



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

**(11) BR 112014022789-6 B1**



**(22) Data do Depósito:** 13/03/2013

**(45) Data de Concessão:** 19/04/2022

---

**(54) Título:** FORMAS SÓLIDAS DE UM INIBIDOR DE QUINASE DE RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DO MESMO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/506; A61P 35/00; C07D 239/48; C07D 403/12.

**(30) Prioridade Unionista:** 15/03/2012 US 61/611,376.

**(73) Titular(es):** CELGENE CAR LLC.

**(72) Inventor(es):** MEI LAI.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2013030982 de 13/03/2013

**(87) Publicação PCT:** WO 2013/138495 de 19/09/2013

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 15/09/2014

**(57) Resumo:** FORMAS SÓLIDAS DE UM INIBIDOR DE QUINASE DE RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DO MESMO. A presente invenção refere-se a formas sólidas de um composto útil como inibidor mutante seletivo de quinase de receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). A invenção também se refere a composições farmacêuticamente aceitáveis que compreendem as formas sólidas da presente invenção, bem como refere-se ao uso das formas na preparação de composições para tratamento de vários distúrbios.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMAS SÓLIDAS DE UM INIBIDOR DE QUINASE DE RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DO MESMO"**.

**Referência Cruzada a Casos Relacionados**

[001] O presente pedido de patente reivindica prioridade para o pedido de patente provisório U.S.S. 61/611.376, depositado em 15 de março de 2012, cuja totalidade está aqui incorporada como referência.

**Campo da Invenção**

[002] A presente invenção fornece as formas sólidas de um composto útil como inibidores mutantes seletivos de quinase de receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). A invenção também fornece composições farmacêuticamente aceitáveis que compreendem as formas sólidas da presente invenção e métodos de utilização das composições no tratamento de vários distúrbios.

[003] As proteínas tirosina quinases são uma classe de enzimas que catalisam a transferência de um grupo fosfato de ATP ou de GTP para um resíduo de tirosina localizado em um substrato de proteína. As tirosina quinases receptoras agem para transmitir sinais provenientes do lado de fora de uma célula para o lado de dentro por ativação de efetores de mensagem secundários por meio de um evento de fosforilação. Uma variedade de processos celulares é promovida por estes sinais, inclusive proliferação, utilização de carboidrato, síntese de proteína, utilização de carboidrato para sobrevivência, síntese de proteína, angiogênese, crescimento da célula e sobrevivência da célula.

[004] Há um forte precedente par ao envolvimento do EGFR em câncer humano porque mais de 60% de todos os tumores sólidos superexpressam pelo menos uma destas proteínas ou seus ligantes. A superexpressão de EGFR é encontrada comumente nos tumores de mama, do pulmão, da cabeça e do pescoço, da bexiga.

[005] As mutações de ativação no domínio da tirosina quinase de

EGFR foram identificadas em pacientes com câncer pulmonar de células que não são pequenas (Lin, N. U.; Winer, E. P., *Breast Cancer Res* 6: 204-210, 2004). Os inibidores irreversíveis Tarceva (erlotinib) e Iressa (gefitinib) normalmente são terapia de primeira linha para pacientes com câncer pulmonar de células que não são pequenas com mutações de ativação. As mutações de ativação mais comuns são L858R e delE746-A750.

[006] Adicionalmente, na maioria dos pacientes que apresentaram recaída, foi detectada resistência ao fármaco adquirida, tal como por mutação de resíduo gatekeeper T790M, pelo menos na metade de tais pacientes clinicamente resistentes. Além disso, T790M também pode ser pré-existente; pode haver um papel oncogênico independente para a mutação T790M. Por exemplo, há pacientes com a mutação L858R/T790M que nunca receberam tratamento com gefitinib. Além disso, as mutações de EGFR T790M na linhagem germinativa estão ligadas a certos cânceres de pulmão familiares.

[007] Os fármacos habituais em desenvolvimento, que incluem inibidores covalentes de segunda geração, tais como BIBW2992, HKI-272 e PF-0299804, são eficazes contra a mutação de resistência a T790M, porém exibem toxicidades limitadoras da dose devidas à inibição concorrente de EGFR WT. Consequentemente, permanece uma necessidade de se descobrir inibidores de quinase de EGFR seletivos em relação ao mutante úteis como agentes terapêuticos.

