi seco em um forno de vácuo para obter acetato de etila 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxicicloexil)amino)pirazin-2-il)amino) (44,1% de rendimento).

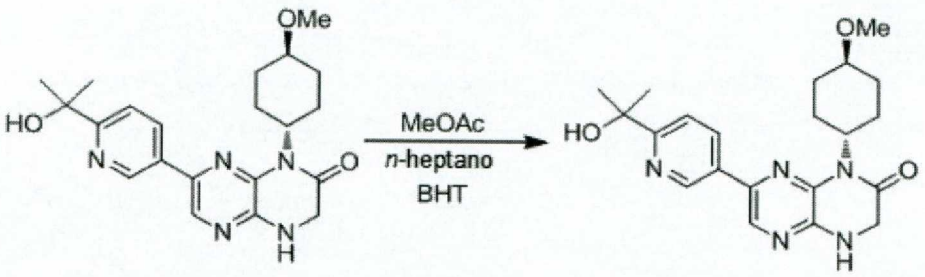


[00473] Acetato de etila 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxicicloexil)amino)pirazin-2-il)amino) (35 kg) foi tratado com uma solução de ácido fosfórico de 21% (410 kg) a 80°C até a conclusão ser atingida. A suspensão foi resfriada a 30-35°C e filtrada, e a torta úmida foi lavada com água (5x vol), carregada em um reator, e suspensa em água (3x vol). A pasta fluida foi tratada com 1M de solução de carbonato de potássio (1 equiv), filtrada e lavada com água (2 x 5x vol). O produto foi seco a 50-55°C

em um forno de vácuo para entregar 7-Bromo-1-((1r,4r)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (91% de rendimento).



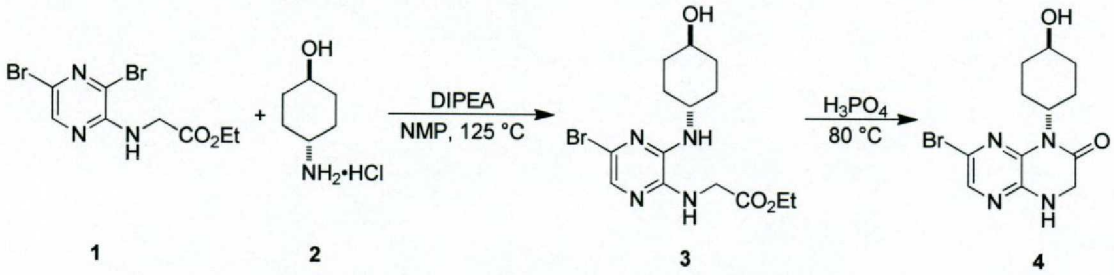
[00474] Uma mistura de 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (27,7 kg), cloridrato de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol (26,3 kg) e $PdCl_2(Amphos)_2$ (137,6 g) em THF (122.7 kg) foi combinada com uma solução de carbonato de potássio (27,5 kg) em água (220 kg). A mistura foi aquecida em refluxo e mantida até a conclusão da reação. O lote foi resfriado a 45°C, tolueno (71,4 kg) foi adicionado, e a fase aquosa foi removida. A solução orgânica foi tratada com solução aquosa de fosfato de potássio diidrogenado, Silia*Bond*® Thiol, e duas vezes com carbono ativado. A solução orgânica resultante foi destilada sob pressão atmosférica em um volume reduzido e continuamente destilada com adição de tolueno até uma composição de ~15% em peso de THF em tolueno ser atingida. O lote foi resfriado a 25°C, filtrado, e os sólidos foram lavados com tolueno, e secos sob vácuo para entregar o Composto A como um sólido amarelo claro (87% de rendimento).



[00475] O composto A (27,1 kg), BHT, (270 g) e MeOAc (604 kg) foram combinados, aquecidos a 50-55°C, e filtrados. Uma pasta fluida de pequena quantidade do Composto A (540 g) em MeOAc (2,6 kg) foi adicionada, e o lote foi mantido por 1 h. O lote foi destilado sob vácuo em 10x vol, e tratado com heptano mantendo a temperatura de lote a 25-30°C até a composição ser 1:1 (v/v/) de MeOAc/heptano. O lote foi mantido a 20-25°C por 14H, filtrado, e a torta úmida foi lavada duas vezes com 1:1 de MeOAc/heptano e seca a 50- 55°C sob vácuo para entregar o Composto A (78% de rendimento) como um sólido branco sujo a amarelo claro. A DSC confirmou a Forma A do cristal. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) foi coerente com a estrutura atribuída.

6.2.2 SÍNTESE EM LARGA ESCALA DE METABÓLITO DO COMPOSTO A

[00476] Um metabólito do Composto A foi preparado da seguinte maneira:

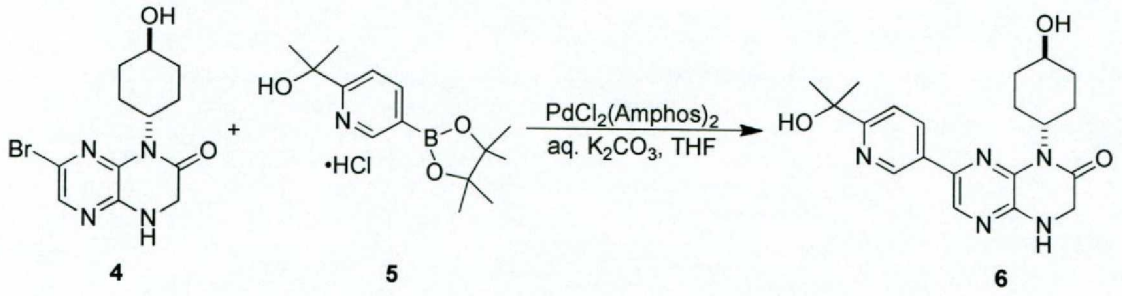


1 2 3 4

[00477] Um recipiente foi carregado com **1** (2.15 kg), **2** (1.44 kg), e NMP (6,5 L), e a pasta fluida resultante

foi agitada a 20-30°C e tratada com DIPEA (3.87 L). O lote foi aquecido a 125-130°C, mantido por 20 horas até a conclusão ser atingida, resfriado a 20-35°C, e transferido para um recipiente contendo uma mistura de EtOAc (17,2 L) e 5% de NaCl aq. (10,7 L). O lote foi agitado por 10-15 minutos, permitido a assentar por 10-15 minutos, e a camada aquosa foi removida. O lote foi lavado três vezes adicionais com 5% NaCl aq. (10,7 L) e uma vez com água (10,7 L). O lote foi destilado sob pressão reduzida (50-60°C; 250-300 Torr) até atingir 2X volume. A pasta fluida resultante foi tratada com *n*-heptano (6,3 L) enquanto manteve uma temperatura de lote a 50-60°C. O lote foi resfriado a 20-30°C, mantido por 17 horas, e filtrado. A torta do filtro foi lavada com *n*-heptano e seca a 50-60°C sob vácuo para produzir **3** (66% de rendimento) como um sólido.

[00478] O sólido **3** (1,56 kg) e uma solução de 10% de H_3PO_4 aq. (16 L) foram aquecidos a 75-85°C, mantidos por 15 horas, resfriados a 20-30°C, e filtrados. A torta do filtro foi lavada com água (5 L) e seca no filtro por 1 hora. A torta do filtro foi carregada em um recipiente, tratada com água (15 L), e agitada a 20-30°C por 2horas. O lote foi filtrado, lavado com água (2 x 4.7 L), seco em um forno de vácuo a 50-60°C para obter **4** (54% para duas etapas) como sólido. MS: Calc: 327,0 [M+H]; Obsd: 309,0 [M-OH], 329,0 [M+3].

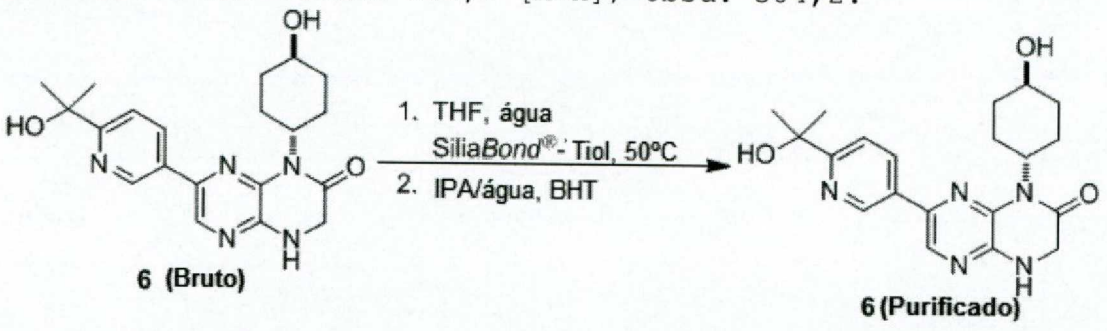


4 **5** **6**

[00479] Um recipiente foi carregado com **4** (447 g), **5** (425 g), $PdAmphos_2Cl_2$ (0,00023 eq.), e THF (2.2 L) que foi aspergido com N_2 por 30 min. A pasta fluida foi agitada e tratada com uma solução de K_2CO_3 (2.4 eq.) em água (3.6 L), que foi aspergida com N_2 por 30 min. O lote foi aquecido em refluxo, mantido por 15 h, resfriado logo abaixo do ponto de refluxo, e uma carga adicional de $PdAmphos_2Cl_2$ (0,00046 eq.) foi adicionada. A mistura foi aquecida em refluxo, mantida por 20 h, resfriada a 40-50°C, tratada com tolueno (447 mL), e a camada aquosa foi removida. O lote foi tratado com tolueno (447 mL) em cujo tempo a precipitação de sólidos começou. O lote foi destilado sob pressão atmosférica em 6X vol e destilado em volume constante com a adição de tolueno até a composição atingir ~30% THF em tolueno.

[00480] O sobrenadante foi removido, e os sólidos restantes foram tratados com THF (447 mL), aquecidos a 60-65°C, e tratados com THF (447 mL). O lote foi mantido a 60-65°C por 30 minutos, resfriado a 20-30°C ao longo de 45 minutos, e envelhecido por 15 horas a 20-30°C. O lote foi tratado com THF (447 mL) e filtrado. A torta do filtro foi seca sob vácuo a 40-50°C para obter o produto bruto **6** (59% de rendimento) como um sólido. MS: Calcd: 384,2 [M+H]; Obsd: 384,2.

[00481] O filtrado THF foi concentrado sob pressão reduzida, saturado em IPA (500 mL) por 4 horas e filtrado. Os sólidos filtrados foram secos sob vácuo a 40-50°C para obter o produto bruto **6** (23% de rendimento) como um sólido. MS: Calcd: 384,2 [M+H]; Obsd: 384,2.

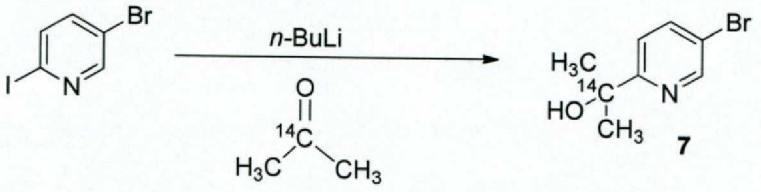


[00482] Um recipiente foi carregado com produto bruto **6** (310 g), BHT (155 mg), Silia*Bond*® Thiol (47 g), THF (11,8 L), e água (620 mL) e agitado para formar uma pasta fluida. O lote foi aquecido a 50-55°C, mantido por 4 horas, resfriado a 30-40°C, e filtrado. O filtrado foi carregado em um recipiente destilado sob pressão reduzida (27-30°C, 200 mmHg) até atingir 5-6X vol. O lote foi resfriado a 20-30°C, agitado por 2horas, e filtrado. A torta do filtro foi lavada com THF (300 mL) e seca sob vácuo a 45-50°C. O sólido resultante (153 g), BHT (75 mg), IPA (1.1 L), e água (380 mL), foram combinados e agitados para formar uma pasta fluida. A pasta fluida foi aquecida a temperatura elevada (refluxo) por 18 h, resfriada a 20-30°C, mantida por 3-4 horas, e filtrada. A torta do filtro foi seca a 50°C sob vácuo para entregar o produto purificado **6** (66% de rendimento) como um sólido. MS: Calcd: 384,2 [M+H]; Obsd: 384,2.

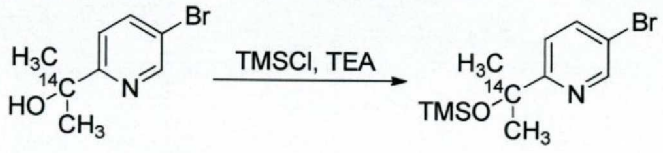
6.3 SÍNTESE DE ISOTOPÓLOGOS DO COMPOSTO A

6.3.1 SÍNTESE DE COMPOSTO A ENRIQUECIDO COM ^{14}C]

[00483] O Composto A radiomarcado com ^{14}C foi preparado da seguinte maneira.

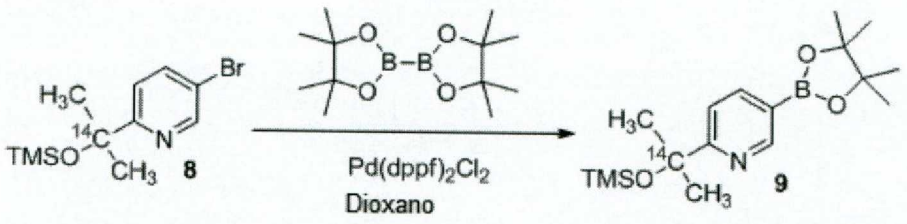


[00484] 5-Bromo-2-iodopiridina (1 equiv) em DCM foi resfriada a -78°C e sequencialmente tratada com *n*-BuLi (1,05 equiv de 2,5M em hexano) e acetona marcada com ^{14}C (3 equiv). A mistura foi lentamente aquecida a temperatura ambiente, agitada por 30 min., e tratada com água (10 mL). A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi levado até a próxima etapa sem purificação adicional.

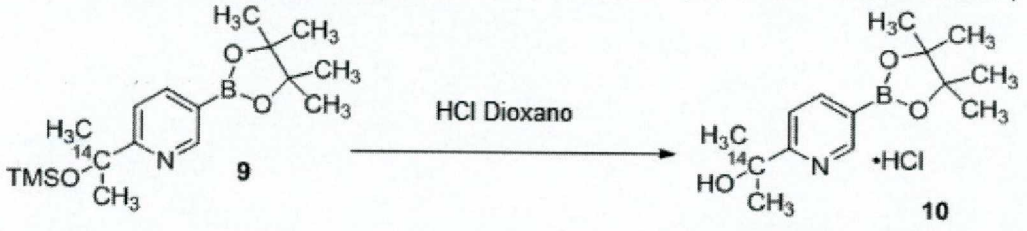


7 **8**

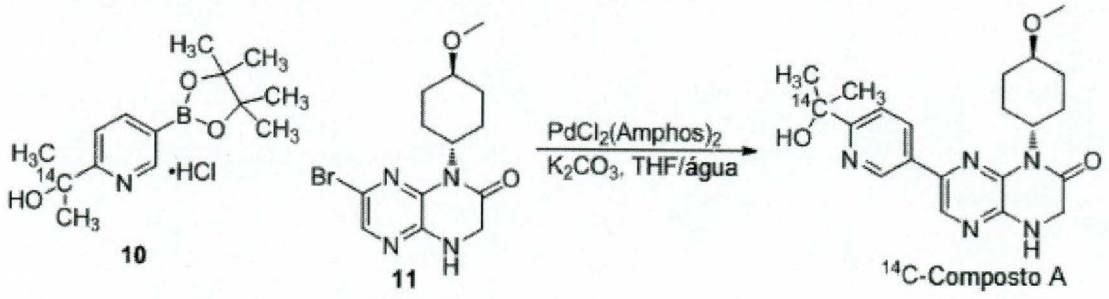
[00485] O produto bruto **7** em DCM a temperatura ambiente foi sequencialmente tratado com TEA (3 equiv) e TMSCl (2 equiv) e agitado por 18 h. A mistura de reação foi tratada com $NaHCO_3$ saturado (15 mL), e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna (5% de EtOAc/hexano) para entregar **8** como um óleo (52% ao longo de 2 etapas).



[00486] O composto **8**, bis(pinacolato)diborano (1.1 equiv), KOAc (3 equiv), e $PdCl_2$(dppf)-DCM complexo (0,03 equiv) foram combinados em 1,4-dioxano, aquecidos a 90°C, e mantidos por ~18 h. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com MTBE, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (1:1 EtOAc:hexano) para obter o Composto **9** como um sólido (27% de rendimento).



[00487] O Composto **9** em 1,4-dioxano foi tratado com 4 M de HCl em 1,4-dioxano (2 equiv) a temperatura ambiente e agitado por 2h. A mistura foi concentrada sob um fluxo de N_2 para fornecer um sólido branco sujo, que foi tratado com MTBE por 1 h e filtrado para obter o Composto **10** como um sólido (98% de rendimento).



[00488] O Composto **10**, Composto **11** (1.08 equiv), $PdCl_2(Amphos)_2$ (0,02 equiv), THF, e uma solução de K_2CO_3 aquosa (2,5 equiv K_2CO_3) foram aquecidos em um tubo vedado a 70-75°C por 16 h. O tubo foi resfriado a 25°C, e a mistura foi extraída com tolueno e concentrada sob pressão reduzida. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (1:1 THF/DCM) e HPLC semi-preparativa isocrática. As frações isoladas foram concentradas sob pressão reduzida, dissolvidas em EtOAc, secas com Na_2SO_4, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O material foi dissolvido em THF e concentrado sob um fluxo de nitrogênio seguido por alto vácuo. O óleo isolado foi tratado com ACN e concentrado com um fluxo de N_2 para induzir a cristalização. Os conteúdos foram concentrados sob alto vácuo para obter o Composto A marcado com ^{14}C como um sólido.

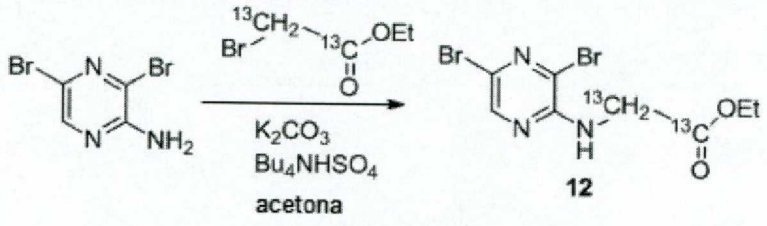
[00489] De maneira alternativa, o Composto A ^{14}C pode ser preparado a partir de **10 e 11** da seguinte maneira:

[00490] Os Compostos 10 e 11 (1.1 equiv), THF, e K_2CO_3 aquoso (,.5 equiv K_2CO_3), foram combinados com $PdAmphos_2Cl_2$ (0,02 equiv) e aquecidos a 70-75°C até a conclusão da reação (cerca de 18 h). A mistura foi resfriada, tratada com EtOAc e salmoura e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada, e concentrada até um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (CH_2Cl_2:EtOAc 1:3; seguido por MeOH:EtOAc 2:98) e concentrado até um resíduo. O resíduo foi, então, purificado por HPLC preparativa usando 0,015 M KH_2PO_4 e MeCN. As frações coletadas foram extraídas

com EtOAc, secas em Na_2SO_4, filtradas, e concentradas para obter Composto A marcado com ^{14}C como um sólido.

6.3.2 SÍNTESE DE COMPOSTO A ENRIQUECIDO COM ^{13}C

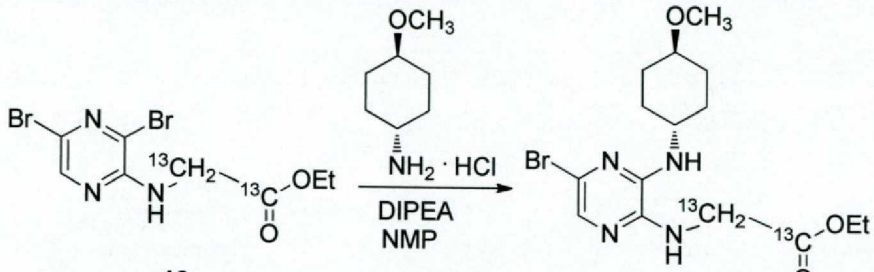
[00491] O Composto A marcado com ^{13}C foi preparado da seguinte maneira.



12

[00492] K_2CO_3 (1,5 eq,) e bromoacetato de etila-$^{13}C_2$ (1.3 eq) foram adicionados a uma solução de 3,5-dibromopirazin-2-amina (1,0 eq) em acetona (10x vol). A pasta fluida foi aquecida a 30°C, Bu_4NHSO_4 (0,074 eq) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 2 d em refluxo . A pasta fluida de reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada através de celite, e a torta foi lavada com acetona (10 vol). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, dissolvido em EtOAc (11.4 vol), e a fase orgânica foi lavada com água (2 x 3.2 vol) e NaCl aquoso saturado (2 x 3.2 vol). A fase aquosa combinada foi extraída com EtOAc, e a fase orgânica combinada foi seca em $MgSO_4$, filtrada, e lavada com EtOAc. Ecosorb-906 (0,11 em peso) foi adicionado, e a mistura foi agitada 13 h. A pasta fluida foi filtrada, lavada com EtOAc, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida até uma pasta fluida na qual foram adicionados 2% de EtOAc em solução de heptano (7,9 vol). A pasta fluida foi filtrada após agitação por 3 h a temperatura ambiente. O

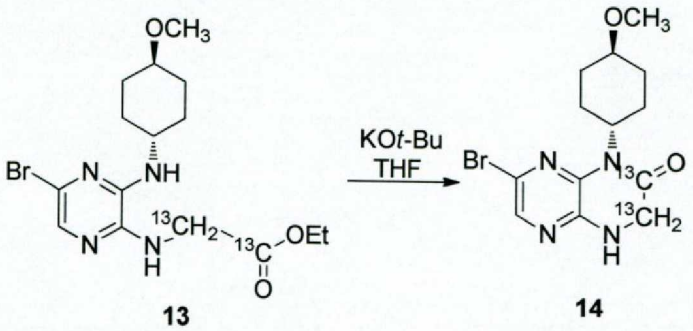
sólido coletado foi lavado com heptano (3 vol) e seco em um forno de vácuo a 35°C para proporcionar **(12)** como um sólido (57% de rendimento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 8,05 (s, 1 H), 5,77 (br. s., 1 H), 4,41 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 4,26 (qd, J=7,1, 3,0 Hz, 2H), 3,94 (t, 1 H), 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ppm, LC/MS: Calculada: 340,9, Encontrada: ES+ (M+1) 341,9.



12 **13**

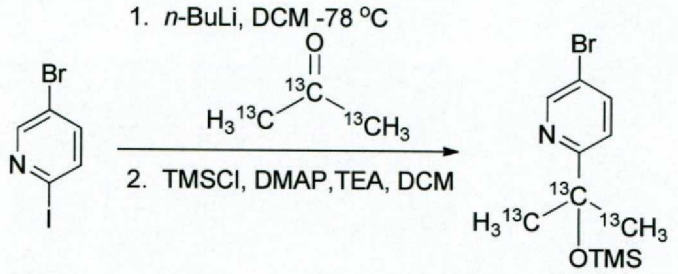
[00493] Um frasco de reação foi sequencialmente carregado com (1,4-trans)-4-cloridrato de metoxicicloexanamina (1,5 eq), composto **(12)** (1,0 eq), NMP (5,0 vol) e DIPEA (3,5 eq). A solução foi aquecida a 125°C por 24H e, então, resfriada a 25°C. EtOAc (10 vol) e 5% de NaCl aquoso (15 vol) foram adicionados, e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 5% de NaCl aquoso (2 x 15 vol) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com MTBE (4,0 vol), agitado por 1 hora a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com MTBE e seco em um forno de vácuo a 20-30°C para proporcionar **(13)** como um sólido (61% de rendimento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,300 MHz): δ = 7,21 (s, 1 H), 6,98 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 6,48 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 4,26 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 4,09 (qd, J=7,1, 3,1 Hz, 2H), 3,79 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 3,73 (br. s., 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,05 - 3,22 (m, 1 H), 1,89 - 2,14 (m, 4H), 1,21 - 1,37 (m, 4H), 1,18 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ppm,

LC/MS: Calculada: 388,1; Encontrada ES+ 389,1 (M+1) 391,1 (M+1+2).



13 **14**

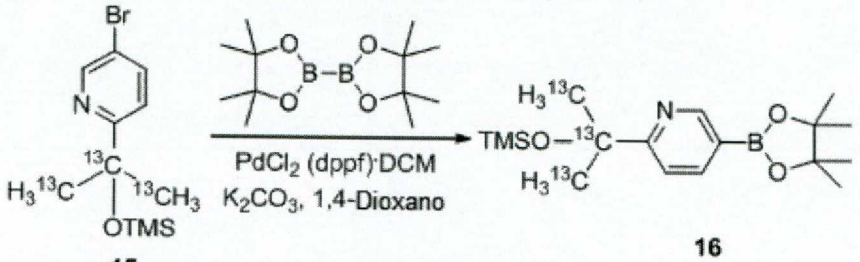
[00494] Uma solução de 1 M de KO*t*-Bu em THF (0,20 eq) foi adicionada a uma mistura agitada de **(13)** (1,0 eq) em THF (8,0 vol) ao longo de 4 min. a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2h e arrefecida em uma solução de KH_2PO_4 aquoso de 9% (4,0 vol). IPAc (5 vol) foi adicionada, e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 5% de NaCl aquoso (4 vol) e concentrada sob pressão reduzida com remoção azeotrópica de THF com IPAc. O sólido foi dissolvido em IPAc (10 vol), passado através de gel de sílica, eluído com IPAc, e concentrado sob pressão reduzida. Os sólidos foram secos a 20-25°C sob vácuo para produzir **(14)** como um sólido (70% de rendimento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,300 MHz): δ = 7,70 (s, 1 H), 7,57 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 4,55-4,77 (m, 1 H), 4,22 - 4,36 (m, 1 H), 3,76 - 3,86 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,04 - 3,19 (m, 1 H), 2,33 - 2,47 (m, 2H), 1,98 - 2,20 (m, 2H), 1,61 (d, J=11,1 Hz, 2H), 1,07 - 1,33 (m, 3 H), LC/MS: Calculada:342,1; Encontrada: ES+ (M+1) 343,0; (M + 2+ 1)345,1.



15

[00495] Uma mistura de 5-bromo-2-iodopiridina (1,0 eq) em DCM (12 vol) foi resfriada a -78°C e tratada com *n*-BuLi (2,5 M de solução em hexanos, 1,0 eq). A mistura foi tratada com acetona-$^{13}C_3$ (10 eq) mantendo a temperatura abaixo de -55°C, resfriada a -78°C, e mantida por 30 min. A mistura de reação foi aquecida a -40°C durante 1 h, aquecida a -15°C, arrefecida com água (10 vol), aquecida a 10°C durante 10 minutos, e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM, e as camadas orgânicas foram lavadas com água, NaCl aquoso saturado, secas em Na_2SO_4, e filtradas. A torta foi lavada com DCM, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter um óleo. O óleo foi dissolvido em DCM (12,0 vol), e DMAP (0,05 eq) e TEA (3,0 eq) foram adicionadas. A solução foi resfriada a 0-5°C e tratada com TMSCl (2,5 eq) durante 15 minutos mantendo a temperatura abaixo de 5°C. A mistura foi agitada por 1,5 h, arrefecida com 5% de $NaHCO_3$ aquoso (6,5 vol) mantendo a temperatura a 10-15°C. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com água e NaCl aquoso saturado. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. Hexanos (2 x 9 vol) foram carregados e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo. O óleo foi purificado por

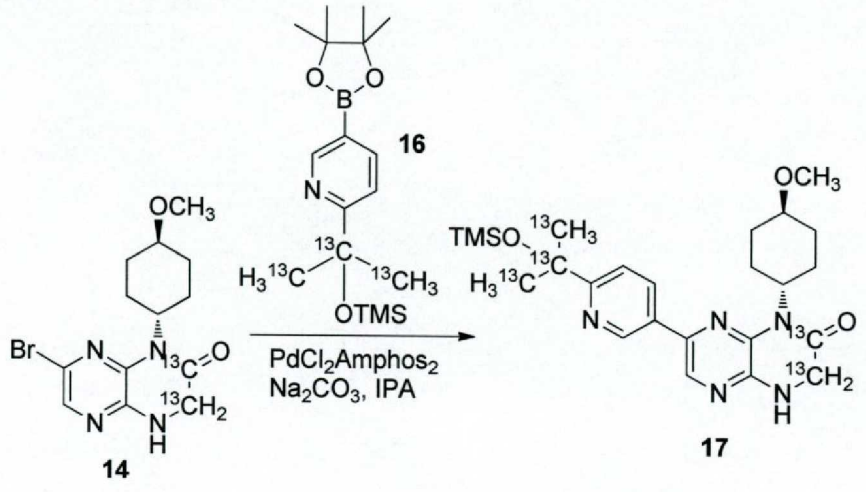
cromatografia em coluna em gel de sílica (5% EtOAc em hexanos) para produzir **(15)** (63% de rendimento). ^{1}H NMR (MeOD, 300 MHz): δ = 8,38 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=8,6, 2,4Hz, 1 H), 7,48 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 1,61 - 1,70 (m, 3 H), 1,18 - 1,27 (m, 3 H), 0,00 (s, 9 H).



15 **16**

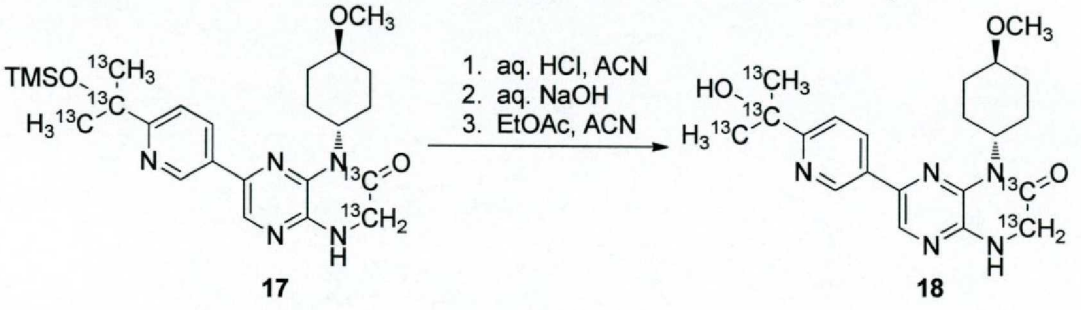
[00496] O Composto **(15)** (1,0 eq), bis(pinacolato)diboro (1,0 eq) e KOAc (3.0 eq) foram agitados em 1,4-dioxano (8 vol) e tratados com complexo de $PdCl_2$(dppf)•DCM (0,015 eq). A mistura foi aquecida a 90-95°C e agitada por 4,5 h. A mistura de reação foi resfriada a 20-25°C durante 1 h, diluída com MTBE (5 vol), filtrada em um tampão de celite, e a torta foi lavada com MTBE. O filtrado foi lavado com água, e a camada aquosa foi extraída com MTBE. As camadas orgânicas foram lavadas com NaCl aquoso saturado, secas em Na_2SO_4, e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida em um óleo, tratado com MTBE e concentrado em um óleo três vezes. O óleo foi seco sob alto vácuo a 20-25°C para produzir um sólido. Esse sólido foi dissolvido em THF (7,5 vol), tratado com Silia*Bond*® Thiol (1x em peso), agitado por 20 min., filtrado, e a torta lavada com THF. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um sólido, que foi seco sob alto vácuo. O sólido foi dissolvido em

MTBE, tratado com gel de sílica (1x em peso), e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto contendo gel de sílica foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (eluente: MTBE) e concentrado sob pressão reduzida para obter o produto (**16**) como um sólido (72% de rendimento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 8,71 (s, 1 H), 7,90 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 1 H), 1,64 - 1,72 (m, 3 H), 1,25 (d, J=4,0 Hz, 3 H), 1,20 (s, 12H), 1,13 (s, 1 H), 1,10 (s, 1 H), 0,00 (s, 9 H) ppm. MS Calculada: 410,2, Encontrada ES+ 257 (como ácido bórico).



[00497] Uma pasta fluida do composto **(14)** (1,0 eq) e composto **(16)** (1,20 eq) em IPA (10 vol) foi tratada com 2 M de Na_2CO_3 aquoso (2,5 eq) e $PdCl_2Amphos_2$ (0,0135 eq). A mistura de reação foi aquecida a 70°C, agitada por 2h, resfriada a temperatura ambiente, e tratada com EtOAc (38 vol) e água (13 vol). A camada orgânica foi lavada com 2% de NaCl aquoso para atingir pH 6 e concentrada sob pressão reduzida. EtOAc (13 vol) foi adicionado ao concentrado, a camada aquosa foi extraída com EtOAc, e as fase orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. O

resíduo foi dissolvido em EtOAc e purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (EtOAc/hexanos), concentrado sob pressão reduzida e resfriado a 0°C. Os sólidos foram dissolvidos em IPA, concentrados sob pressão reduzida, e secos sob alto vácuo para proporcionar **(17)** como um sólido (73% de rendimento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 9,03 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,25 (dd, J=8,4, 2,2Hz, 1 H), 7,68 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 4,81-4,99 (m, J=11,8, 7,9, 3,9, 3,9 Hz, 1 H), 4,35 (d, J=6,2Hz, 1 H), 3,88 (d, J=6,4Hz, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 3 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 2,52 - 2,67 (m, 2H), 2,13 (d, J=10,4Hz, 2H), 1,79 (d, J=3,8 Hz, 3 H), 1,67 (d, J=10,6 Hz, 2H), 1,36 (d, J=4,0 Hz, 3 H), 1,18 - 1,33 (m, 2H), 0,06 - 0,18 (m, 9 H). Calculada 402,2; ES+ (M+1-TMS) 403,2.

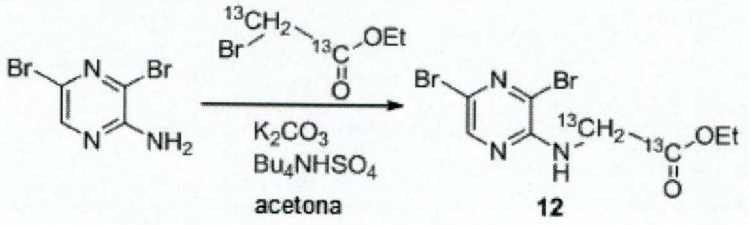


[00498] Uma pasta fluida de **(17)** (1,0 eq), ACN (10,0 vol) e água (2.5 vol) foi tratada com 1 M de HCl (0,185 eq) por 20 h e neutralizada em pH 4-6 com 1 M de NaOH. A mistura foi tratada com água (50 vol) e EtOAc (75 vol) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi novamente tratado com água (50 vol) e EtOAc (75 vol) e as camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com EtOAc

adicional. As frações orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida com substituição de EtOAc por adição de ACN. O resíduo foi dissolvido em ACN (2,5 vol), e uma pequena quantidade (0,02 eq) do produto alvo foi adicionada seguida por ACN adicional (0,8 vol). Os sólidos foram filtrados, lavados com ACN, e secos sob um fluxo de N_2. O sólido foi dissolvido em EtOAc e gel de sílica (1,9 em peso) foi adicionado e a mistura concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto contendo gel de sílica foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (eluente: EtOAc) e concentrado sob pressão reduzida com substituição de EtOAc por adição de ACN. O material foi seco sob alto vácuo, saturado em ACN (2,5 vol) for 20 h, e filtrado para obter **(18)** como um sólido (34% de rendimento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 9,02 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,23 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 5,24 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 4,80 - 5,00 (m, J=11,9, 8,0, 3,9, 3,9 Hz, 1 H), 4,36 (d, J=6,2Hz, 1 H), 3,88 (d, J=6,2Hz, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 3 H), 3,14 - 3,25 (m, 1 H), 2,53 - 2,67 (m, 2H), 2,14 (d, J=10,4Hz, 2H), 1,68 (d, J=4,0 Hz, 5 H), 1,18 - 1,35 (m, 5 H), ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75MHz): δ = 168,7, 168,0, 167,0, 166,6, 166,3, 165,7, 164,9, 162,9, 162,1, 157,4, 156,9, 156,4, 155,9, 154,9, 145,7, 145,7, 145,0, 137,0, 135,6, 133,6, 133,3, 131,3, 119,9, 119,8, 86,4, 85,6, 79,2, 76,5, 75,7, 74,3, 74,0, 73,8, 73,5, 73,2, 73,0, 56,3, 53,3, 47,6, 47,3, 47,0, 41,6, 41,3, 41,0, 40,7, 40,5, 40,2, 39,9, 32,5, 32,1, 31,8, 31,6, 31,0, 27,1. Calculada 402,2, encontrada ES+ (M+1) 403,2.

6.3.3 SÍNTESE DE METABÓLITO ENRIQUECIDO COM ^{13}C DO COMPOSTO A

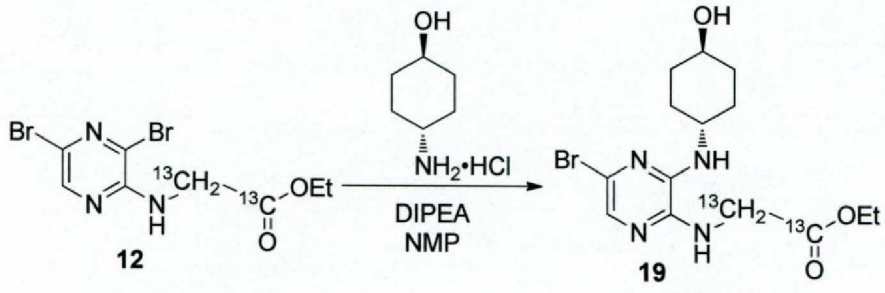
[00499] O metabólito marcado com $^{13}C_5$ do Composto A foi preparado da seguinte maneira.



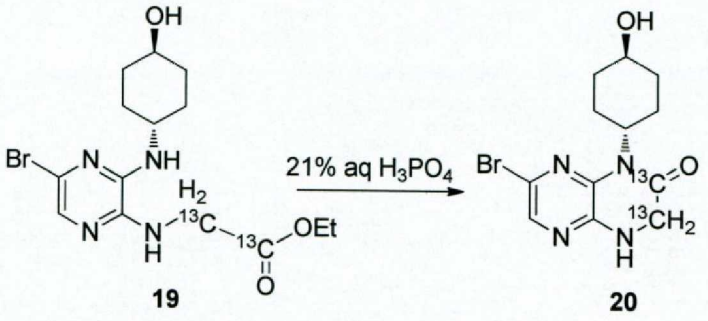
12

[00500] Uma pasta fluida de 3,5-dibromopirazin-2-amina (1 eq) em acetona (10 vol) foi tratada com K_2CO_3 (0,8x em peso) e bromoacetato de etila-$^{13}C_2$ (0,87x em peso) foram adicionados, e a mistura foi aquecida a 30°C. Bu_4NHSO_4 (0,1x em peso) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 46 h em refluxo. Bromoacetato de etila-$^{13}C_2$ adicionais foram adicionados em porções e a mistura foi mantida em refluxo até a conclusão ser atingida (~24H). A mistura de reação foi resfriada a 20-25°C, filtrada, e a torta do filtro foi lavada duas vezes com acetona. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, dissolvido em EtOAc, lavado duas vezes com água e, então, com 5% de NaCl aquoso. As lavagens aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc, e as frações orgânicas combinadas foram tratadas com $MgSO_4$ (0,3x em peso) e Ecosorb C-906 (0,1x em peso) por 13 h a 30°C. A mistura foi resfriada a 20°C e filtrada. Os sólidos coletados foram lavados duas vezes com EtOAc, e o filtrado foi concentrado em um sólido que foi dissolvido em EtOAc (0,9 vol) e tratado com heptano (5,7 volumes) durante 40 min. a 20-25°C. A suspensão foi agitada por 4H e filtrada. Os sólidos isolados

foram lavados heptano e secos sob pressão reduzida a 35-40°C para proporcionar 11,8 g de **(12)** como um sólido (46% de rendimento). LC/MS: Calculada [M+1] 342,3; Observada 342, 344.