### **Sumário da Invenção**

[008] Foi descoberto agora que as novas formas sólidas da presente invenção e as composições das mesmas são úteis como inibidores seletivos em relação ao mutante de uma ou mais quinases de EGFR e exibem características desejáveis para as mesmas. Em geral, estas formas sólidas e as composições farmacologicamente aceitáveis das mesmas, são úteis para tratar ou diminuir a gravidade de uma va-

riedade de doenças ou de distúrbios como descrito em detalhe aqui neste caso.

### **Breve Descrição dos Desenhos**

[009]        **A Figura 1** representa o padrão de difração de pó de raios X (XRPD) para a Forma A do Composto 1.

[0010]      **A Figura 2** representa o padrão de análise termogravimétrica/analizador térmico diferencial (TGA/DTA) para a Forma A do Composto 1.

[0011]      **A Figura 3** representa o padrão de padrão de varredura diferencial (DSC) para a Forma A do Composto 1.

[0012]      **A Figura 4** representa o espectro de infravermelho (IR) para a Forma A do Composto 1.

[0013]      **A Figura 5** representa o padrão dinâmico de sorção de vapor dinâmico (DVS) para a Forma A do Composto 1.

[0014]      **A Figura 6** representa o padrão de XRPD para a Forma B do Composto 1.

[0015]      **A Figura 7** representa o padrão de TGA/DTA para a Forma B do Composto 1.

[0016]      **A Figura 8** representa o padrão de DSC para a Forma B do Composto 1.

[0017]      **A Figura 9** representa o espectro de IR para a Forma B do Composto 1.

[0018]      **A Figura 10** representa o padrão de DVS para a Forma B do Composto 1.

[0019]      **A Figura 11** representa a variação no padrão de XRPD para a Forma B do Composto 1 quando aquecida até 120°C e 160°C, respectivamente, em comparação com as Formas A e B à temperatura ambiente.

[0020] **A Figura 12** representa o padrão XRPD para a Forma C do Composto 1.

[0021] **A Figura 13** representa o padrão de TGA/DTA para a Forma C do Composto 1.

[0022] **A Figura 14** representa o padrão de DSC para a Forma C de Composto 1.

[0023] **A Figura 15** representa o espectro de IR para a Forma C do Composto 1.

[0024] **A Figura 16** representa o padrão de DVS para a Forma C de Composto 1.

[0025] **A Figura 17** representa a variação no padrão de XRPD para a Forma C do Composto 1 quando armazenada a 40°C/75% de umidade relativa durante 1 semana ou 2 semanas, respectivamente, em comparação com as formas iniciais da Forma A e da Forma C.

[0026] **A Figura 18** representa a variação no padrão de XRPD para a Forma C do Composto 1 quando aquecida até 40°C e 120°C, em comparação com as Formas A e C antes da secagem.

[0027] **A Figura 19** representa o padrão de XRPD para a Forma D do Composto 1, que está presente em uma mistura com a Forma B.

[0028] **As Figuras 20A e B** representam os padrões de TGA/DTA para a Forma D do Composto 1.

[0029] **A Figura 21** representa o padrão de DSC para a Forma D do Composto 1.

[0030] **A Figura 22** representa o espectro de IR para a Forma D do Composto 1.

[0031] **A Figura 23** representa o padrão de DVS para a Forma D do Composto 1.

[0032] **A Figura 24** representa a variação no padrão de XRPD para a Forma D do Composto 1 quando armazenada a 40°C/75% de umidade relativa durante 1 semana ou 2 semanas, respectivamente, em

comparação com as formas iniciais da Forma A e da Forma D.

[0033] **A Figura 25** representa o padrão de XRPD para a Forma E do Composto 1.

[0034] **A Figura 26** representa o padrão de TGA/DTA para a Forma E do Composto 1.

[0035] **A Figura 27** representa o padrão de DSC para a Forma E do Composto 1.

[0036] **A Figura 28** representa o espectro de IR para a Forma E do Composto 1.

[0037] **A Figura 29** representa o padrão de DVS para a Forma E do Composto 1.

[0038] **A Figura 30** representa a variação no padrão de XRPD para a Forma E do Composto 1 quando armazenada a 40°C/75% de umidade relativa durante 1 semana ou 2 semanas, respectivamente, em comparação com as formas iniciais da Forma A e da Forma E.

[0039] **A Figura 31** representa a variação no padrão de XRPD para a Forma E do Composto 1 quando aquecida até 40°C e 120°C, em comparação com as Formas A e E antes da secagem.