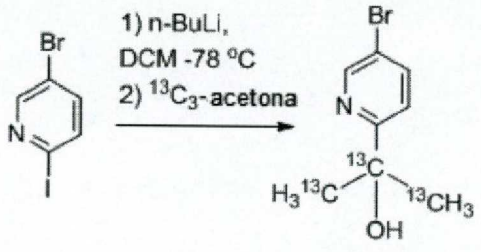


[00501] Uma pasta fluida do composto **12** (1 eq) e cloridrato de *trans*-4-aminocicloexanol (1,5 eq) em NMP (5 vol) a temperatura ambiente foi tratada com DIPEA (3,5 eq). A mistura foi aquecida a 125-130°C e mantida por 18 h. A solução foi resfriada a 20-25°C, tratada com EtOAc (10 vol), e lavada três vezes com 5% de NaCl aquoso e uma vez com água. A solução foi concentrada sob pressão reduzida to 2 vol e a pasta fluida foi agitada por 18 h a temperatura ambiente. Os sólidos foram coletados por filtração e secos para obter o composto **(19)** (24% de rendimento). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, agitado por 18 h a temperatura ambiente, tratado com EtOAc (1-2 vol) e filtrado. Os sólidos foram secos sob pressão reduzida para obter composto **(19)** (14% de rendimento). LC/MS: Calculada [M+1] 375; Observada 375, 377.



19 **20**

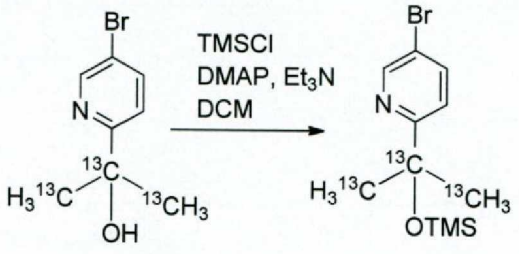
[00502] O Composto **(19)** (1x em peso) e uma solução de 21% de H_3PO_4 (10 vol) foram combinados a temperatura ambiente e aquecidos a 75-80°C e agitados por 16 h. O lote foi resfriado a 20-25°C e, então, filtrado, e a torta do filtro foi lavada com água. O sólido foi suspenso em água (10 vol) e agitado por 2h a 20-25°C. O produto foi filtrado, lavado duas vezes com água, e seco sob pressão reduzida a 45-50°C **(20)** como um sólido (65% de rendimento). LC/MS: Calculada [M+1] 329; Observada 329, 331.



21

[00503] 5-bromo-2-iodopiridina (1,0 eq) em DCM (12 vol) foi resfriado a -78°C e tratado com *n*-BuLi (1,4 vol de 2,5 M em hexanos) durante 45 min. Após 40 min., $^{13}C_3$-acetona (2,0 eq) foram adicionados durante 50 minutos mantendo a mistura de reação abaixo de -70°C. A mistura foi agitada por 2h abaixo de-70°C, aquecida a -14°C durante 2h, arrefecida com água (10 vol) entre -15° e 10°C, e aquecida a 10°C. A camada aquosa foi extraída com DCM, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e NaCl aquoso

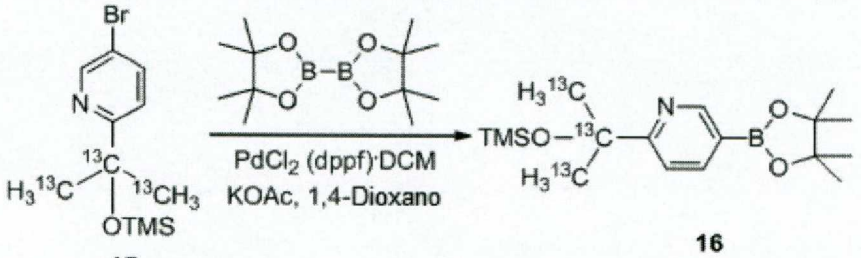
saturado, secas em $MgSO_4$, filtradas, e lavadas com DCM. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter **(21)** como um líquido (62% de rendimento). LC/MS: Calculada [M+1] 219; Observada 219, 221.



21 **15**

[00504] Uma solução do composto **(21)** (1 eq) em DCM (395 mL) foi tratada com DMAP (0,01 eq) e a solução foi resfriada a 0°C. TEA (1 eq) e TMSCl (1,5 eq) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 0-5°C por 2h, arrefecida pela adição de NaHCO3 aquoso saturado (2,3 vol) e água (2,3 vol). DCM foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água e NaCl aquoso saturado, seca em MgSO4, e filtrada. A torta foi lavada com DCM e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, tratado com hexanos, e concentrado sob pressão reduzida para obter o produto bruto **(15)**. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (eluente: 5% de EtOAc em hexanos) e concentrado em um resíduo. O resíduo foi tratado com hexanos e concentrado em um óleo para proporcionar o composto **(15)** como um óleo (61% de rendimento). LC/MS: Calculada [M+1] 291; Observada 291, 293. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 8,39 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J=2,3, 8,5 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 1,57 - 1,73 e 1,17 - 1,28 (2 m, 6 H, 13CH3), 0,00 (s, 9 H), ^{13}C

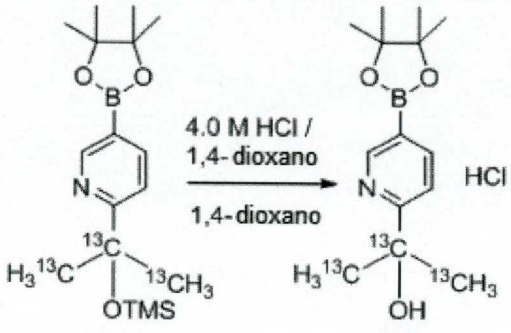
NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 164,63 (d, JC-C=6 Hz), 146,57 (d, JC-C=6 Hz), 136,44 (d, JC-C=2Hz), 118,48 (d, JC-C=4Hz), 115,94, 74,59 (t, JC-C=39 Hz), 28,80 (d, JC-C=39 Hz), 0,50.



15 **16**

[00505] Uma solução do composto **(15)** (1 eq) em 1,4-dioxano (8 vol) foi tratada com KOAc (2.2 eq), bis(pinacolato)diboro (1 eq), e complexo de $PdCl_2$(dppf)•DCM (0,02 eq). Os conteúdos foram aquecidos em refluxo, mantidos por 4h, resfriados a temperatura ambiente e tratados com MTBE (10 vol). A pasta fluida foi filtrada e a torta do filtro foi lavada com MTBE. O filtrado passou através de um filtro de 0,45 mm, transferido para um funil de separação, e lavado com água. A fase aquosa foi extraída com MTBE e tratada com NaCl aquoso. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaCl aquoso saturado, secos em $MgSO_4$, e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em ACN (1,1 vol) a 45°C, e transferido com ACN (3,9 vol) para um frasco. O produto bruto foi aquecido a 40-50°C, resfriado a temperatura ambiente, agitado por 14,5 h, resfriado a 0-5°C, e agitado por 2h. O produto foi filtrado, lavado com ACN fria, e seco sob vácuo a 40-55°C para proporcionar **(16)** como um sólido (65% de rendimento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 9,03 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,25 (dd, J=8,4, 2,2Hz, 1 H),

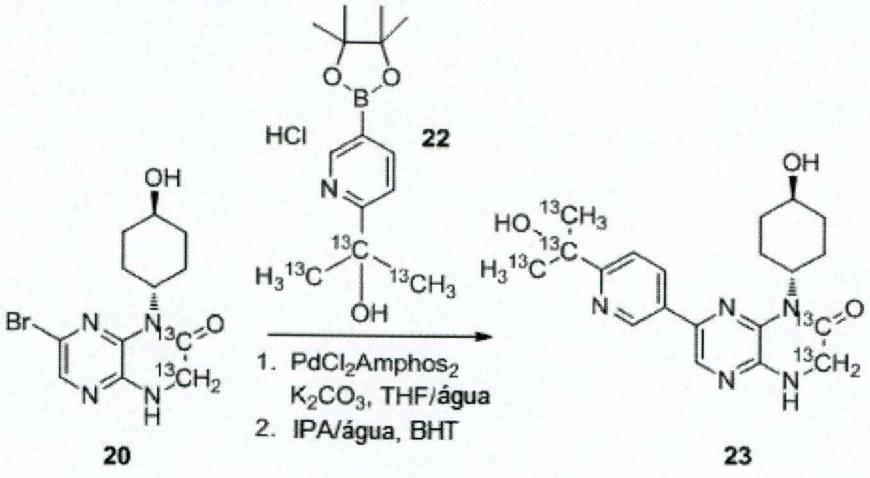
7,68 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 4,81 - 4,99 (m, J=11,8, 7,9, 3,9, 3,9 Hz, 1 H), 4,35 (d, J=6,2Hz, 1 H), 3,88 (d, J=6,4Hz, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 3 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 2,52 - 2,67 (m, 2H), 2,13 (d, J=10,4Hz, 2H), 1,79 (d, J=3,8 Hz, 3 H), 1,67 (d, J=10,6 Hz, 2H), 1,36 (d, J=4,0 Hz, 3 H), 1,18 - 1,33 (m, 2H), 0,06- 0,18 (m, 9 H), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 8,71 (s, 1 H), 7,89 (dd, J=0,8, 7,9 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 1,61 - 1,75 e 1,23 - 1,32 (2 m, 6 H, 13CH3), 1,21 (s, 12H), 0,00 (s, 9 H), ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 168,76, 151,71 (d, JC-C=6 Hz), 140,21, 115,97 (d, JC-C=4Hz), 81,55, 74,69 (t, JC-C=39 Hz), 28,60 (d, JC-C=39 Hz), 22,41, 0,087. LC/MS: LC/MS: Calculada [M+1] 339.2; Observada 257.2 (como ácido bórico).



19 **22**

[00506] Uma solução de **(16)** (1 eq) em 1,4-dioxano (4 vol) foi resfriada a 15-20°C e tratada com 4 M de HCl em 1,4-dioxano (2,1 eq). A pasta fluida foi tratada com heptano (3,75 vol), resfriada a 0-5°C, agitada por 1-2h, e filtrada. O produto foi lavado com heptano e seco sob vácuo a 50-60°C para obter **(22)** como um sólido (94% de rendimento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 16,56 (br. s., 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,54 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=1,4, 8,0 Hz, 1 H), 4,1-6,3 (br. s., 1 H), 1,95-1,98 e 1,52-1,56

(2 m, 6 H, 13CH3), 1,30 (s, 12H), ^{13}C NMR ($CDCl_3$,75MHz): δ = 164,79 (d, JC-C=47 Hz), 150,91 (d, JC-C=2,4Hz), 146,50, 122,26 (d, JC-C=2,8 Hz), 85,66, 71,92 (t, JC-C=38 Hz), 29,89 (d, JC-C=38 Hz), 24,83. LC/MS: Calculada [M+1] 303; Observada 185 (como ácido bórico).



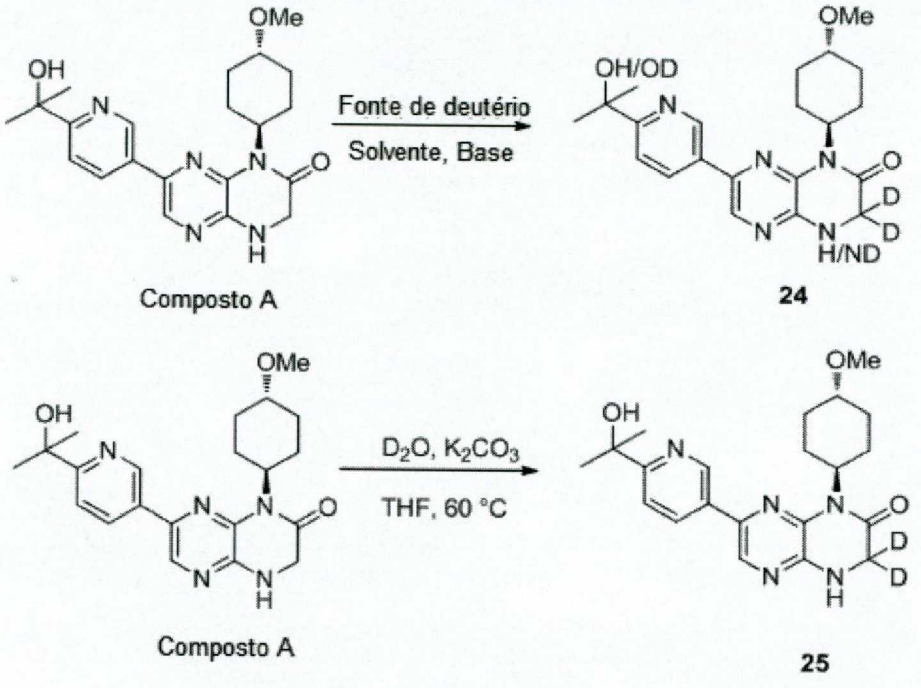
[00507] O Composto **(20)** (1 eq), Composto **(22)** (1.1 eq), PdCl2Amphos2 (0,009 eq), e THF (5 vol) foram combinados e tratados com uma solução de K2CO3 (2,1 eq) em água (3,75 vol). A mistura foi aquecida em refluxo, mantida por 6 h, resfriada a temperatura ambiente, agitada por 11 h, e filtrada. A torta do filtro foi lavada duas vezes com 1 vol de THF/água (5:8) e o filtrado foi diluído com THF (6,75 vol). O filtrado foi aquecido a 40-45°C e tratado com tolueno (6,75 vol). A camada orgânica foi lavada com uma solução de KH2PO4 em água (0,04 w/w) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi aquecida a 40-45°C e tratada com Silia*Bond*® Thiol por 2h. A pasta fluida foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada, e a torta do filtro foi lavada com THF. O filtrado foi tratado com carbono ativado (descoloração) por 4h a temperatura

ambiente, filtrado, e a torta do filtro foi lavada com THF. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, dissolvido em DCM, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi seco sob vácuo, tratado com THF, aquecido a 40-45°C, e tratado com gel de sílica. A pasta fluida foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto contendo o gel de sílica foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (eluente 0-41% THF em DCM), concentrado sob pressão reduzida, e seco sob vácuo a 30-40°C para obter o produto bruto **(23)**. O produto bruto **(23)** e BHT (0,0005x em peso) foram tratados com IPA/água (1: 1,65), aquecidos a 60°C, mantidos por 1 h, resfriados a temperatura ambiente, e mantidos por 16 h. A pasta fluida foi aquecida a50-60°C, tratada com IPA (0,8 vol) e água (23 vol). A pasta fluida foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O produto foi lavado com IPA/água (10: 90) e seco sob vácuo a 50-60°C para produzir **(23)** como um sólido (85% de rendimento), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 9,03 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,23 (dd, J=2,1, 8,3 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 5,23 (m, 1 H), 4,81-4,92 (m, 1 H), 4,65 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 4,36 (d, J=6,4Hz, 1 H), 3,88 (d, J=6,2Hz, 1 H), 3,41-3,57 (m, 1 H), 2,53-2,71 (m, 2H), 1,95 (d, J=10,4Hz, 2H), 1,66-1,69 e 1,24-1,27 (2 m, 6 H, 13CH3), 1,29-1,37 (m, 2H), ^{13}C NMR ($CDCl_3$,75MHz): δ = 165,34 (d, JC-C=52Hz), 144,46 (d, JC-C=5,6 Hz), 143,74 (d, JC-C=2Hz), 135,78, 134,28, 132,28, 132,01, 130,02, 118,54 (d, JC-C=42Hz), 72,18 (d, JC-C=38 Hz), 68,54, 52,03, 45,85 (d,

JC-C=52Hz), 35,09, 30,53 , (d, JC-C=39 Hz), 26,11, LC/MS: Calculada [M+1] 388; Observada 389.

6.3.4 SÍNTESE DE COMPOSTO A ENRIQUECIDO COM ^{2}H

[00508] O Composto A enriquecido com deutério pode ser preparado da seguinte maneira.



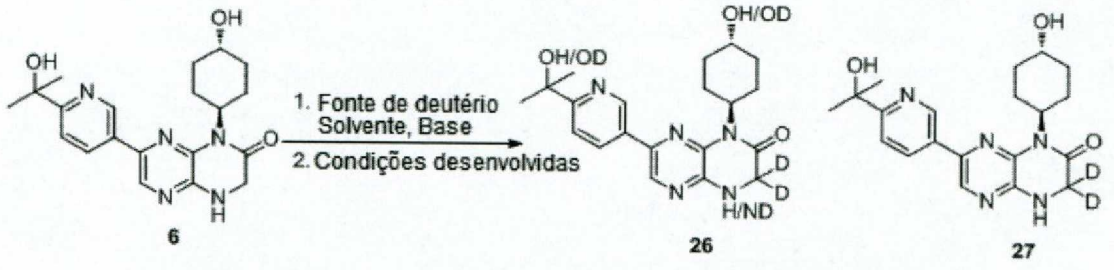
[00509] O Composto **24** pode ser produzido usando a via acima em que todos os prótons intercambiáveis são substituídos por deutério. Começando com o Composto A, os prótons ácidos podem ser trocados na presença de base (tais como, terc-butóxido de sódio, carbonato de potássio e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno) e uma fonte de deutério (tais como, terc-BuOD, MeOD, EtOD, iPrOD, AcOD, D_2O) para fornecer o Composto **24**. Um solvente (tal como, tetraidrofurano, dimetilformamida, ou dimetilsulfóxido) pode ser usado para facilitar a reação. Os isótopos de hidrogênio no álcool e na amina secundária podem ser hidrogênio ou deutério dependendo do desenvolvimento. Um solvente

desenvolvido com um próton intercambiável (tal como, H_2O, MeOH ou EtOH) irá proporcionar **25**, enquanto um solvente desenvolvido com um deutério intercambiável (por exemplo D_2O, MeOD, EtOD) irá produzir **24**.

[00510] Por exemplo, o Composto A (10 g, 25,2 mmol) foi tratado com K_2CO_3 (3,48 g, 25.2 mmol) em 20% de THF/D_2O a 50- 60°C por 15 h. Após resfriar a temperatura ambiente, a mistura foi extraída com 2-Me-THF, e a camada orgânica foi lavada 3 vezes com água para permitir a troca de próton do álcool e dos grupos pirazina. A camada orgânica foi concentrada em um óleo bruto e cristalização de IPA/água para produzir o Composto 25 (7,6 g, 76%) como um sólido branco sujo; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,27 - 8,05 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 5,15 - 4,97 (m, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,37 - 3,23 (m, 1 H), 2,79 - 2,53 (m, 2H), 2,43 - 2,11 (m, 2H), 1,92 - 1,70 (m, 2H), 1,60 (s, 6 H), 1,52 - 1,29 (m, 2H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 165,6, 164,8, 144,6, 143,1, 136,7, 136,5, 133,6, 132,0, 130,8, 118,7, 78,5, 71,9, 55,9, 53,2, 46,4, 31,6, 30,6, 26,4; LCMS (EI) m/z calc. para $C_{21}H_{25}D_2N_5O_3$ $[M + H]^+$, 400,2; encontrada 400,2

6.3.5 SÍNTESE DE METABÓLITO ENRIQUECIDO COM ^{2}H DO COMPOSTO A

[00511] Um metabólito enriquecido com deutério do Composto A pode ser preparado da seguinte maneira.



[00512] O Composto **26** pode ser produzido usando a via acima em que todos os prótons intercambiáveis são substituídos por deutério. Começando com o Composto **6**, os prótons ácidos podem ser trocados na presença de base (tais como, terc-butóxido de sódio, carbonato de potássio e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno) e uma fonte de deutério (tais como, terc-BuOD, MeOD, EtOD, iPrOD, AcOD, D_2O) para fornecer o Composto **26**. Um solvente (tal como, tetraidrofurano, dimetilformamida, ou dimetilsulfóxido) pode ser usado para facilitar a reação. Os isótopos de hidrogênio nos dois álcoois e a amina secundária podem ser hidrogênio ou deutério dependendo do desenvolvimento. Um solvente desenvolvido com um próton intercambiável (tal como, H_2O, MeOH ou EtOH) irá proporcionar **27**, enquanto um solvente desenvolvido com um deutério intercambiável (por exemplo D_2O, MeOD, EtOD) irá produzir **26**.

6.4 COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

6.4.1 TABLETES

[00513] O Composto A foi formulado como tabletes contendo cerca de 5 mg, 20 mg, e 50 mg do Composto A como um ingrediente farmacêutico ativo. Os excipientes e carreadores que foram usados nas formulações de tablete são resumidos na Tabela 3, em conjunto com suas funções pretendidas.

Tabela 3. Excipientes e Carreadores Farmacêuticos Aceitáveis

Ingredientes	**Função**
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	Diluente
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 101)	Diluente/ aglutinante
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	Diluente/ aglutinante
Amido de milho, NF	Desintegrante/ lubrificante
Amido pré-gelatinizado, NF (Starch 1500)	Aglutinante/ Desintegrante
Lactose anidra, NF	Diluente
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	Desintegrante
Ácido esteárico, NF	Lubrificante
Estearato de magnésio, NF	Lubrificante

[00514] *Método geral para preparação de tablete.* Os tabletes foram produzidos em tamanhos de lote que variam de 0,5 a 2,2 kg. A Forma A do composto A foi primeiro misturada/mesclada com aglutinantes, diluente(s), e/ou desintegrante (*por exemplo*, lactose monoidratada (NF), croscarmelose sódica (NF), e/ou celulose microcristalina (NF)) usando um Globepharma 4-8" Bin Blender. A mistura foi, então, peneirada através de 18 mesh. A mistura peneirada foi adicionalmente misturada/mesclada com um Globepharma 4-8" Bin Blender. Após os lubrificantes (*por exemplo*, ácido esteárico (NF) e/ou estearato de magnésio (NF)) serem peneiras através da peneira de 30 mesh, os lubrificantes foram, então, adicionados à mistura. A mistura resultante foi, então, misturada/mesclada com um Globepharma 4-8" Bin Blender. A mistura foi, então, comprimida em tabletes com um

Globepharma Korsch XL100, e, então, revestidas em um recipiente Ohara 8". Os tabletes produzidos, deste modo, foram avaliados para suas características de pó, características de tablete, fotoestabilidade do produto farmacêutico/estabilidade de curto prazo, e processo de fabricação.

[00515] As formulações de tablete I a VIII do Composto A são resumidas nas Tabelas 4 a 11. Os parâmetros de processo para a preparação de tablete (mistura/compressão) são resumidos nas Tabelas 12 e 13. Foi observado que os tabletes das Formulações I a VIII mostraram descoloração. A coleta foi observada ao comprimir as Formulações I a IV. A adição de ácido esteárico nas Formulações V a VIII aprimorou a lubrificação sem causar desintegração e compressibilidade. A compressibilidade da Formulação II não foi aceitável ao substituir a lactose por amido pré-gelatinizado e a dureza de tablete não pode exceder 4,1 kp (média). Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316) foi usada como um diluente alternativo e foi preferida sobre a lactose anidra (Formulação III) para suas propriedades de fluidez. Ambos Avicel PH 101 e PH 102 foram testados para propriedades de ligação (Formulações III e IV). O tamanho de partícula maior do Avicel PH 102, e o formato de partícula mais esférico proporcionou melhor fluxo que o Avicel PH 101.

Tabela 4. Formulação de tablete I

Ingredientes	**Quantidades**	
	mg	**%**
Composto A	50,0	16,7

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	145,1	48,3
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 101)	93,1	31,0
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Estearato de magnésio, NF	3,0	1,0
Total	300,0	100

Tabela 5. Formulação de tablete II

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Composto A	50,0	16.7
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	168,0	56,0
Amido pré-gelatinizado, NF (Starch 1500)	70,1	23,3
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Estearato de magnésio, NF	3,0	1,0
Total	300,0	100

Tabela 6. Formulação de tablete III

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Composto A	50,0	16,7
Lactose anidra, NF	145,1	48,3
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 101)	93,1	31,0
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Estearato de magnésio, NF	3,0	1,0
Total	300,0	100

Tabela 7. Formulação de tablete IV

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Composto A	50,0	16,7
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	145,0	48,3

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	93,0	31,0
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Estearato de magnésio, NF	3,0	1,0
Total	300,0	100

Tabela 8. Formulação de tablete V

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Composto A	50,0	11,9
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	220,48	52,5
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	130,20	31,0
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	12,6	3,0
Ácido esteárico, NF	2,52	0,6
Estearato de magnésio, NF	4,20	1,0
Total	420,0	100

Tabela 9. Formulação de tablete VI

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Composto A	50,0	11,9
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	182,20	63,1
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	54,0	18,0
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Ácido esteárico, NF	1,80	3,0
Estearato de magnésio, NF	3,0	1,0
Total	300,0	100

Tabela 10. Formulação de tablete VII

Ingredientes	Quantidades	
	Mg	%
Composto A	50,0	16,7

Ingredientes	Quantidades	
	Mg	%
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	265,0	88,3
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	75,60	25,2
Amido de milho, NF	12,6	4,2
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	12,6	4,2
Estearato de magnésio, NF	4,20	1,4
Total	420,0	100

Tabela 11. Formulação de tablete VIII

Ingredientes	Quantidades	
	Mg	%
Composto A	50,0	16,7
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	136,0	45,3
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	93,0	31,0
Amido de milho, NF	9,0	3,0
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Estearato de magnésio, NF	3,0	1,0
Total	300,0	100

Tabela 12. Parâmetros de Processo de Tablete

Parâmetros de equipamento/processo	I	II	III	IV
Tamanho de lote (kg)	0,5	0,5	0,5	0,5
Misturador tipo bin (quart)	4	4	4	4
Tempo de pré-mistura (min.)	20/10	20/10	20/10	20/10
Tempo de lubrificação (min.)	3	3	3	3
Peso real (mg)	299 291-309	301 295-310	307 301-311	297 290-300
Densidade aparente (g/cc)	0,4	0,53	0,37	0,42
Ferramentas (round, SC)	12/32	12/32	12/32	12/32
Dureza (média em Kp)	7,9	4,1	7,9	7,4
Espessura (média em mm)	3,95	3,86	3,98	3,86
Friabilidade (4 min.) (%)	0	0,1	0	0,1

Parâmetros de equipamento/processo	I	II	III	IV
Tempo de desintegração (máx) (seg)	18	75	55	21
Observação	Coleta	Coleta	Coleta	Coleta

Tabela 13. Parâmetros de Processo de Tablete

Parâmetros de equipamento/processo	V	VI	VII	VIII
Tamanho de lote (kg)	0,5	0,5	0,5	0,5
Misturador tipo bin usado (quart)	4	4	4	4
Tempo de pré-mistura (min.)	20/10	20/10	20/10	20/10
Tempo de lubrificação (min.)	3	3	3	3
Peso real (mg)	418 413-421	299 293-307	419 413-426	301 296-305
Densidade aparente (g/cc)	0,45	0,43	0,48	0,43
Ferramentas (round, SC)	12/32	12/32	12/32	12/32
Dureza (média em Kp)	9,1	8,5	9,0	8,4
Espessura (média em mm)	5,20	3,8	4,12	3,86
Friabilidade (4 min) (%)	0,3	0,2	0,2	0,1
Tempo de desintegração (máx) (seg)	31	30	29	20
Observação	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma

[00516] As formulações de tablete IX a XI do Composto A são resumidas nas Tabelas 14 a 16. Os parâmetros de processo para sua preparação são resumidos nas Tabelas 17 e 18.

Tabela 14. Formulação de tablete IX

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Composto A	50,0	15,4

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	151,5	46,6
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	100,75	31,0
Amido de milho, NF	9,75	3,0
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9,75	3,0
Estearato de magnésio, NF	3,25	1,0
Total	325,0	100
Opadry pink 03K140004	4% de ganho de peso	

Tabela 15. Formulação de tablete X

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Composto A	50,0	15,4
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	149,55	46,0
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	100,75	31,0
Amido de milho, NF	9,75	3,0
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9,75	3,0
Ácido esteárico, NF	1,95	0,6
Estearato de magnésio, NF	3,25	1,0
Total	325,0	100
Opadry pink 03K140004	4% de ganho de peso	

Tabela 16. Formulação de tablete XI

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Composto A	5,0	3,85
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	74,82	57,55
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	40,30	31,00
Amido de milho, NF	3,90	3,00
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	3,90	3,00
Ácido esteárico, NF	0,78	0,60

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Estearato de magnésio, NF	1,30	1,00
Total	130,0	100
Opadry beige 03K170001	4% de ganho de peso	

Tabela 17. Parâmetros de Processo de Tablete

Parâmetros de equipamento/processo Mistura/compressão	IX	X	XI
Tamanho de lote (kg)	0,65	0,65	0,52
Misturador tipo bin usado (quart)	4	4	4
Tempo de pré-mistura (min.)	20/10	20/10	20/10
Tempo de lubrificação (min.)	3	3	3
Peso real (mg)	323 318-328	326 316-333	131 130-134
Densidade aparente (g/cc)	0,40	0,42	0,48
Ferramentas (round, SC)	12/32	12/32	1/4
Dureza (média em Kp)	9,3	9,1	5,9
Espessura (média em mm)	4,09	4,12	3,72
Friabilidade (4 min) (%)	0,1	0,1	0,1
Tempo de desintegração (máx) (seg)	39	27	24
Observações	Coleta	Nenhuma	Nenhuma

Tabela 18. Parâmetros de Processo de Tablete

Parâmetros de equipamento/processo Revestimento	IX	X	XI
Tamanho de lote (kg)	0,27	0,27	0,30
Ganho de peso (%)	4	4	4
Sólido em suspensão (%)	12	12	12
Recipiente (polegada)	8	8	8
Tamanho de bocal (mm)	0,8	0,8	0,8

Parâmetros de equipamento/processo Revestimento	**IX**	**X**	**XI**
Pressão de ar de atomização (PSI)	9-10	10-12	9-10
Padrão (PSI)	12-13	12-13	11-12
Distância gun-ben (polegada)	3	3	3
Fluxo de ar (CFM)	75	75	75
Velocidade do recipiente (RPM)	16-18	14-17	14-17
Temperatura de entrada (°C)	75	75	72-73
Temperatura de escape (°C)	51-53	51-53	49-50
Taxa de aspersão	5-7	4-6	4-6
Observação	Aparência aceitável		

[00517] Os tabletes de 5 mg e 50 mg (núcleo e revestidos) foram submetidos a avaliações de estabilidade de curto prazo e fotoestabilidade. A estabilidade de curto prazo dos tabletes de 50 mg foi testada armazenando-se por 2 semanas a 40°C/75% de RH em uma garrafa aberta. Os resultados são resumidos na Tabela 19.

Tabela 19. Formulação de tablete X (50 mg) Estabilidade de curto prazo de tablete

Tablete	**Composto A (%)**		**Impurezas totais (%)**	
	Inicial	Após 2 semanas a 40°C/75% RH	Inicial	Após 2 semanas a 40°C/75% RH
Núcleo	99,5	98,7	0,29	0,54
Revestido	100,1	99,9	0,25	0,29

[00518] A fotoestabilidade dos tabletes de 50 mg também foi testada e os resultados são resumidos na Tabela 20.

Tabela 20. Formulação de tablete X (50 mg) Fotoestabilidade de Tablete

Tablete	Composto A (%)		Impurezas totais (%)	
	Controle	Fotoestabilidade Amostra	Controle	Fotoestabilidade Amostra
Núcleo	99,3	99,0	0,21	1,25
Revestido	99,6	97,4	0,26	0,31

[00519] A estabilidade de curto prazo dos tabletes de 5 mg foi testada armazenando-se os mesmos por 2 semanas a 40°C/75%RH em uma garrafa aberta. Os resultados são resumidos na Tabela 21. Nenhum grande aumento de impureza foi observado para os tabletes revestidos de 50 mg após duas semanas a 40°C/75% de RH e exposição à luz. O revestimento parece oferecer proteção aceitável contra umidade e luz.

Tabela 21. Formulação de tablete X (5 mg) Estabilidade de curto prazo de tablete

Tablete	Composto A (%)		Impurezas totais (%)	
	Inicial	Após 2 semanas a 40°C/75% RH	Inicial	Após 2 semanas a 40°C/75% RH
Núcleo	102,3	102,3	0,24	0,92
Revestido	101,1	100,7	0,21	1,11

[00520] A fotoestabilidade dos tabletes de 5 mg também foi testada e os resultados são resumidos na Tabela 22.

Tabela 22. Tablete (5 mg) Fotoestabilidade de Tablete

Tablete	Composto A (%)		Impurezas totais (%)	
	Controle	Fotoestabilidade Amostra	Controle	Fotoestabilidade Amostra
Núcleo	99,5	97,9	0,27	2,85
Revestido	99,0	101,0	0,23	0,84

[00521] As formulações de tablete XII (50 mg), XIII (20 mg), e XIV (5 mg) são resumidas nas Tabelas 23, 24, e 25.

Tabela 23. Formulação de tablete XII (50 mg)

Ingredientes	**Quantidades**	
	mg	**%**
Composto A	50,0	15,38
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	159,95	49,22
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	100,75	31,00
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9,75	3,00
Ácido esteárico, NF	1,30	0,40
Estearato de magnésio, NF	3,25	1,00
Total	325,0	100
Opadry pink 03K140004	13,0	4% de ganho de peso

Tabela 24. Formulação de tablete XIII (20 mg)

Ingredientes	**Quantidades**	
	mg	**%**
Composto A	20,0	15,38
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	63,98	49,22
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	40,30	31,00
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	3,90	3,00
Ácido esteárico, NF	0,52	0,40
Estearato de magnésio, NF	1,30	1,00
Total	130,0	100
Opadry yellow 03K12429	4% de ganho de peso	

Tabela 25. Formulação de tablete XIV (5 mg)

Ingredientes	**Quantidades**	
	mg	**%**
Composto A	5,0	3,80

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	78,98	60,70
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	40,30	31,00
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	3,90	3,00
Ácido esteárico, NF	0,52	0,40
Estearato de magnésio, NF	1,30	1,00
Total	130,0	100
Opadry II pink 85F94211	5,2	4% de ganho de peso

[00522] Nenhum evento foi observado durante a preparação dos tabletes das Formulações XII, XIII, ou XIV. Os tabletes de 20 mg e 50 mg foram comprimidos em diversas forças de compressão para avaliar a compressibilidade e definir uma faixa de dureza. Os parâmetros para a preparação dos tabletes para avaliar a compressibilidade são resumidos nas Tabelas 26 (mistura/compressão) e 27 (revestimento). Os tabletes de 20 mg foram revestidos com Opadry Yellow 03K12429, enquanto que os tabletes de 50 mg não foram revestidos. Os tabletes de núcleo e revestidos (20 mg) foram testados para dissolução. Constatou-se que não existe diferença significativa entre a dissolução dos tabletes de núcleo e revestidos (Figura 5).

Tabela 26. Parâmetros de processo para Formulações de tablete de 50 mg e 20 mg (Mistura/Compressão)

Parâmetro de Equipamento/Processo	50 mg	20 mg
Tamanho de lote (kg)	2,21 (Mistura Comum)	
Misturador tipo Bin usado (quart)	8	
Tempo de pré-mistura (min.)	20/10	
Tempo de lubrificação (min.)	3	

Parâmetro de Equipamento/Processo	50 mg	20 mg
Peso real (mg)	327 313-339	129 124-135
Densidade aparente (g/cc)	0,41	0,41
Ferramentas (round, SC)	12/32	¼
Dureza (média em Kp)	Alta -3,6 Baixa-5, Alvo-9,9	Alta -9,0 Baixa -3,87 Alvo -6,1
Espessura (média em mm)	4,26	3,76
Friabilidade (4 min) (%)	0,09	0,04
Tempo de desintegração (máx) (seg)	39	22
Observações	Nenhuma	Nenhuma

Tabela 27. Parâmetros de processo for Formulação XIII

(Revestimento)

Parâmetro de Equipamento/Processo	20 mg
Tamanho de lote (kg)	0,27
Ganho de peso (%)	4
Sólido em suspensão (%)	12
Recipiente (polegada)	8
Tamanho de bocal (mm)	0,8
Pressão de ar de atomização (PSI)	9-10
Padrão (PSI)	11-12
Distância gun-bed (polegada)	3
Fluxo de ar (CFM)	75
Velocidade do recipiente (RPM)	14-16
Temperatura de entrada (°C)	65
Temperatura de escape (°C)	45-47
Taxa de aspersão	4-5
Observação	Revestimento aceitável

[00523] As formulações de tablete em lote do Composto A são resumidas na Tabela 28.

Tabela 28. Formulações de tablete em lote

Ingredientes	5 mg	20 mg
	mg	mg
Composto A	45,0	180,0
Lactose monoidratada	710,82	575,82
Celulose microcristalina	362,70	362,70
Croscarmelose sódica	35,10	35,10
Ácido esteárico	4,68	4,68
Estearato de magnésio	11,70	11,70
Total	117,0	117,0
Opadry® II Pink	65,52	-
Opadry® Yellow	-	65,52

[00524] A formulação de tablete XV (45 mg) é resumida na Tabela 29. A formulação de tablete XV pode ser preparada usando a metodologia proporcionada no presente documento ou outros métodos conhecidos para alguém versado na técnica.

Tabela 29. Formulação de tablete XV (45 mg)

Ingredientes	Quantidades	
	mg	%
Composto A	45,0	15,38
Lactose monoidratada, NF (Fast Flo 316)	143,955	49,22
Celulose microcristalina, NF (Avicel pH 102)	90,675	31,00
Croscarmelose sódica, NF (Ac-Di-Sol)	8,775	3,00
Ácido esteárico, NF	1,170	0,40
Estearato de magnésio, NF	2,925	1,00
Total	292,50	100
Opadry pink 03K140004	11,7	4,0% de ganho de peso

[00525] O tamanho de lote do tablete de concentração de 45 mg atual é de aproximadamente 10.000 tabletes ou aproximadamente 3,5 kg (aproximadamente. 20% do excedente é dispensado para permitir perdas durante a fabricação).

6.4.2 DESENVOLVIMENTO DE UM VEÍCULO DE DOSE ORAL DE COMPOSTO A ENRIQUECIDO COM ^{14}C

[00526] Uma solução foi preparada usando quantidades apropriadas de 50:50 (v:v) EtOH:PEG 400, [^{14}C]-Composto A, e Composto A para atingir uma concentração final de 28,6 mg/mL. Uma alíquota da solução foi transferida para uma cápsula de Hipromelose branca Size 00 Capsugel® V Caps Plus para administração de dose. Os dados de estabilidade preliminares indicaram que a solução padrão em processo é estável por pelo menos 48 horas quando armazenada em condições refrigeradas e protegida da luz.

[00527] A substância farmacêutica do Composto A foi dissolvida em cinco combinações de solvente diferentes de EtOH e PEG 400. As combinações de solvente selecionadas foram 100% de EtOH, 80:20 (v:v) EtOH:PEG 400, 50:50 (v:v) EtOH:PEG 400, 20:80 (v:v) EtOH:PEG 400 e 100% de PEG 400. Devido a problemas de solubilidade e viscosidade, as formulações de 100% de EtOH e 100% de PEG 400 não foram analisadas.

[00528] As soluções de 80:20 (v:v) EtOH:PEG 400, 50:50 (v:v) EtOH:PEG 400 e 20:80 (v:v) EtOH:PEG 400 foram preparadas em uma concentração de 28.6 mg/mL e diluídas em 257 µg/mL para análise. Essas amostras foram analisadas em

T=0 e armazenadas em RTmp/PFL e REF/PFL até a análise em T=72 horas pós-preparação.