[0040] **A Figura 32** representa o padrão de XRPD para a Forma F do Composto 1.

[0041] **A Figura 33** representa o padrão de TGA/DTA para a Forma F do Composto 1.

[0042] **A Figura 34** representa o padrão de DSC para a Forma F do Composto 1.

[0043] **A Figura 35** representa o espectro de IR para a Forma F do Composto 1.

[0044] **A Figura 36** representa o padrão de DVS para a Forma F do Composto 1.

[0045] **A Figura 37** representa a variação no padrão de XRPD para a Forma F do Composto 1 quando armazenada a 40°C/75% de u-

midade relativa durante 1 semana ou 2 semanas, respectivamente, em comparação com as formas iniciais da Forma A e da Forma F.

[0046] **A Figura 38** representa a variação no padrão para a Forma F do Composto 1 quando aquecida até 40°C e 120°C, em comparação com as Formas A e F antes da secagem.

[0047] **A Figura 39** representa o padrão de XRPD para a Forma G do Composto 1.

[0048] **As Figuras 40A, 40B e 40C** representam os padrões de TGA/DTA para a Forma G do Composto 1.

[0049] **A Figura 41** representa o padrão de DSC para a Forma G do Composto 1.

[0050] **A Figura 42** representa o espectro de IR para a Forma G do Composto 1.

[0051] **A Figura 43** representa o padrão de DVS para a Forma G do Composto 1.

[0052] **A Figura 44** representa a variação no padrão de XRPD para a Forma G do Composto 1 quando armazenada a 40°C/75% de umidade relativa durante 1 semana ou 2 semanas, respectivamente, em comparação com as formas iniciais da Forma A e da Forma G.

[0053] **A Figura 45** representa a variação no padrão de XRPD para a Forma G do Composto 1 quando aquecida até 40°C e 80°C, em comparação com as Formas A e G antes da secagem.

[0054] **A Figura 46** representa o padrão de XRPD para a Forma H do Composto 1.

[0055] **A Figura 47** representa o padrão de TGA/DTA para a Forma H do Composto 1.

[0056] **A Figura 48** representa o padrão de XRPD para a Forma H do Composto 1 depois de aquecimento até 115°C.

[0057] **A Figura 49** representa o padrão de DSC para a Forma H do Composto 1.

[0058] **A Figura 50** representa o padrão de TGA/DTA para a Forma H do Composto 1 quando aquecida até 115°C.

[0059] **A Figura 51** representa o padrão de TGA/DTA para a Forma H do Composto 1 que sai do material aquecido em uma bancada durante aproximadamente uma hora.

[0060] **A Figura 52** representa o XRPD para a Forma I do Composto 1.

[0061] **A Figura 53** representa os espectros de IR para a Forma I do Composto 1.

[0062] **A Figura 54** representa o espectro de  $^1\text{H}$  RMN para a Forma I do Composto 1.

[0063] **A Figura 55** representa o termograma de TGA/DTA para a Forma I do Composto 1 depois de 3 dias de secagem sob vácuo.

[0064] **A Figura 56** representa o termograma de TGA/DTA para a Forma I do Composto 1 depois da secagem e em repouso no ambiente durante aproximadamente 1 hora.

[0065] **A Figura 57** representa o termograma de DSC para a Forma I do Composto 1.

[0066] **A Figura 58** representa a análise de DVS para a Forma I do Composto 1.

[0067] **A Figura 59** representa a análise Post DVS XRPD para a Forma I do Composto 1.

[0068] **A Figura 60** representa a análise por HPLC para a Forma I do Composto 1.

[0069] **A Figura 61** representa a análise por XRPD dos sólidos que permanecem depois dos estudos termodinâmicos de solubilidade da Forma I do Composto 1.

[0070] **A Figura 62** representa a análise por XRPD de testes de estabilidade durante 1 semana na Forma I do Composto 1 que usam recipientes abertos.

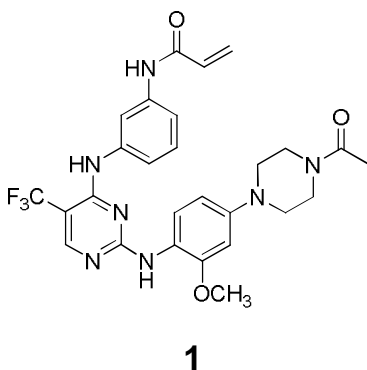


[0071] **A Figura 63** representa a análise por XRPD de testes de estabilidade durante 1 semana na Forma I do Composto **1** que usam recipientes fechados.