[00529] A estabilidade de solução foi realizada na solução de dosagem de [^{14}C]-Composto A final para estabelecer a estabilidade por pelo menos 48 horas em condições de temperatura refrigerada e ambiente. Seguindo a análise em T=0, T=24 horas e T=48 horas, determinou-se que solução de dosagem de [^{14}C]-Composto A foi estável por pelo menos 48 horas protegida da luz em condições refrigeradas. A degradação foi observada em 48 horas para a solução de [^{14}C]-Composto A que foi armazenada a temperatura ambiente e protegida da luz.

[00530] A formulação final para a solução de dosagem de [^{14}C]-Composto A foi desenvolvida para entregar uma única cápsula contendo uma solução de 20 mg do Composto A com um microtracer de [^{14}C]-Composto A (200 nCi).

[00531] A formulação foi preparada usando 50:50 (v:v) de substância farmacêutica EtOH:PEG 400, [^{14}C]-Composto A, e Composto A para atingir uma concentração final de 28,6 mg/mL. Os dados de estabilidade preliminares indicam que essa formulação foi estável por pelo menos 48 horas quando armazenada em condições refrigeradas e protegida da luz.

6.5 EXEMPLOS BIOLÓGICOS

6.5.1 UM ESTUDO DE FASE 1, ABERTO, RANDOMIZADO, CRUZADO PARA AVALIAR A FARMACOCINÉTICA DO COMPOSTO A APÓS UMA ÚNICA DOSE ORAL DE FORMULAÇÕES DE TABLETE E CÁPSULA EM INDIVÍDUOS ADULTOS MACHOS SAUDÁVEIS.

[00532] Determinadas formulações proporcionadas no presente documento foram avaliadas em um estudo de Fase 1, aberto, randomizado, cruzado. O estudo teve uma fase de Triagem, três períodos de Tratamento e Coleta de Amostra, e uma consulta de acompanhamento.

[00533] Dentro de não mais 21 dias (Dia -21) e não menos que 2 dias (Dia -2) antes do início do Período 1, os indivíduos foram submetidos a procedimentos triagem de rotina que incluem exame físico, eletrocardiograma de 12 derivações (ECG), avaliação dos sinais vitais, testes de segurança no laboratório clínico (química do soro, hematologia e urinálise), exame de sorologia, níveis de glicemia de jejum e teste de drogas/álcool.

[00534] Os indivíduos elegíveis retornaram ao centro de estudos no Dia -1 do Período 1 para avaliações de linha de base. Durante cada período de estudo, indivíduos foram domiciliados no centro de estudos a partir do Dia -1 até o Dia 5. Os indivíduos foram liberados do centro de estudos na manhã do Dia 5 mediante a revisão e conclusão de segurança satisfatória de procedimentos relacionados ao estudo.

[00535] No Dia 1 do Período 1, após uma noite de jejum de pelo menos 8 horas, os indivíduos foram randomizados em uma das 3 seguintes sequências para receber o Tratamento A, B ou C (Tabela 30).

Tabela 30. Sequências de Tratamento

	Período 1	**Período 2**	**Período 3**
Sequência 1	A	B	C
Sequência 2	B	C	A
Sequência 3	C	A	B

[00536] No Tratamento A, um API de Composto A de referência de 20-mg em cápsula foi oralmente administrado após pelo menos 8 horas de jejum com 240 mL de água não carbonatada a temperatura ambiente. No Tratamento B, um tablete do Composto A de 20-mg (Formulação de tablete XIII) foi administrado sob condições de jejum. No Tratamento C, quatro tabletes de 5-mg do Composto A (Formulação de tablete XIV) foram administrados sob condições de jejum. O tablete de 20-mg e quatro tabletes de 5-mg foram oralmente administrados após pelo menos 8 horas de jejum com 240 mL de água não carbonatada a temperatura ambiente.

[00537] Os períodos foram separados por um período de eliminação de pelo menos 7 dias (não mais que 10 dias) da dose anterior até a próxima dose. Em determinados casos, uma eliminação mais longa é aceitável.

[00538] Para cada período, amostras de sangue em série foram coletadas antes da dosagem (zero hora) e em 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, e 96 horas após a dosagem. As concentrações de plasma do Composto A foram determinadas para determinar os parâmetros PK, tais como, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, e Vz/F para o Composto A. Os parâmetros PK de Plasma foram calculados usando métodos não compartimentais. As análises de variância (ANOVA) foram

realizadas no log natural transformado AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, e C_{max} para o Composto A. As razões da média geométrica (teste/referência) e seus intervalos de confiança de 90% também foram calculados. Para T_{max}, a análise não paramétrica foi usada para produzir diferenças entre as médias.

[00539] As amostras de sangue para avaliar PD foram coletadas na Linha de base (Dia -1) no Período 1 para todos os indivíduos. Após a randomização, as amostras de sangue PD em série foram coletadas apenas em cada período no qual o Tratamento B (20 mg de formulação de tablete) foi administrado. As amostras foram coletadas antes da dosagem (zero hora) e em 1,5, 3, 6, 8, 12, 24, e 48 horas após a administração do Tratamento B. As amostras foram usadas para a análise de biomarcadores que envolve os níveis de medição de pAKT (mTORC2), p4EB-P1, e/ou pS6RP (mTORC1); e/ou e pAKT (mTORC2) por citometria de fluxo usando amostras de sangue integral e/ou outros biomarcadores exploratórios em amostras pré- e pós-tratamento em diferentes pontos de tempo. Os dados de biomarcador foram usados para exploração de relações PK-PD.

[00540] A segurança foi monitorada ao longo do estudo. As avaliações de segurança incluíram relatório AE, exames físicos, medições de sinais vitais, ECGs, e testes de segurança no laboratório clínico. As medicações concomitantes foram avaliadas e registradas ao longo do estudo a partir do tempo informado, o consentimento foi obtido até a consulta de acompanhamento.

[00541] Todos os indivíduos retornaram à clínica dentro de 7 a 10 dias após a última dose no Período 3 para avaliações de segurança de acompanhamento. No caso em que um indivíduo descontinuou prematuramente o estudo, todo o esforço razoável foi efetuado (e documentado) para assegurar que todos os procedimentos e avaliações programados para a consulta de acompanhamento sejam realizados no tempo de descontinuação ou uma consulta de acompanhamento seja programada dentro de 7 a 10 dias do dia de descontinuação.

[00542] Resultados: Os parâmetros PK principais são resumidos nas Tabelas 31 e 32 (vide Figura 8 para perfis de concentração-tempo de plasma).

Tabela 31. Parâmetros farmacocinéticos (Média Geométrica (CV% Geométrica))

Parâmetro	**Tratamento A (n = 18)**		**Tratamento B (n = 17)**	**Tratamento C (n = 17)**
	Composto A	**Metabólito de O-desmetila**		
T_{max}* (h)	1,5 (1-3)	3,0 (2-24)	1,5 (1-2,5)	1,00 (1-3)
C_{max} (ng/mL)	190 (20)	503 (24)	198 (22)	212 (29)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	985 (26)	11928 (23)	988 (27)	980 (30)
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	934 (24)	7484 (22)	944 (26)	938 (29)
Vz/F (L)	167 (28)	ND	161 (28)	158 (30)
CL/F (L/h)	20,3 (23)	ND	20,2 (27)	20,4 (30)
$t_{1/2}$ (h)	5,7 (24)	14,3 (20)	5,6 (22)	5,4 (23)

*T_{max} apresentado como mediana (faixa).

Tabela 32

Parâmetro	Tratamento	N	Média Geométrica	Razão entre as Médias	90% de CI de Razão (%) entre as Médias	CV%Intra-indivíduo
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	A	18	941,2	99,7 (B vs A)	94,7-105,0	8,9
	B	17	938,5			
	C	17	934,7	99,3 (C vs A)	94,3-104,6	
AUC_{∞} (ng.h/mL)	A	18	985,4	99,3 (B vs A)	94,8-104,0	8,0
	B	17	978,4			
	C	17	969,8	98,4 (C vs A)	94,0-103,1	
C_{max} (ng/mL)	A	18	190,2	103,8 (B vs A)	93,6-115,0	17,9
	B	17	197.4			
	C	17	212.3	111,6 (C vs A)	100,7-123,7	

Abreviações: AUC_{∞} = área sob a concentração de plasma versus curva de tempo a partir do tempo zero até ao infinito; AUC_{0-t} = área sob a concentração de plasma versus curva de tempo a partir do tempo 0 até a última concentração quantificável; CI = intervalo de confiança.

[00543] Conclusões: As farmacocinéticas do Composto A são comparáveis após a administração de única dose de 20 mg de formulações de tablete de Composto A e API em cápsula em indivíduos machos adultos saudáveis.

6.5.2 UM ESTUDO DE FASE 1, ABERTO PARA AVALIAR O METABOLISMO E EXCREÇÃO DO COMPOSTO A E O EFEITO DO ALIMENTO SOBRE A FARMACOCINÉTICA DO COMPOSTO A EM INDIVÍDUOS ADULTOS MACHOS SAUDÁVEIS.

[00544] Os objetivos principais desse estudo são: caracterizar a biotransformação e excreção do Composto A seguindo uma única dose oral de cápsula de 20 mg do Composto A contendo um microtracer de solução de [^{14}C]-

Composto A em indivíduos machos saudáveis (Parte 1) e avaliar o efeito de uma refeição rica em gordura sobre a farmacocinética (PK) do Composto A seguindo uma seguindo uma única dose oral de tablete de 20-mg do Composto A (Parte 2).

[00545] Os objetivos secundários desse estudo são avaliar a tolerabilidade do Composto A após uma única dose oral de cápsula de 20-mg do Composto A contendo um microtracer da solução de [^{14}C]-Composto A em indivíduos machos adultos saudáveis (Parte 1), para avaliar o efeito de uma refeição rica em gordura sobre a PK do metabólito de O-desmetila do Composto A seguindo uma única dose oral de tablete de 20-mg do Composto A (Parte 2) e avaliar a tolerabilidade do Composto A após uma única dose oral de tablete de 20-mg do Composto A em indivíduos machos adultos saudáveis (Parte 2).

[00546] Os critérios de avaliação primários da Parte 1 são: radioatividade de [^{14}C] total em sangue integral, plasma, urina e fezes; excreção cumulativa de radioatividade de [^{14}C] total (como fração de dose radioativa) em urina e fezes; radioatividade de [^{14}C] total em razões entre sangue integral e plasma; concentração do Composto A e do metabólito de O-desmetila do Composto A em amostras de plasma, urina, e fezes coletadas até 14 vezes a partir do dia anterior para dosagem 8 dias após a dosagem; e caracterização e perfil de metabólito em amostras de plasma, urina, e fecais. Os parâmetros PK de Plasma para radioatividade total, Composto A e o metabólito de O-desmetila do Composto A (por exemplo, C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{∞},

$t_{1/2}$) serão determinados desde que dados suficientes sejam disponíveis.

[00547] Os critérios de avaliação primários da Parte 2 são: parâmetros PK de Plasma (por exemplo, C_{max}, T_{max}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$) para o Composto A e o metabólito de O-desmetila do Composto A sob condições alimentadas e de jejum.

[00548] Os critérios de avaliação secundários compartilhados da Parte 1 e Parte 2 são: relatório de evento adverso (AE) (inclui relatório AE [SAE] sério); Exames físicos completos; testes de segurança no laboratório clínico; medições de sinais vitais; eletrocardiogramas de 12 derivações (ECGs); e medicações concomitantes.

[00549] Os critérios de avaliação secundário da Parte 2 são: parâmetros PK de Plasma (por exemplo, C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{∞}, $t_{1/2}$) para o metabólito de O-desmetila do Composto A sob condições alimentadas e de jejum.

[00550] Esse será um estudo de 2 tratamentos de único centro, 2 partes, aberto, randomizado (apenas a Parte 1), em machos adultos saudáveis (n = 18). Dentro de não mais que 28 dias (Dia - 28) antes do início da Parte 1 ou Parte 2, os indivíduos serão submetidos a procedimentos de triagem de rotina que incluem exame físico, eletrocardiogramas de 12 derivações (ECGs), sinais vitais, testes de segurança no laboratório clínico (plasma ou química do soro, hematologia e urinálise), exame de sorologia, níveis de glicemia de jejum (incluindo HbA1C) e testes de drogas e álcool.

[00551] No Dia 1 da Parte 1, os indivíduos que continuam sendo qualificados para participação no estudo

serão incluídos após uma noite de jejum de pelo menos 8 horas. Para a Parte 2 e no Dia 1 do Período 1, os indivíduos que continuam sendo qualificados para participação no estudo serão aleatoriamente atribuídos a 1 das 2 sequências de tratamento (Coorte 2 ou Coorte 3) e incluídos na Parte 2 após uma noite de jejum de pelo menos 8 horas. (Os indivíduos serão incluídos na Parte 1) e Parte 2) para receber o Tratamento A ou B em um dos 3 coortes a seguir:

Parte de Estudo	Coorte	Período 1	Período 2
Parte 1	Coorte 1 (n = 6)	Tratamento A (em jejum)	NA
Parte 2	Coorte 2 (n = 6)	Tratamento B (em jejum)	Tratamento B (alimentado)
	Coorte 3 (n = 6)	Tratamento B (alimentado)	Tratamento B (em jejum)

Tratamento A: Uma cápsula de única dose oral de 20-mg do Composto A contendo um microtracer de solução de [^{14}C]-Composto A sob condições de jejum.

Tratamento B: Um tablete de única dose oral de 20-mg do Composto A sob condições de jejum ou alimentadas.

[00552] Projeto de Parte 1: Após a triagem, os indivíduos (n =6) elegíveis para participação no estudo irão retornar ao centro de estudos no Dia -1 para avaliações de linha de base. Os indivíduos que continuam sendo qualificados para participação no estudo serão incluídos no estudo na manhã do Dia 1. Os indivíduos irão receber o Tratamento A após jejum durante a noite por pelo menos 8 horas e irão continuar em jejum (não consumir nenhum

alimento) até 4 horas após a dosagem na manhã do Dia 1. Água será permitida durante o período de jejum. Os indivíduos serão domiciliados no centro de estudos a partir do dia -1 até a manhã do Dia 8. Os indivíduos serão liberados do centro de estudos na manhã do Dia 8 mediante a revisão e conclusão de segurança satisfatória de procedimentos relacionados ao estudo.

[00553] As amostras de sangue em série (10 mL) serão coletadas na pré-dose (0 hora) e em 0,5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, e 168 horas pós-dose. A radioatividade de [^{14}C] total será determinada no sangue, plasma, urina e fezes. As razões entre sangue e plasma serão calculadas para determinar o particionamento para radioatividade de [14C] total. As amostras de urina serão coletadas na pré-dose (dentro de 2 horas antes da administração de dose) e nos seguintes intervalos de coleta pós-dose: 0 a 6, 6 a 12, 12 a 24, 24 a 48, 48 a 72, 72 a 96, 96 a 120, 120 a 144, 144 a 168 horas. O volume de urina total coletado em cada intervalo será registrado para determinação da fração de dose excretada na urina. Todas as amostras fecais serão coletadas diariamente a partir do dia -1 até o Dia 8 e o peso das coletas fecais será diariamente acumulado e registrado.

[00554] Projeto de Parte 2: A Parte 2 será um estudo cruzado de 2 períodos; no Período 1, os indivíduos (n = 12) serão randomizados para receber uma dose oral de tablete de 20 mg do Composto A (Tratamento B) sob condições alimentadas (n = 6) ou em jejum (n = 6). No Período 2, os

indivíduos irão receber o Tratamento B sob condições inversas com base na atribuição de tratamento no Período 1. Após a triagem, os indivíduos (n = 12) elegíveis para participação no estudo irão retornar ao centro de estudos no Dia -1 para avaliações de linha de base. Os indivíduos que continuam sendo qualificados para participação no estudo serão randomizados e incluídos no estudo na manhã do Dia 1. Os indivíduos (n = 6) serão incluídos e randomizados para receber o Tratamento B sob condições alimentadas ou em jejum na manhã do Dia 1 após jejuar por pelo menos 8 horas. Os indivíduos alimentados serão servidos com um café da manhã rico em gordura padrão, ou seu equivalente, que deve ser consumida dentro de 30 minutos após servir. A dosagem deve ocorrer 30 minutos (±5 minutos) após servir um café da manha a um indivíduo. Todos os indivíduos (alimentados e em jejum) irão jejuar (não consumir nenhum alimento) até 4 horas pós-dose. Água será permitida durante o período de jejum. Os indivíduos serão domiciliados no centro de estudos a partir do dia -1 até a manhã do Dia 5 de cada período. Os indivíduos serão liberados do centro de estudos na manhã do Dia 5 mediante a revisão e conclusão de segurança satisfatória de procedimentos relacionados ao estudo. Os dados de segurança e tolerabilidade serão monitorados e coletados seguindo cada período de dosagem. Os períodos 1 e 2 serão separados por um período de eliminação de pelo menos 7 dias (não mais que 10 dias) a partir da dose anterior até a próxima dose. Em determinados casos, uma eliminação mais longa pode ser aceitável se previamente aceita.

[00555] As amostras de sangue em série (10 mL) serão coletadas na pré-dose (0 hora) e em 0,5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48, 72 e 96 horas pós-dose para a determinação de concentrações de plasma do Composto A e do metabólito de O-desmetila do Composto A. A segurança será monitorada ao longo do estudo; as avaliações de segurança irão incluir relatório AE, exames físicos, medições de sinais vitais, ECG, e testes de segurança no laboratório clínico. As medicações concomitantes também serão avaliadas e registradas ao longo do estudo. Além disso, durante a estadia dos indivíduos na clínica (isto é, período de confinamento), ao níveis de glicemia plasmática em jejum serão monitorados como parte dos testes de segurança no laboratório clínico. Para as Partes 1 e 2, todos os indivíduos irão retornar à clínica dentro de 7 a 10 dias após a última dose para avaliações de segurança de acompanhamento. No caso em que um indivíduo descontinuou prematuramente o estudo, todo o esforço razoável deve ser efetuado (e documentado) para assegurar que todos os procedimentos e avaliações programados para a consulta de acompanhamento sejam realizados no tempo de descontinuação ou uma consulta de acompanhamento deve ser programada dentro de 7 a 10 dias do dia de descontinuação.

[00556] Dosagem de Parte 1: Os indivíduos irão jejuar durante a noite por pelo menos 8 horas antes da administração do Composto A. Na manhã do Dia 1, cada indivíduo será dosado sob condições de jejum com uma cápsula de única dose oral de 20-mg do Composto A contendo um

microtracer de [^{14}C]-Composto A em uma solução de etanol/polietileno glicol. A atividade específica exata, pureza química e pureza radioquímica serão determinadas antes da dosagem. Após a dosagem, os indivíduos continuarão a jejuar até 4 horas após a dosagem; posteriormente, eles serão servidos com refeições e lanches padrões. O tempo de dosagem será registrado nos documentos de origem e CRF. A instrução e o cálculo de dosagem para a dose administrada real para cada indivíduo serão proporcionados no ou antes do início do estudo. A dose real do microtracer de [^{14}C]-Composto A administrada para cada indivíduo será calculada com base na concentração de radioatividade medida (dpm/g) da solução na cápsula.

[00557] Dosagem de Parte 2: Na Parte 2, os indivíduos irão jejuar durante a noite por pelo menos 8 horas antes da administração do Composto A. Na manhã do Dia 1, cada indivíduo irá receber um tablete de 20-mg do Composto A oralmente. Os indivíduos randomizados para receber o Composto A sob condições alimentadas serão servidos com uma refeição rica em gordura padrão (café da manhã).

[00558] A refeição rica em gordura padrão ou seu equivalente deve ser consumida dentro de 30 minutos após servir. A dosagem deve ocorrer 30 minutos (±5 minutos) após servir a refeição. O tablete será administrado com aproximadamente 240 mL de água não carbonatada a temperatura ambiente. Após a dosagem, os indivíduos continuarão a jejuar até 4 horas após a dosagem.

[00559] Os indivíduos incluídos no estudo irão gastar um total de aproximadamente 8 semanas no estudo.

[00560] Os indivíduos devem satisfazer todos os seguintes critérios de inclusão para serem elegíveis para a inclusão no estudo: 1. Devem entender e assinar voluntariamente uma ICD escrita antes de quaisquer procedimentos relacionados ao estudo serem realizados e serem capazes de aderir às restrições e horários de exame; 2. Devem ser capazes de se comunicar com o investigador e corpo clínico e entender e concordar com os requisitos do estudo; 3. Deve ser um homem de 18 a 55 anos de idade (inclusive) no momento da inscrição, com um BMI (peso (kg)/(altura (m^2)) entre 18 e 33 kg/m^2 (inclusive) e peso entre 60 e 100 kg (132 a 220 lbs; inclusive); 4. Deve ser saudável (na Triagem e Dia -1) conforme determinado pelo investigador com base nos resultados de histórico médico, exame físico, teste de segurança no laboratório clínico, sinais vitais, e ECG de 12 derivações (Sinais vitais (pressão arterial sistólica e diastólica, taxa de pulso, e temperatura corporal oral) serão avaliados na posição supina após o indivíduo ter repousado por pelo menos 5 minutos, o indivíduo deve estar afebril (febril é definido como ≥ 38,5°C ou 101,3 Fahrenheit), pressão arterial sistólica na faixa de 90 a 140 mmHg, pressão arterial diastólica na faixa de 60 a 90 mmHg, e taxa de pulso na faixa de 45 a 100 bpm, O valor de glicemia plasmática em jejum de triagem dentro dos limites normais da instituição e HbA1C < 6%); 5. Os indivíduos (com ou sem vasectomia) devem concordar em usar

contracepção de barreira (isto é, preservativo de látex ou qualquer preservativo de não látex não feito de membrana natural (animal) (por exemplo, poliuretano)) e um outro método (por exemplo, espermicida) quando se envolver em atividade sexual com mulher em idade fértil durante a condução do estudo, e por 90 dias após a última dose de medicação de estudo; e 6. Deve concordar em abster-se de doação de sangue ou plasma (com exceção para este estudo) enquanto participa desse estudo e por pelo menos 28 dias após a última dose de fármaco de estudo.

[00561] A presença de qualquer um dos seguintes excluirá um indivíduo da inclusão no estudo: 1. Histórico recente (isto é, dentro de 3 anos) de quaisquer distúrbios neurológicos, gastrointestinais, hepáticos, renais, respiratórios, cardiovasculares, metabólicos, endócrinos, hematológicos, dermatológicos, psicológicos clinicamente significativos, ou outros distúrbios importantes; 2. Qualquer condição, incluindo a presença de anormalidades laboratoriais, que coloca o indivíduo em risco inaceitável se ele fosse participar do estudo, ou confundir a capacidade de interpretar os dados do estudo; 3. Uso de qualquer medicação sistêmica ou tópica prescrita dentro de 30 dias da primeira dose; 4. Use de qualquer medicação sistêmica ou tópica não prescrita (incluindo ervas medicinais) dentro de 7 dias da primeira administração de dose (com exceção de suplementos vitamínicos/minerais); 5. O indivíduo usou quaisquer inibidores ou indutores enzimáticos metabólicos (isto é, indutores e inibidores de CYP3A ou St. John's Wort)

dentro de 30 dias da primeira administração de dose; 6. Presença de quaisquer condições cirúrgicas ou médicas que possivelmente afetem a absorção, distribuição, metabolismo, e excreção de fármacos, ou planos de ter procedimentos eletivos ou médicos durante a condução do ensaio; 7. Exposição a um fármaco experimental (nova entidade química) dentro de 90 dias antes da primeira administração de dose; 8. Doação de sangue ou plasma dentro de 60 dias antes da primeira administração de dose; 9. Histórico de múltiplas alergias a fármaco (isto é, 2 ou mais); 10. Qualquer doença alérgica clínica significativa (excluindo febre do feno não-ativa), excluindo alergias sazonais não ativas e asma infantil livre por pelo menos 3 anos; 11. Histórico de abuso de drogas dentro de 2 anos antes da primeira dosagem, ou teste de triagem de drogas na urina positivos devido a drogas ilícitas; 12. Histórico de abuso de álcool dentro de 2 anos antes da dosagem, ou teste de álcool positivo; 13. Fumar mais de 10 cigarros, ou consumir o equivalente em tabaco, por dia; 14. Conhecido por ter, ou testes positivos para, hepatite B ou hepatite C ativa ou crônica, ou anticorpos HIV; 15. Recebeu vacinação (excluindo vacinação contra a gripe sazonal) dentro de 90 dias da administração de fármaco de estudo; ou 16. Para Parte 1 apenas: Antes da exposição aos fármacos experimentais radioativos dentro de 6 meses antes da entrada, e antes da exposição relacionada ao trabalho, radiação diagnóstica ou terapêutica dentro de 12 meses antes da entrada.

[00562] Os critérios de inclusão/exclusão serão avaliados na triagem. A elegibilidade do indivíduo será confirmada novamente no dia de admissão (Dia -1) do primeiro período e/ou antes da randomização no Dia 1 através de exame físico, teste de drogas, testes de segurança no laboratório clínico, sinais vitais e ECGs.

[00563] Resultados Preliminares: 11/12 indivíduos incluídos concluíram a Parte 2. Os resultados são estabelecidos na Tabela 33, abaixo.

Tabela 33. Média Geométrica (CV%) Parâmetros farmacocinéticos Após Única Dose Oral de 20-mg

Parâmetro	**Em jejum (n = 11)**		**Alimentado (n = 11)**	
	Composto A	**Metabólito de O-desmetila**	**Composto A**	**Metabólito de O-desmetila**
T_{max}* (h)	1,00 (1-2)	3,00 (1-3)	3,00 (1-3)	6,00 (3-12)
C_{max} (ng/mL)	182 (24)	425 (23)	156 (27)	364 (28)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	1005 (38)	9834 (38)	1195 (38)	10131 (35)
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	955 (35)	6401 (30)	1131 (34)	6271 (29)
Vz/F (L)	151 (28)	34,7 (28)	125 (20)	42,6 (30)
CL/F (L/h)	19,9 (38)	2,0 (38)	16,7 (38)	2,0 (36)
$t_{1/2}$ (h)	5,3 (33)	14,8 (25)	5,2 (27)	14,9 (29)

*T_{max} apresentada como mediana (faixa).

[00564] Conclusões: Após a administração do Composto A com uma refeição rica em gordura a machos adultos saudáveis, existe uma redução aproximada de 17% no Composto A C_{max} e um aumento aproximado de 20% na exposição total (AUC_{inf}). Existe também um atraso de 2 horas no T_{max}. Após a

administração do Composto A com uma refeição rica em gordura a machos adultos saudáveis, existe uma redução aproximada de 17% no metabólito de O-desmetila C_{max} e um aumento aproximado de 3% na exposição total (AUC_{inf}). Existe também um atraso de 3 horas no T_{max}.

[00565] As modalidades descritas no presente documento não são limitadas no escopo pelas modalidades específicas descritas nos exemplos que são pretendidos como ilustrações de alguns aspectos das modalidades descritas e quaisquer modalidades que são funcionalmente equivalentes são abrangidas pela presente descrição. De fato, diversas modificações das modalidades descritas no presente documento além daquelas mostradas e descritas no presente documento irão se tornar aparentes para aqueles versados na técnica e são destinadas a se encontrar dentro do escopo das reivindicações em anexo.

[00566] Inúmeras referências foram citadas, as descrições dessas são incorporadas no presente documento a título de referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou metabólito de O-desmetil, de 0,1-5% em peso de ácido esteárico e de 40-60% em peso de lactose monoidratada, celulose microcristalina, opcionalmente em que a celulose microcristalina é AVICEL PH 102®, que opcionalmente compreende de 20-40% em peso de AVICEL PH 102®, ou de 31% em peso de AVICEL PH 102®, croscarmelose sódica ou AC-DI-SOL ®, em que a composição farmacêutica é formulada como um comprimido.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende 0,4% em peso de ácido esteárico.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende 49,2% em peso de lactose monoidratada.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica compreende de 1-5% em peso de AC-DI-SOL®.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica compreende a Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxicicloexil)-3,4-diidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, e estearato de magnésio, opcionalmente em que a composição farmacêutica

compreende de 0,5-3% em peso de estearato de magnésio, ou em que a composição farmacêutica compreende 1% em peso de estearato de magnésio, a forma A compreende picos de difração de raios X de pó em um ângulo dois teta de 8,0, 9,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5 ou 26,5 ± 0,2 graus dois teta, e a forma A possui um endoterma com uma temperatura de pico de 201 °C em um termograma DSC.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o comprimido é película revestido, opcionalmente, em que o revestimento de película é de 4% em peso do comprimido.

7. Uso de composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por ser na preparação de um medicamento para tratar ou prevenir câncer, uma condição inflamatória, uma condição imunológica, uma doença neurodegenerativa, diabetes, obesidade, um distúrbio neurológico, uma doença relacionada à idade, uma condição cardiovascular, ou condições tratáveis ou evitáveis através da inibição de uma via de quinase, e que compreende administrar uma quantidade eficaz da composição farmacêutica a um indivíduo em necessidade dessa.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a via de quinase é a via de quinase TOR.

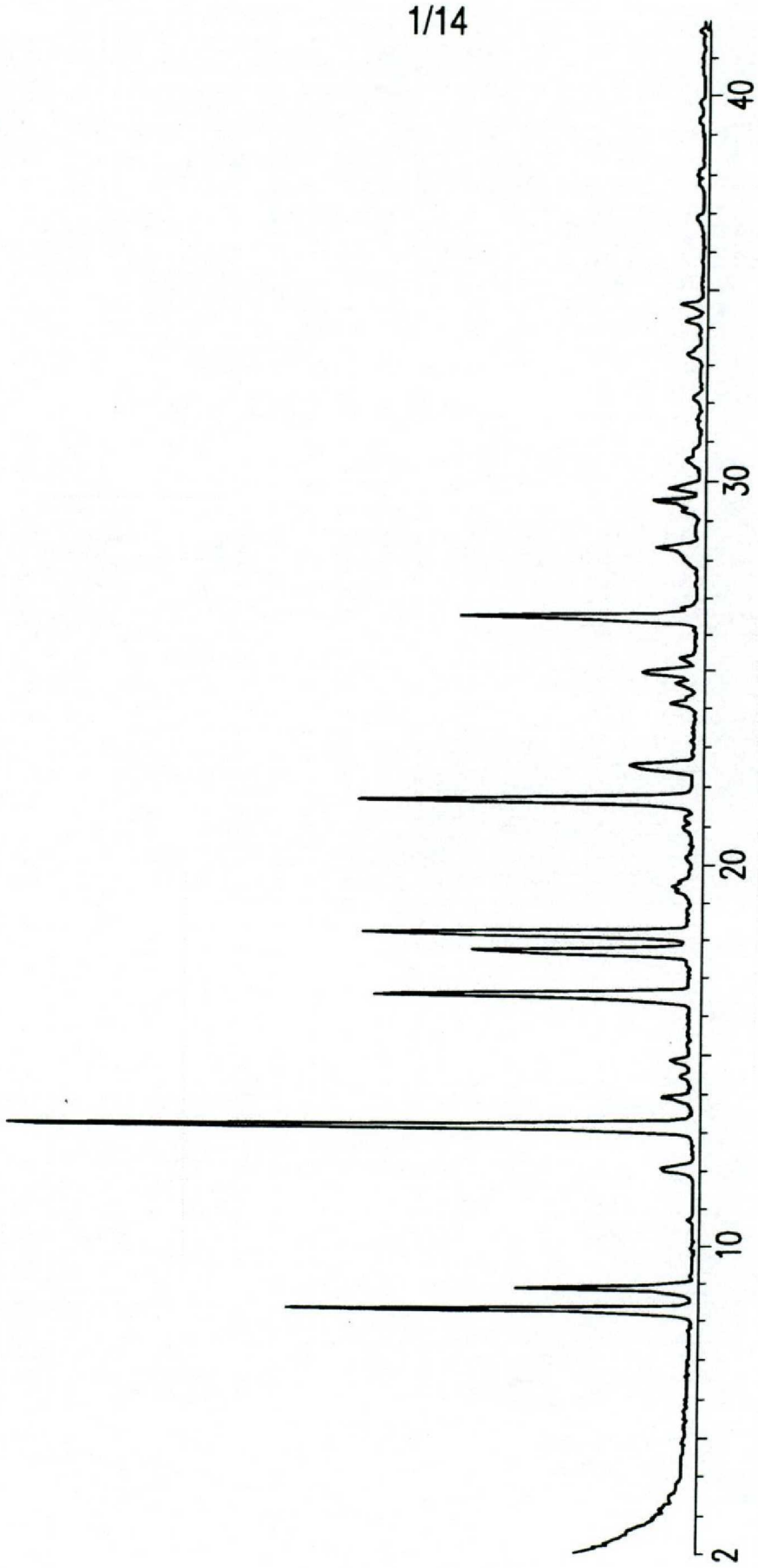


FIG. 1

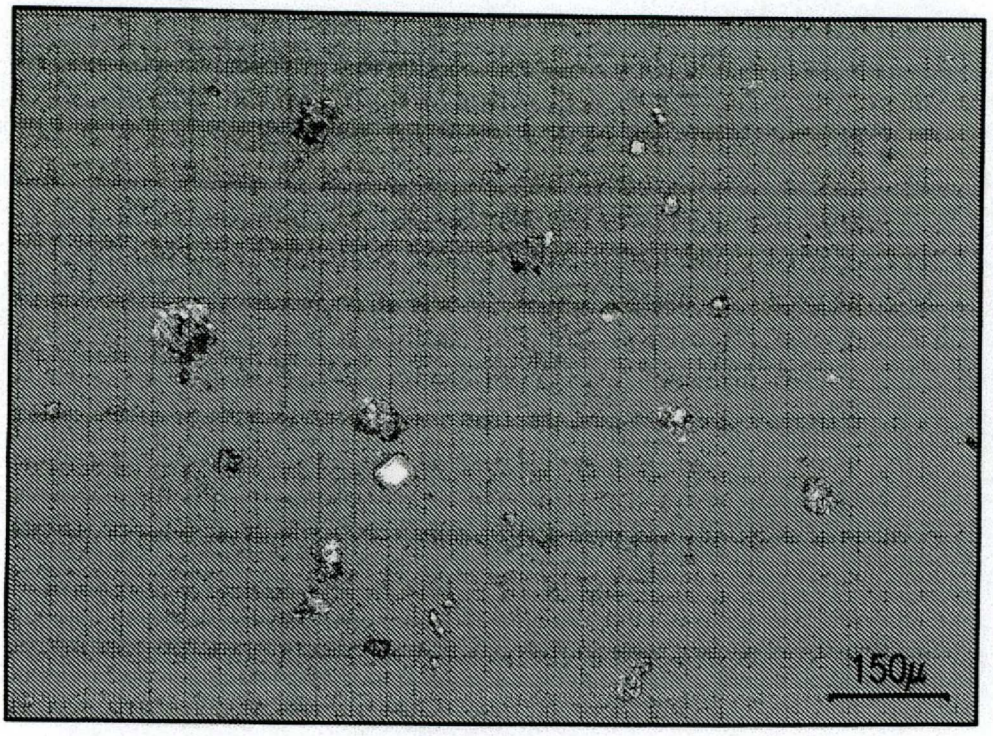


FIG. 2

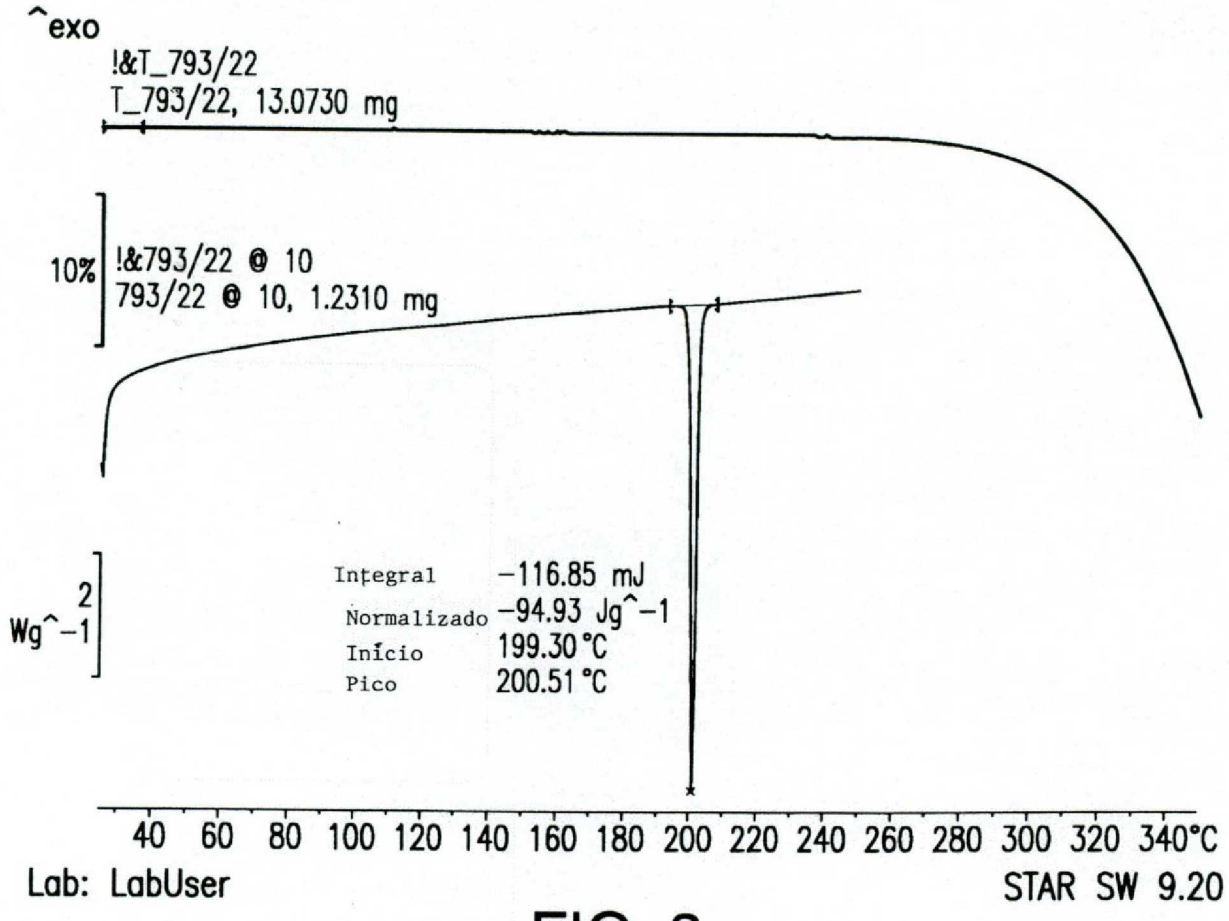
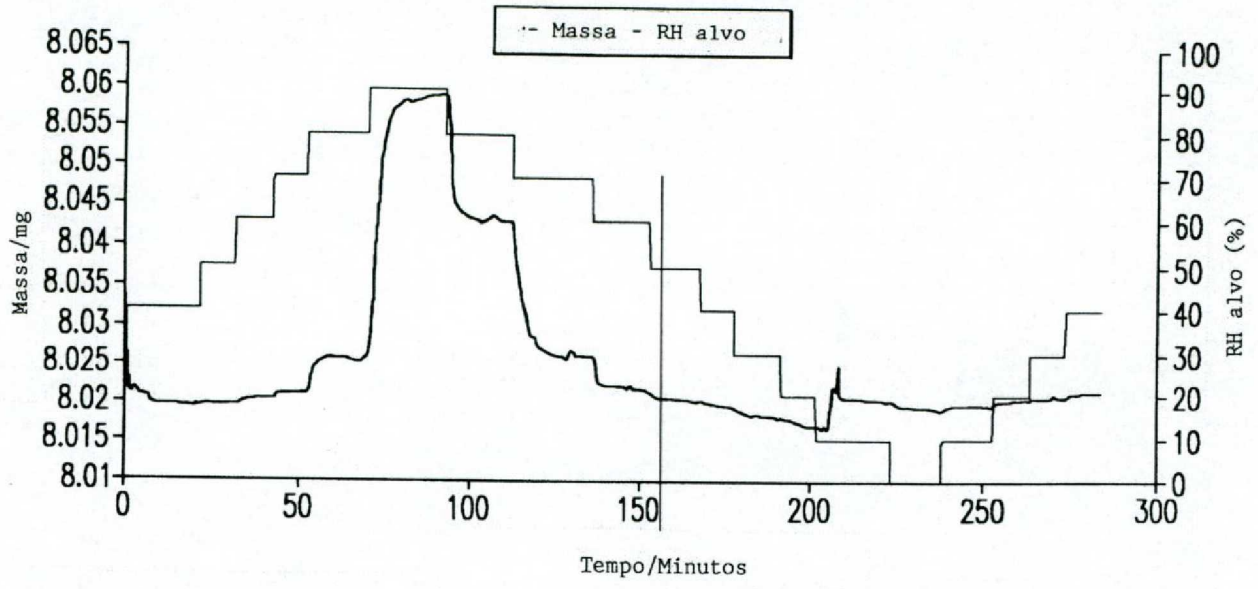