### **Descrição Detalhada da Invenção**

#### ***Descrição Geral de Certos Aspectos da invenção:***

[0072] O pedido de patente U.S. número 13/286.061 ("o pedido de patente '061"), depositado em 31 de outubro de 2011, cuja totalidade está aqui incorporada como referência, descreve certos compostos de pirimidina 2, 4-dissubstituídos que inibem covalentemente e irreversivelmente a atividade da quinase de EGFR. Tais compostos incluem o Composto **1**:



[0073] O composto **1** (*N*-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-ilamino) fenil) acrilamida)) é designado como o composto número **I-4** e a síntese do Composto **1** é descrita em detalhe no Exemplo 3 do pedido de patente '061.

[0074] O composto **1** é ativo em uma variedade de ensaios e modelos terapêuticos que demonstram inibição seletiva covalente, irreversível de quinase de EGFR mutante (em ensaios enzimáticos e celulares). Notavelmente, foi descoberto que o composto **1** inibe a proliferação da célula de câncer pulmonar de células que não são pequenas tanto *in vitro* como *in vivo*. Consequentemente, o Composto **1** é útil para tratar um ou mais distúrbios associados à atividade da quinase de EGFR mutante.

[0075] Seria desejável fornecer uma forma sólida de Composto **1**

que, comparado ao Composto 1, confira características tais como solubilidade aquosa melhorada, estabilidade e facilidade de formulação. Consequentemente, a presente invenção fornece diversas formas sólidas de Composto 1.

[0076] De acordo com uma modalidade, a presente invenção fornece uma forma amorfa, uma forma cristalina ou uma mistura das mesmas. Exemplos de formas sólidas são descritas com mais detalhe a seguir.

[0077] Em outras modalidades, a presente invenção fornece o Composto 1 substancialmente livre de impurezas. Como usado neste caso, o termo "substancialmente livre de impurezas" significa que o composto não contém quantidade significativa de matéria estranha. Tal matéria estranha pode incluir materiais de partida, solventes residuais ou quaisquer outras impurezas que possam resultar da preparação de e/ou do isolamento do Composto 1. Em certas modalidades, pelo menos aproximadamente 90% em peso de Composto 1 estão presentes. Em certas modalidades, pelo menos aproximadamente 95% em peso de Composto 1 estão presentes. Em outras modalidades ainda da invenção, pelo menos aproximadamente 99% em peso de Composto 1 estão presentes.

[0078] De acordo com uma modalidade, o Composto 1 está presente em uma quantidade de pelo menos aproximadamente 95, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por cento em que as percentagens estão baseadas no peso total da composição. De acordo com outra modalidade, o Composto 1 não contém mais do que aproximadamente 5,0 por cento em área de HPLC de impurezas orgânicas totais e, em certas modalidades, não mais do que aproximadamente 3,0 por cento em área de HPLC de impurezas orgânicas totais e, em certas modalidades, não mais do que aproximadamente 1,5 por cento em área de HPLC de impurezas orgânicas totais em relação à área total do cromatograma.

tograma de HPLC. Em outras modalidades, o Composto 1 não contém mais do que aproximadamente 1,0 por cento em área de HPLC de qualquer impureza isolada; não mais do que aproximadamente 0,6 por cento em área de HPLC de qualquer impureza isolada e, em certas modalidades, não mais do que aproximadamente 0,5 por cento em área de HPLC de qualquer impureza isolada em relação à área total do cromatograma de HPLC.

[0079] Também se entende que a estrutura representada para o Composto 1 inclui todas as formas tautoméricas de Composto 1. Adicionalmente, entende-se também que as estruturas aqui representadas incluem compostos que diferem somente na presença de um ou mais átomos enriquecidos isotopicamente. Por exemplo, os compostos que possuem a presente estrutura exceto pela substituição de hidrogênio por deutério ou trítio ou pela substituição de um carbono por um carbono enriquecido com  $^{13}\text{C}$ - ou  $^{14}\text{C}$  estão dentro do âmbito desta invenção.

#### ***Formas Sólidas de Composto 1:***

[0080] Foi descoberto que o Composto 1 pode existir em uma variedade de formas sólidas. Tais formas incluem formas polimorfas e amorfas. As formas sólidas podem ser solvatos, hidratos e formas não solvatadas de Composto 1. Todas tais formas são consideradas pela presente invenção. Em certas modalidades, a presente invenção fornece o Composto 1 como uma mistura de uma ou mais formas sólidas de Composto 1.

[0081] Como usado neste caso, o termo "polimorfo" refere-se às diferentes estruturas cristalinas (de formas solvatadas ou não solvatadas) em que um composto pode se cristalizar.

[0082] Como usado neste caso, o termo "solvato" refere-se a uma forma sólida com uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de solvente (por exemplo, um solvato de canal). Para os polimor-

fos, o solvente é incorporado à estrutura do cristal. Similarmente, o termo "hidrato" refere-se a uma forma sólida com uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de água. Para os polimorfos, a água é incorporada à estrutura do cristal.

[0083] Como usado neste caso, o termo "aproximadamente", quando usado com referência a um valor de grau 2-teta refere-se ao valor citado  $\pm 0,3$  grau 2-teta. Em certas modalidades, "aproximadamente" refere-se um  $\pm 0,2$  grau 2-teta ou  $\pm 0,1$  grau 2-teta.

[0084] Em certas modalidades, o Composto 1 é um sólido cristalino. Em outras modalidades, o Composto 1 é um sólido cristalino substancialmente livre de Composto amorfo 1. Como usado neste caso, o termo "substancialmente livre de Composto amorfo 1" significa que o composto não contém quantidade significativa de Composto amorfo 1. Em certas modalidades, pelo menos aproximadamente 90% em peso de Composto cristalino 1 estão presentes ou pelo menos aproximadamente 95% em peso de Composto cristalino 1 estão presentes. Em outras modalidades ainda da invenção, pelo menos aproximadamente 97%, 98% ou 99% em peso de Composto cristalino 1 estão presentes.

[0085] Em certas modalidades, o Composto 1 é uma forma de cristal pura ou não solvatada e assim não possui água ou solvente incorporada à estrutura do cristal. Foi descoberto que o Composto 1 pode existir em pelo menos duas formas de cristal puras distintas (isto é, anidras) ou polimorfos. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma forma polimórfica anidra de Composto 1 citada neste caso como Forma A. Em outras modalidades, a presente invenção fornece uma forma polimorfa anidra de Composto 1 denominada neste caso Forma B.

[0086] Em certas modalidades, a presente invenção fornece a Forma A do Composto 1. De acordo com uma modalidade, a Forma A do Composto 1 é caracterizada por um ou mais picos em seu padrão

de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles de aproximadamente 6,73, aproximadamente 18,30, aproximadamente 18,96 e aproximadamente 25,48 graus 2-teta. Em algumas modalidades, a Forma A do Composto 1 é caracterizada por dois ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 6,73, aproximadamente 18,30, aproximadamente 18,96 e aproximadamente 25,48 graus 2-teta. Em certas modalidades, a Forma A do Composto 1 é caracterizada por três ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 6,73, aproximadamente 18,30, aproximadamente 18,96 e aproximadamente 25,48 graus 2-teta. Em modalidades em particular, a Forma A do Composto 1 é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente a 6,73, 14,24, 16,13, 18,30, 18,96, 20,59, 21,02, 21,23, 23,99 e 25,48 graus 2-teta. Em um exemplo de modalidade, a Forma A do Composto 1 é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente

2-Theta	2-Theta	2-Theta	2-Theta
5,21	13,89	20,43	27,68
5,42	14,24	20,59	30,32
6,73	15,08	21,02	30,65
8,67	15,47	21,23	31,41
9,47	15,88	22,18	32,31
10,59	16,13	22,93	33,62
10,93	17,57	23,99	34,01
12,07	18,30	24,22	37,93
13,00	18,51	25,48	38,66
13,06	18,96	26,18	39,78
13,64	19,80	26,50	45,41

[0087] De acordo com um aspecto, a Forma A do Composto **1** possui um padrão de difração de pó de raios X substancialmente similar àquele representado na Figura **1**. De acordo com outro aspecto, a Forma A do Composto **1** possui um padrão de análise termogravimétrica substancialmente similar àquele representado na Figura **2**. Consequentemente a outro aspecto ainda, a Forma A do Composto **1** possui um padrão de varredura diferencial substancialmente similar àquele representado na Figura **3**. De acordo com outra modalidade, a Forma A do Composto **1** possui um espectro no infravermelho substancialmente similar àquele representado na Figura **4**. De acordo com outra modalidade, a Forma A do Composto **1** possui um padrão de sorção dinâmica de vapor substancialmente similar àquele representado na Figura **5**. A Forma A do Composto **1** pode ser caracterizada por similaridade substancial a duas ou mais destas figuras simultaneamente.