^exo
!&T_793/22
T_793/22, 13.0730 mg
10%
!&793/22 @ 10
793/22 @ 10, 1.2310 mg
2
Wg^-1
Integral -116.85 mJ
Normalizado -94.93 Jg^-1
Início 199.30 °C
Pico 200.51 °C
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340°C
Lab: LabUser
STAR SW 9.20

FIG. 3

Data: 17 Dec 2010
Hora: 12:00am
Arquivo: J03255-Fri 17 Dec 2010 13-06-47.xls
Amostra: J03255

Temperatura: 25.0°C
Meth: SingleCycle_LowMassa.Sao
MRef: 8.0191

DVS Gráfico de massa



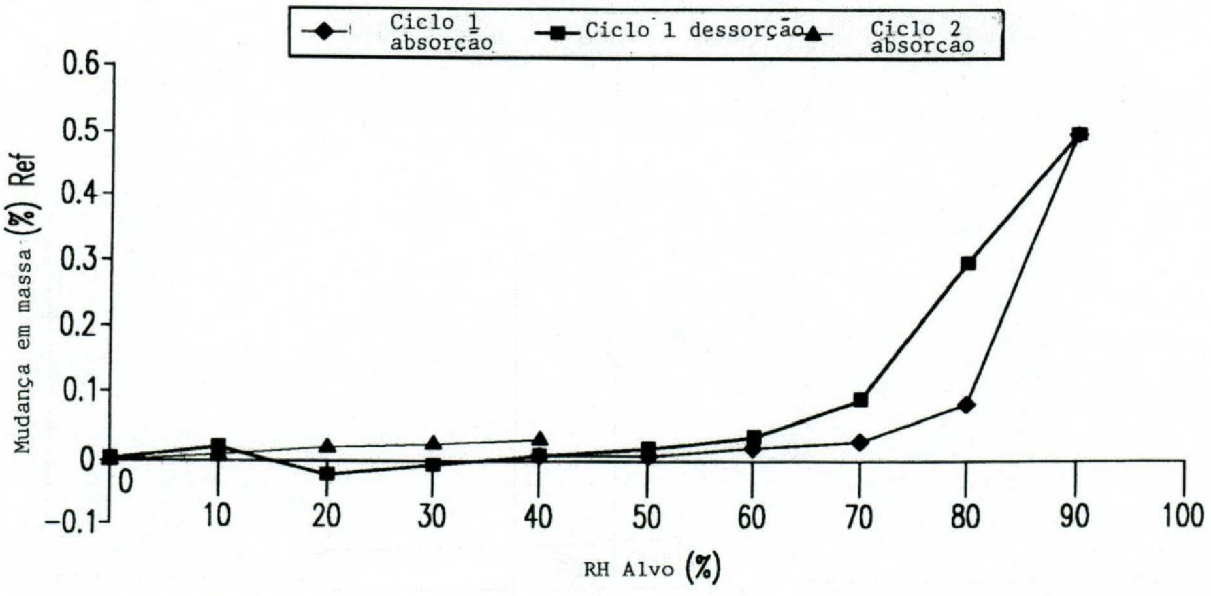
DVS-A Solução de absorção

© SurfaceMeasurementSistemas Ltd UK 1996-2007

Data: 17 Dec 2010
Hora: 12:00am
Arquivo: J03255-Fri 17 Dec 2010 13-06-47.xls
Amostra: J03255

Tempo: 25.0°C
Meth: SingleCycle_LowMassa.Sao
MRef: 8.0191

DVS Gráfico isotérmico



DVS - A solução de absorção

©SurfaceMeasurementSistemas Ltd UK 1996-2007

FIG. 4

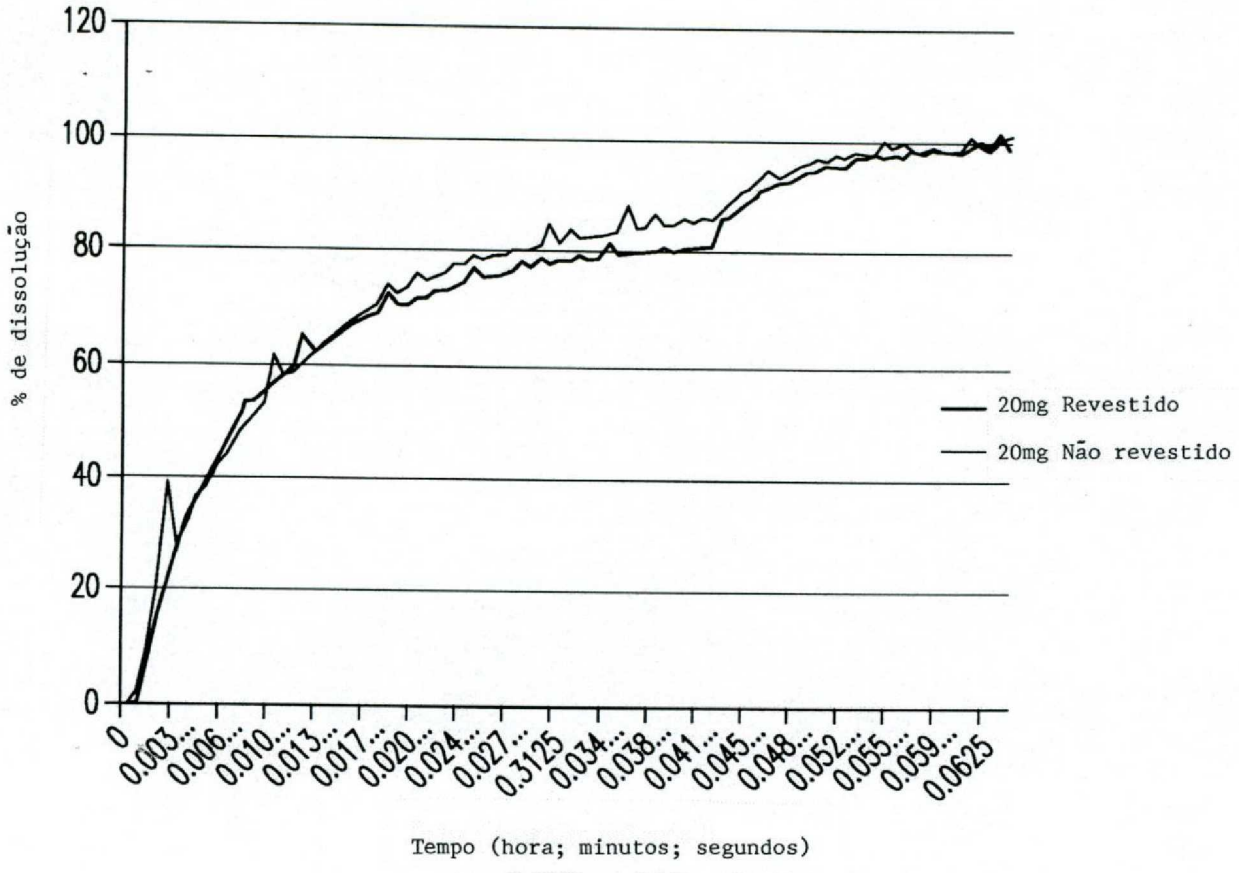

120
100
80
60
40
20
0
% de dissolução
0
0.003...
0.006...
0.010...
0.013...
0.017...
0.020...
0.024...
0.027...
0.3125
0.034...
0.038...
0.041...
0.045...
0.048...
0.052...
0.055...
0.059...
0.0625
20mg Revestido
20mg Não revestido
Tempo (hora; minutos; segundos)

FIG. 5

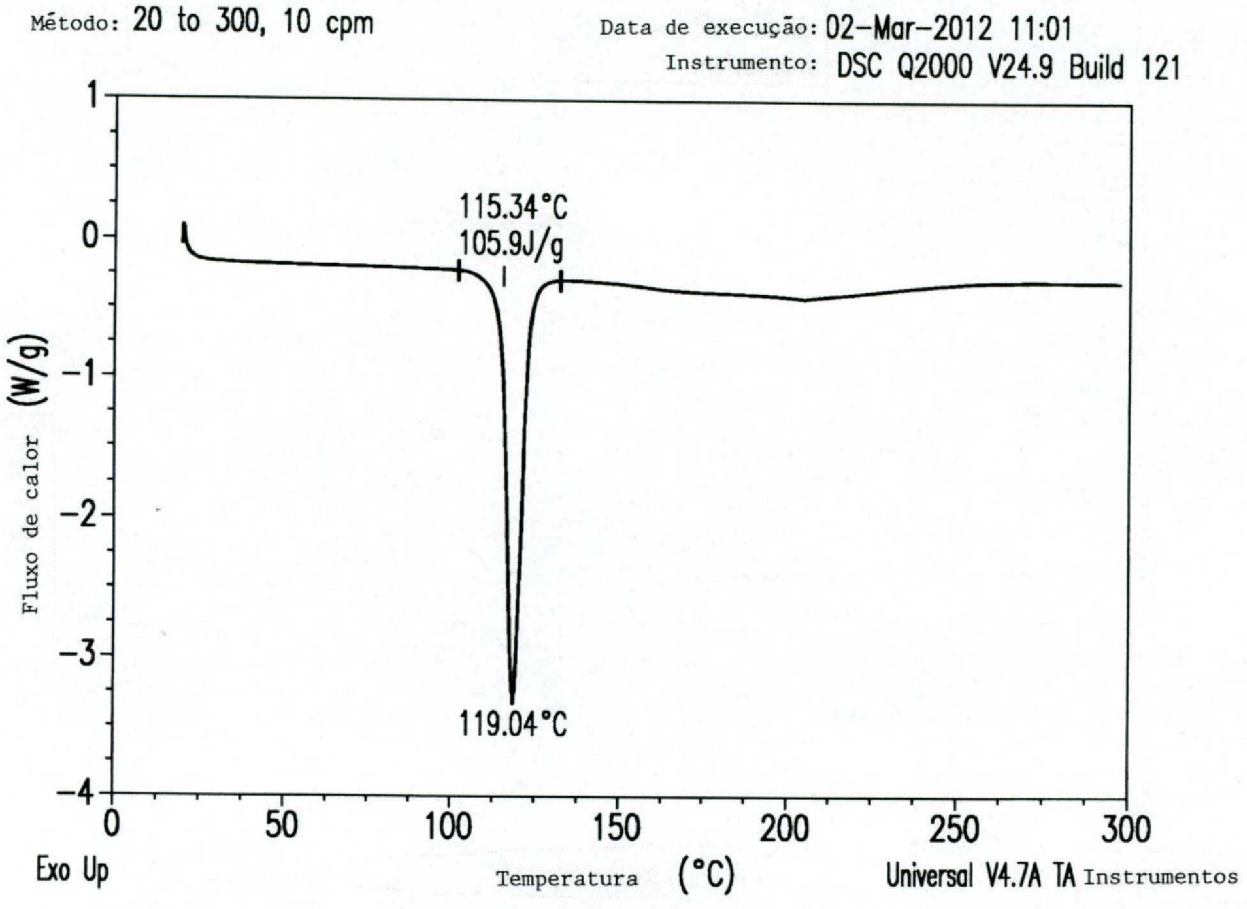

Método: 20 to 300, 10 cpm
Data de execução: 02-Mar-2012 11:01
Instrumento: DSC Q2000 V24.9 Build 121
115.34°C
105.9J/g
119.04°C
Fluxo de calor (W/g)
Exo Up
Temperatura (°C)
Universal V4.7A TA Instrumentos

FIG. 6

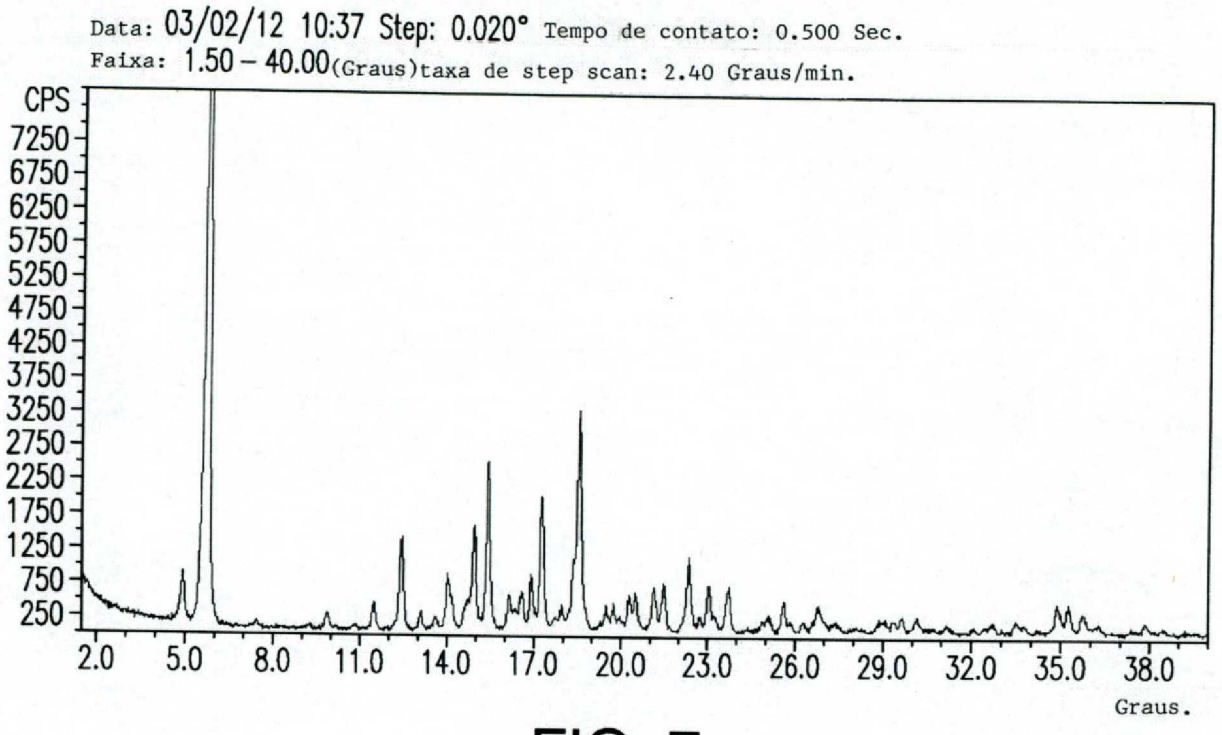

Data: 03/02/12 10:37 Step: 0.020° Tempo de contato: 0.500 Sec.
Faixa: 1.50 – 40.00(Graus)taxa de step scan: 2.40 Graus/min.
CPS
7250
6750
6250
5750
5250
4750
4250
3750
3250
2750
2250
1750
1250
750
250
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Graus.

FIG. 7

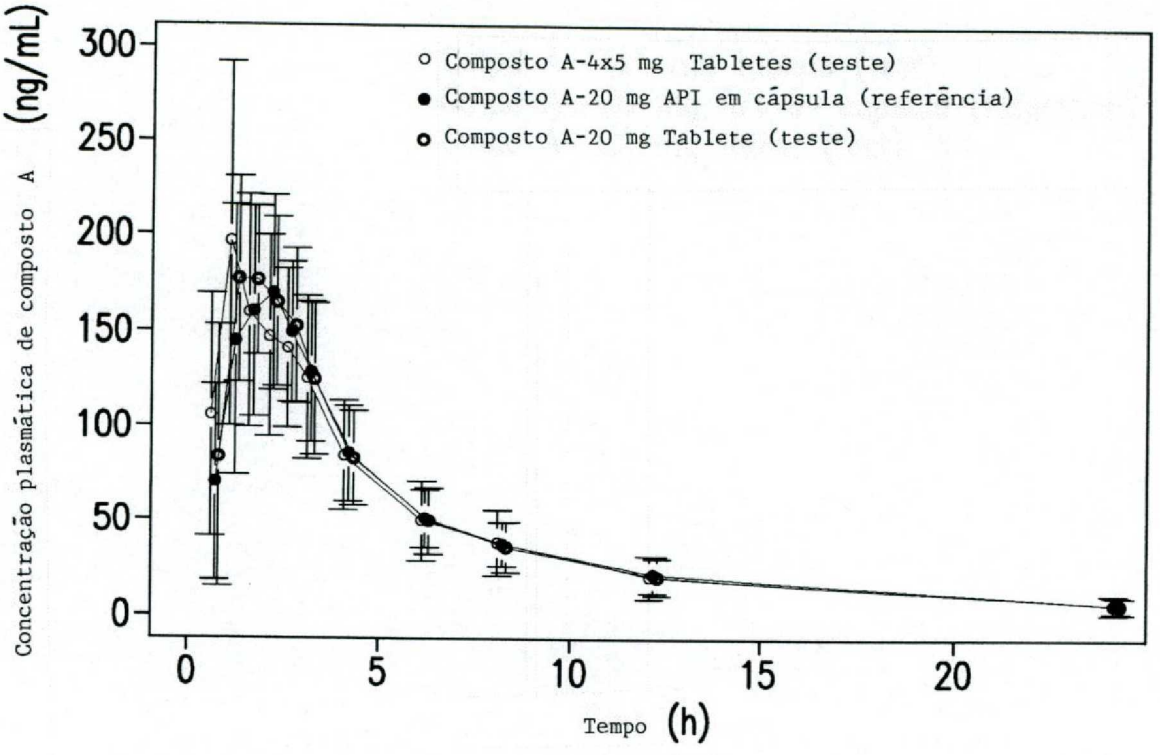

Concentração plasmática de composto A (ng/mL)
300
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
Tempo (h)
Composto A-4x5 mg Tabletes (teste)
Composto A-20 mg API em cápsula (referência)
Composto A-20 mg Tablete (teste)

FIG. 8

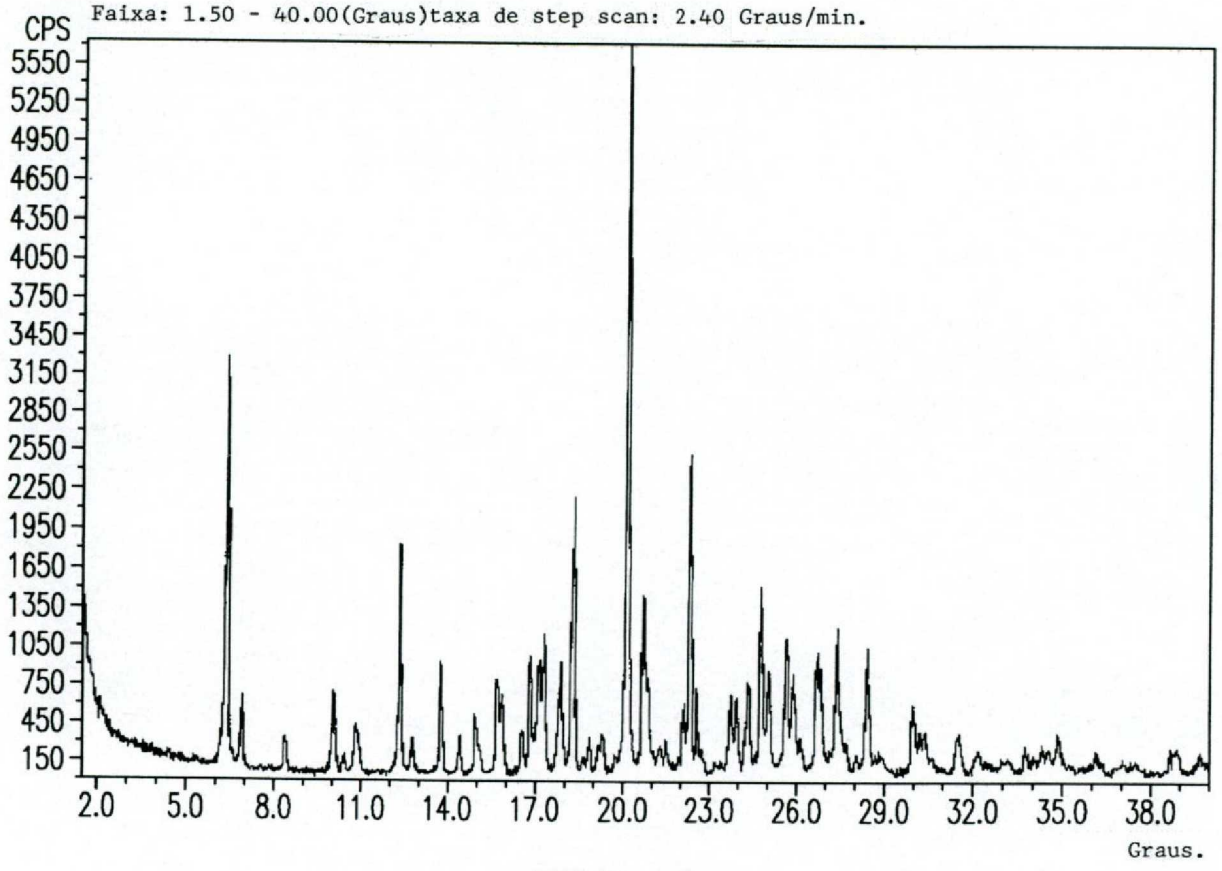

Faixa: 1.50 - 40.00(Graus)taxa de step scan: 2.40 Graus/min.
CPS
5550
5250
4950
4650
4350
4050
3750
3450
3150
2850
2550
2250
1950
1650
1350
1050
750
450
150
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Graus.

FIG. 9

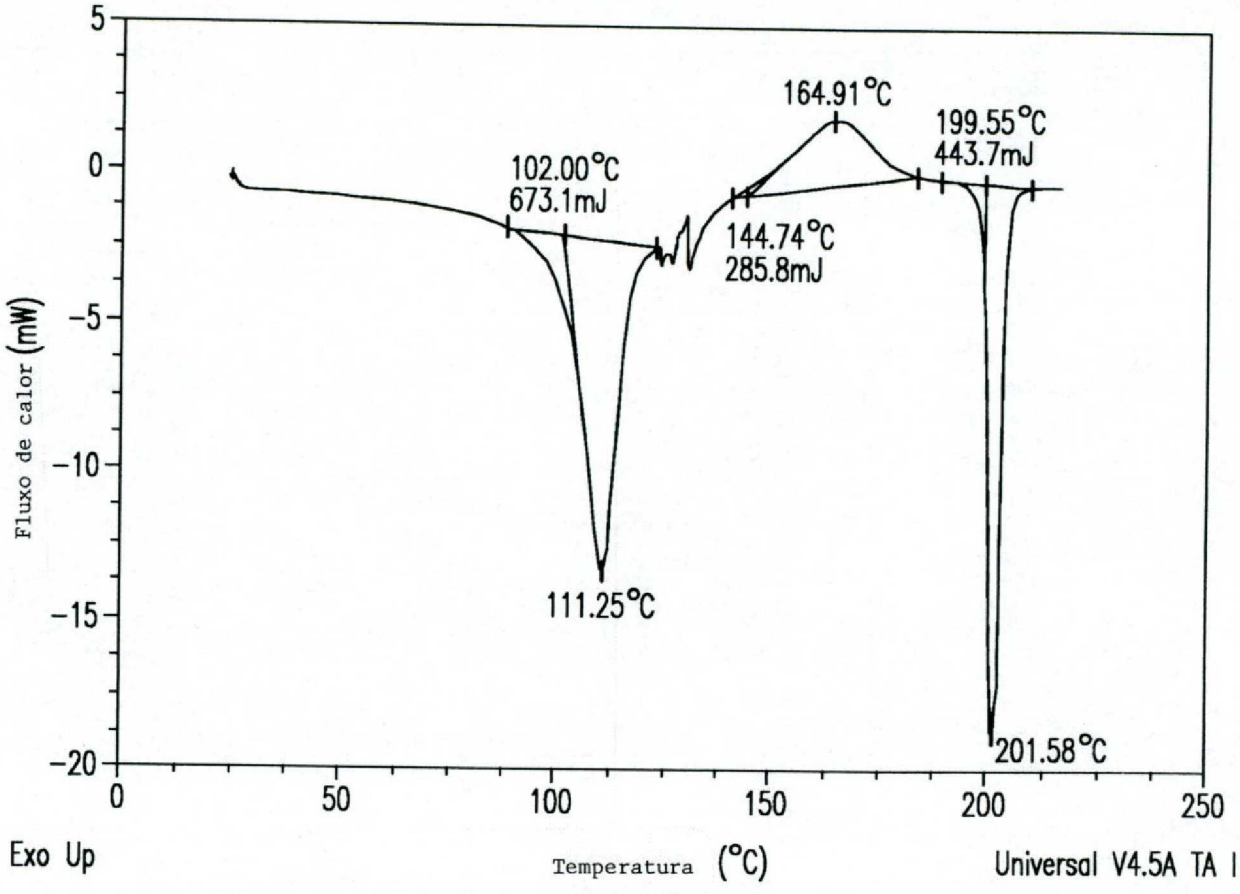

5
0
-5
-10
-15
-20
Fluxo de calor (mW)
0
50
100
150
200
250
Temperatura (°C)
Exo Up
Universal V4.5A TA I
102.00°C
673.1mJ
111.25°C
144.74°C
285.8mJ
164.91°C
199.55°C
443.7mJ
201.58°C

FIG. 10

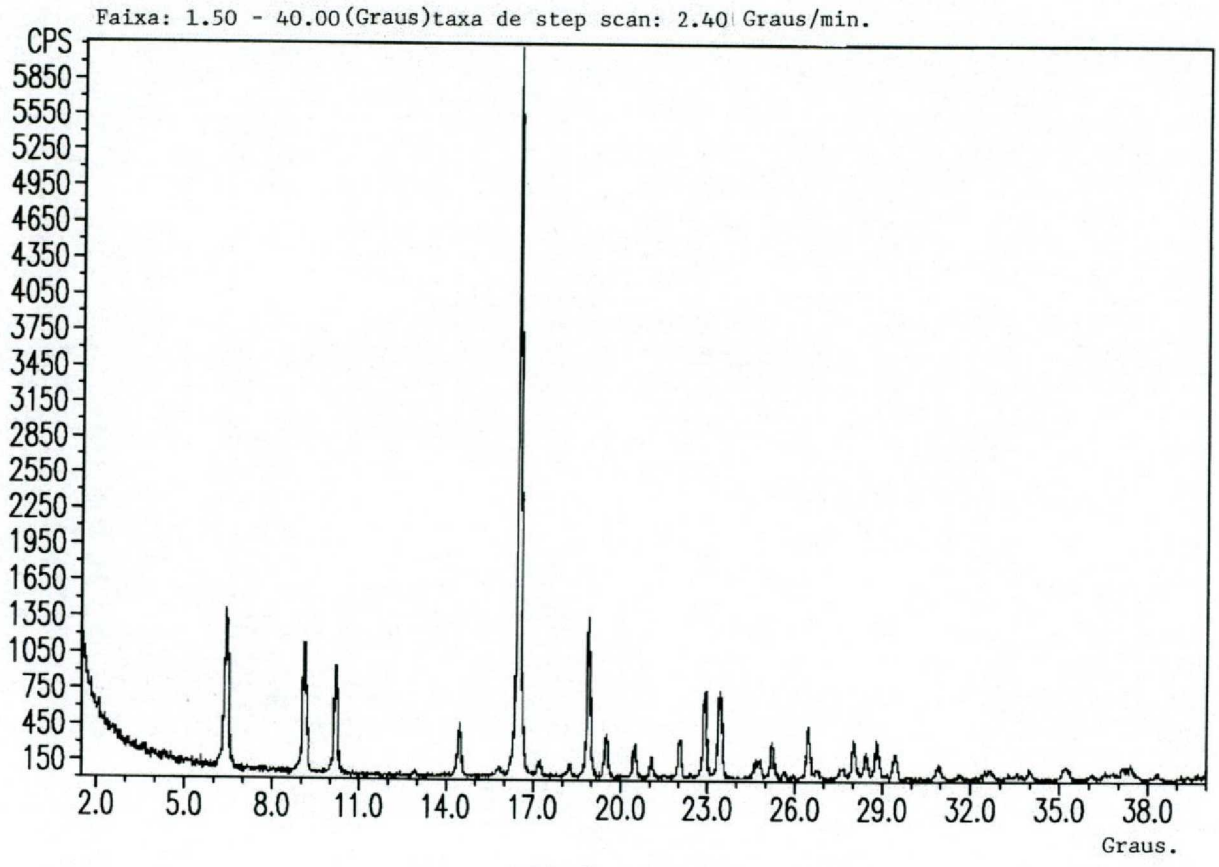

Faixa: 1.50 - 40.00(Graus)taxa de step scan: 2.40 Graus/min.
CPS
5850
5550
5250
4950
4650
4350
4050
3750
3450
3150
2850
2550
2250
1950
1650
1350
1050
750
450
150
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Graus.

FIG. 11

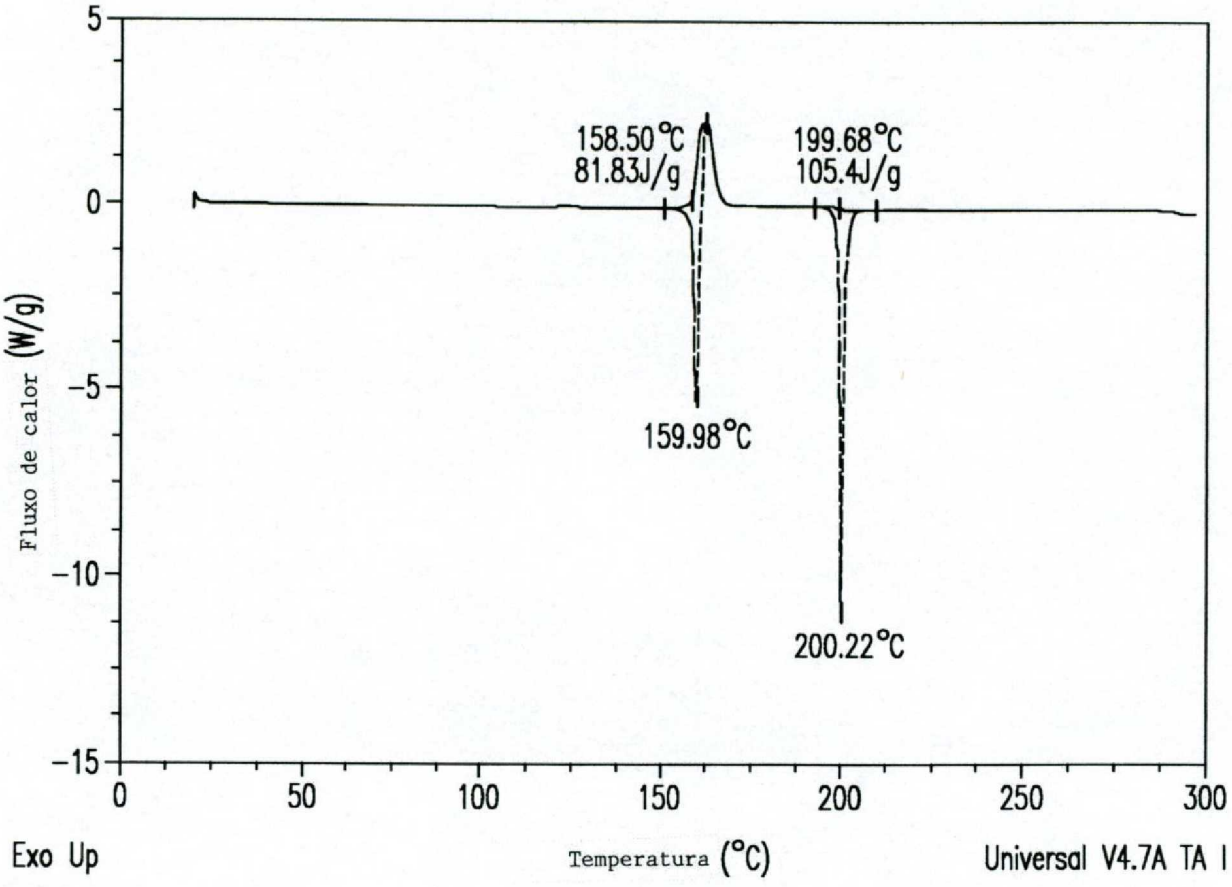

158.50°C
81.83J/g
199.68°C
105.4J/g
159.98°C
200.22°C
Fluxo de calor (W/g)
5
0
-5
-10
-15
0
50
100
150
200
250
300
Exo Up
Temperatura (°C)
Universal V4.7A TA I

FIG. 12

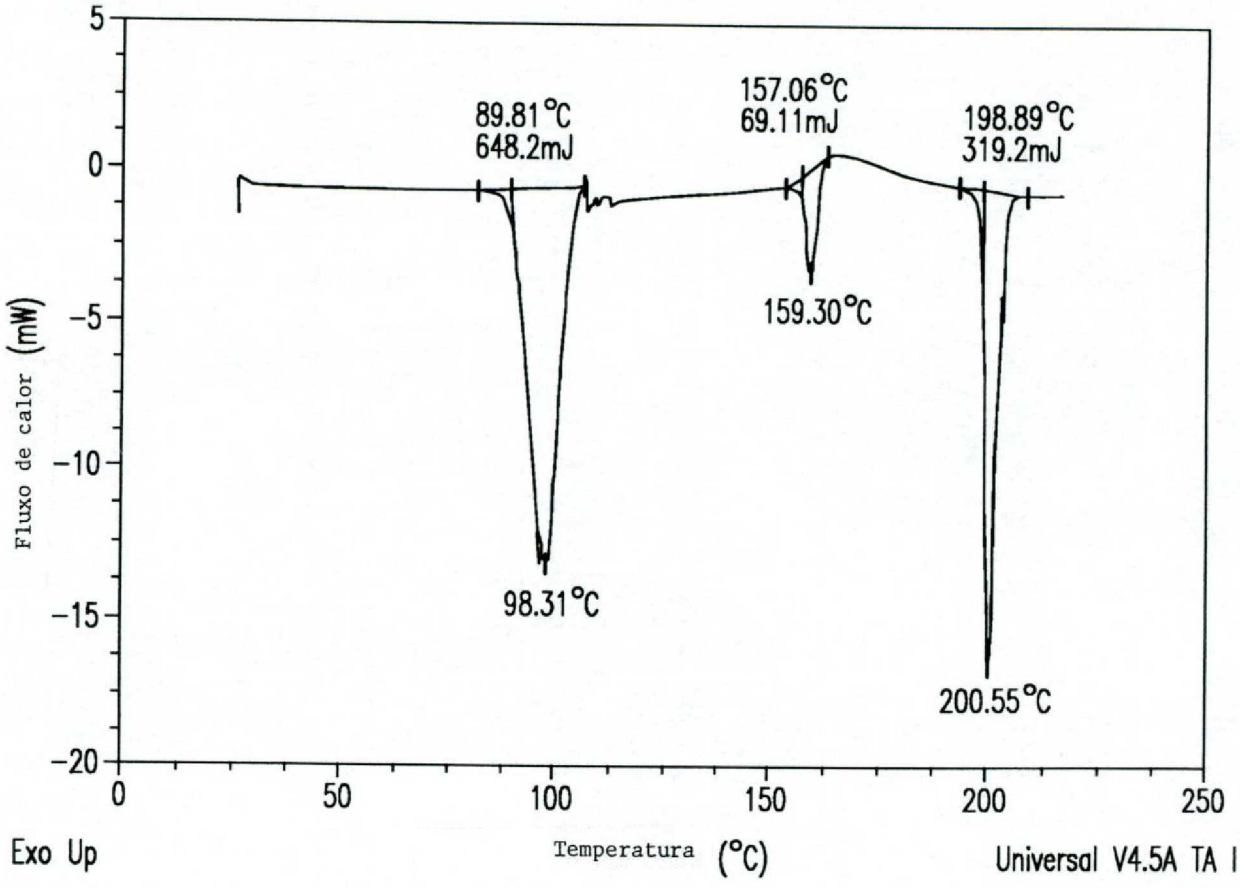

89.81°C
648.2mJ
157.06°C
69.11mJ
198.89°C
319.2mJ
159.30°C
98.31°C
200.55°C
Fluxo de calor (mW)
Exo Up
Temperatura (°C)
Universal V4.5A TA I

FIG. 13

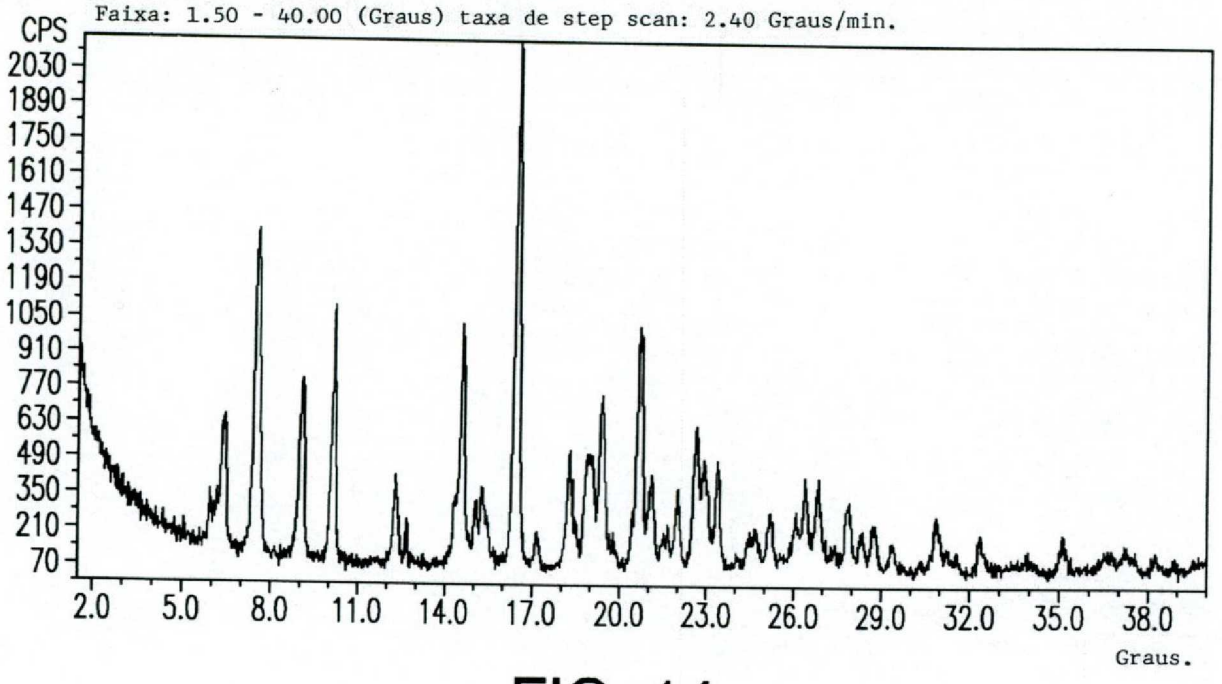

Faixa: 1.50 - 40.00 (Graus) taxa de step scan: 2.40 Graus/min.
CPS
2030
1890
1750
1610
1470
1330
1190
1050
910
770
630
490
350
210
70
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Graus.

FIG. 14