[0088] Em certas modalidades, a presente invenção fornece a Forma B de Composto **1**. De acordo com outra modalidade, a Forma B de Composto **1** é caracterizada por um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 10,67, aproximadamente 12,21, aproximadamente 18,11, aproximadamente 19,24 e aproximadamente 21,53 graus 2-teta. Em algumas modalidades, a Forma B de Composto **1** é caracterizada por dois ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 10,67, aproximadamente 12,21, aproximadamente 18,11, aproximadamente 19,24 e aproximadamente 21,53 graus 2-teta. Em certas modalidades, a Forma B de Composto **1** é caracterizada por três ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 10,67, aproximadamente 12,21, aproximadamente 18,11, aproximadamente 19,24 e aproximadamente 21,53 graus 2-teta. Em moda-

lidades em particular, a Forma B de Composto **1** é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X 8,96, 10,67, 12,21, 14,56, 16,49, 17,74, 18,11, 19,24, 19,90, 21,53 e 23,93 graus 2-teta. Em um exemplo de modalidade, a Forma B de Composto **1** é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a:

2-Theta	2-Theta	2-Theta	2-Theta
3,03	14,56	22,25	32,58
4,74	15,29	23,93	33,41
5,01	15,59	24,63	34,38
6,91	16,49	24,87	36,19
7,59	16,98	25,30	39,13
8,23	17,42	26,34	40,01
8,96	17,74	27,66	41,81
10,67	18,11	29,31	45,49
12,21	19,24	30,57	48,16
13,31	19,90	31,21	
14,28	21,53	32,39	

[0089] De acordo com um aspecto, A Forma B de Composto **1** possui um padrão de difração de pó de raios X substancialmente similar àquele representado na Figura **6**. De acordo com outro aspecto, A Forma B de Composto **1** possui um padrão de análise termogravimétrica substancialmente similar àquele representado na Figura **7**. Consequentemente a um outro aspecto ainda, a Forma B de Composto **1** possui um padrão de padrão de varredura diferencial substancialmente similar àquele representado na Figura **8**. De acordo com outra modalidade, a Forma B de Composto **1** possui um espectro no infravermelho substancialmente similar àquele representado na Figura **9**. De acordo

com outra modalidade, A Forma B de Composto **1** possui um padrão de sorção de vapor dinâmico substancialmente similar àquele representado na Figura **10**, a Forma B de Composto **1** pode ser caracterizada a duas ou mais destas figuras simultaneamente.

[0090] Em certas modalidades, o Composto **1** é uma forma de cristal de solvato de dimetilformamida (DMF). Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um solvato polimórfico de DMF da Forma de Composto **1** denominada neste caso Forma C.

[0091] Em certas modalidades, a presente invenção fornece a Forma C de Composto **1**. De acordo com uma modalidade, a Forma C de Composto **1** é caracterizada por um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 16,32, aproximadamente 18,82, aproximadamente 20,26, aproximadamente 22,58 e aproximadamente 25,36 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma C de Composto **1** é caracterizada por dois ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 16,32, aproximadamente 18,82, aproximadamente 20,26, aproximadamente 22,58 e aproximadamente 25,36 graus 2-teta. Em certas modalidades, A Forma C de Composto **1** é caracterizada por três ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 16,32, aproximadamente 18,82, aproximadamente 20,26, aproximadamente 22,58 e aproximadamente 25,36 graus 2-teta. Em modalidades em particular, A Forma C de Composto **1** é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 8,14, 14,45, 15,37, 16,33, 18,16, 18,82, 20,26, 22,58, 22,96, 24,33, 25,36 e 26,36 graus 2-teta. Em um exemplo de modalidade, A Forma C de composto **1** é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a:



2-Theta	2-Theta	2-Theta	2-Theta
4,11	17,03	25,36	34,51
5,95	17,57	26,36	35,25
6,30	18,16	27,02	35,65
7,40	18,37	27,37	36,92
7,80	18,82	27,81	38,42
8,14	19,35	28,44	39,28
9,21	19,72	29,12	39,89
10,09	20,26	29,45	41,64
11,01	20,62	29,80	42,14
11,87	21,02	30,28	44,15
12,57	21,56	30,66	44,54
13,59	22,10	31,24	45,35
14,45	22,58	31,79	46,02
15,37	22,96	32,65	46,44
15,94	23,99	33,04	48,42
16,33	24,33	34,03	49,16
16,67	24,62	34,16	

[0092] De acordo com um aspecto, a Forma C de Composto **1** possui um padrão de difração de pó de raios X substancialmente similar àquele representado na Figura **12**. De acordo com outro aspecto, a Forma C de Composto **1** possui um padrão de análise termogravimétrica substancialmente similar àquele representado na Figura **13**. Consequentemente a outro aspecto ainda, a Forma C de Composto **1** possui um padrão de varredura diferencial substancialmente similar àquele representado na Figura **14**. De acordo com outra modalidade, a Forma C de Composto **1** possui um espectro no infravermelho substancialmente similar àquele representado na Figura **15**. De acordo com outra modalidade, a Forma C de Composto **1** possui um

padrão de sorção de vapor dinâmico substancialmente similar àquele representado na Figura 16. A Forma C de Composto 1 pode ser caracterizada por similaridade substancial a duas ou mais destas figuras simultaneamente.

[0093] Em certas modalidades, o Composto 1 é uma forma de cristal de solvato de 1, 4-dioxana. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um solvato polimórfico de 1, 4-dioxana na forma de Composto 1 denominada neste caso Forma D.

[0094] Em certas modalidades, a presente invenção fornece a Forma D de Composto 1. De acordo com uma modalidade, a Forma D de Composto 1 é caracterizada por um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 18,40, aproximadamente 19,31, aproximadamente 20,14, aproximadamente 20,53 e aproximadamente 25,25 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma D de Composto 1 é caracterizada por dois ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 18,40, aproximadamente 19,31, aproximadamente 20,14, aproximadamente 20,53 e aproximadamente 25,25 graus 2-teta. Em certas modalidades, A Forma D de Composto 1 é caracterizada por três ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 18,40, aproximadamente 19,31, aproximadamente 20,14, aproximadamente 20,53 e aproximadamente 25,25 graus 2-teta. Em modalidades em particular, A Forma D de Composto 1 é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 13,51, 16,97, 17,86, 18,40, 19,31, 20,14, 20,53, 21,04, 22,50, 24,98 e 25,25 graus 2-teta. Em um exemplo de modalidade, A Forma D de Composto 1 é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a:

2-Theta	2-Theta	2-Theta	2-Theta
3,03	11,36	18,40	25,64
3,30	12,22	18,77	26,35
5,49	13,51	19,31	26,60
6,60	14,61	20,14	26,82
6,86	14,92	20,53	27,21
7,21	15,26	21,04	28,19
7,56	16,15	21,52	28,90
8,93	16,45	22,50	29,86
9,87	16,61	23,80	
10,11	16,97	24,98	
10,68	17,86	25,25	

[0095] De acordo com um aspecto, A Forma D de Composto **1** possui um padrão de difração de pó de raios X substancialmente similar àquele representado na Figura **19**. De acordo com outro aspecto, a Forma D de Composto **1** possui um padrão de análise termogravimétrica substancialmente similar àquele representado na Figura **20A** ou **20B**. Consequentemente a outro aspecto ainda, a Forma D de Composto **1** possui um padrão de padrão de varredura diferencial substancialmente similar àquele representado na Figura **21**. De acordo com outra modalidade, a Forma D de Composto **1** possui um espectro no infravermelho substancialmente similar àquele representado na Figura **22**. De acordo com outra modalidade, a Forma D de Composto **1** possui um padrão de sorção de vapor dinâmico substancialmente similar àquele representado na Figura **23**. A Forma D de Composto **1** pode ser caracterizada por similaridade substancial a duas ou mais destas figuras simultaneamente.

[0096] Em certas modalidades, o Composto **1** é uma forma de cristal em metil etil cetona (MEK). Em algumas modalidades, a presente

invenção fornece um solvato polimórfico em MEK da Forma de Composto **1** denominada neste caso Forma E.

[0097] Em certas modalidades, a presente invenção fornece a Forma E de Composto **1**. De acordo com uma modalidade, a Forma E de Composto **1** é caracterizada por um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 5,78, aproximadamente 12,57, aproximadamente 15,34, aproximadamente 19,10 e aproximadamente 24,80 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma E de Composto **1** é caracterizada por dois ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 5,78, aproximadamente 12,57, aproximadamente 15,34, aproximadamente 19,10 e aproximadamente 24,80 graus 2-teta. Em certas modalidades, A Forma E de Composto **1** é caracterizada por três ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 5,78, aproximadamente 12,57, aproximadamente 15,34, aproximadamente 19,10 e aproximadamente 24,80 graus 2-teta. Em modalidades em particular, A Forma E de Composto **1** é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 5,78, 12,38, 12,57, 14,14, 15,34, 18,22, 19,10, 20,05, 24,36 e 24,80 graus 2-teta. Em um exemplo de modalidade, A Forma E de Composto **1** é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a:

|

2-Theta	2-Theta	2-Theta	2-Theta
3,96	13,92	20,05	29,70
5,78	14,14	20,81	30,13
7,32	15,34	21,04	30,70
8,05	15,66	22,23	32,37
9,06	16,28	23,12	33,06
9,34	16,84	24,36	33,43
10,09	17,56	24,80	34,37
10,66	17,97	26,45	35,75
11,67	18,22	27,20	39,30
12,38	18,84	28,68	41,13
12,57	19,10	29,37	47,08

[0098] De acordo com um aspecto, A Forma E de Composto **1** possui um padrão de difração de pó de raios X substancialmente similar àquele representado na Figura **25**. De acordo com outro aspecto, A Forma E de Composto **1** possui um padrão de análise termogravimétrica substancialmente similar àquele representado na Figura **26**. Consequentemente a outro aspecto ainda, a Forma E de Composto **1** possui um padrão de padrão de varredura diferencial substancialmente similar àquele representado na Figura **27**. De acordo com outra modalidade, a Forma E de Composto **1** possui um espectro no infravermelho substancialmente similar àquele representado na Figura **28**. De acordo com outra modalidade, A Forma E de Composto **1** possui um padrão de sorção de vapor dinâmico substancialmente similar àquele representado na Figura **29**. A Forma E de Composto **1** pode ser caracterizada por similaridade substancial a duas ou mais destas figuras simultaneamente.

[0099] Em certas modalidades, o Composto **1** é uma forma de cristal de solvato de N-metil-2-pirrolidona (NMP). Foi descoberto que o

Composto **1** pode existir em in pelo menos duas formas de cristal de NMP distintas ou polimorfos. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um solvato polimórfico de NMP na Forma de Composto **1** denominada neste caso Forma F. Em outras modalidades, a presente invenção fornece um solvato polimórfico de NMP na Forma de Composto **1** denominada neste caso Forma G.

[00100] Em certas modalidades, a presente invenção fornece a Forma F de Composto **1**. De acordo com uma modalidade, a Forma F de Composto **1** é caracterizada por um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 15,51, aproximadamente 16,86, aproximadamente 18,80, aproximadamente 20,97 e aproximadamente 23,32 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma F de Composto **1** é caracterizada por dois ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 15,51, aproximadamente 16,86, aproximadamente 18,80, aproximadamente 20,97 e aproximadamente 23,32 graus 2-teta. Em certas modalidades, a Forma F de Composto **1** é caracterizada por três ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 15,51, aproximadamente 16,86, aproximadamente 18,80, aproximadamente 20,97 e aproximadamente 23,32 graus 2-teta. Em modalidades em particular, A Forma F de Composto **1** é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 5,64, 10,32, 12,97, 13,54, 15,51, 16,39, 16,86, 18,80, 19,16, 20,97, 23,32 e 24,55 graus 2-teta. Em um exemplo de modalidade, A Forma F de Composto **1** é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a:

2-Theta	2-Theta	2-Theta	2-Theta
3,68	16,39	25,71	36,70
3,87	16,86	26,22	37,60
5,10	17,36	26,40	38,68
5,64	18,80	26,64	39,55
5,81	19,16	27,07	40,14
7,34	19,68	27,76	40,87
8,21	20,08	28,98	41,96
9,81	20,97	30,11	44,15
10,32	21,93	30,95	44,69
12,97	22,64	31,16	45,38
13,54	23,32	31,46	48,22
14,12	23,87	34,04	
15,00	24,55	34,56	
15,51	25,25	35,72	

[00101] De acordo com um aspecto, a Forma F de Composto **1** possui um padrão de difração de pó de raios X substancialmente similar àquele representado na Figura **32**. De acordo com outro aspecto, a Forma F de Composto **1** possui um padrão de análise termogravimétrica substancialmente similar àquele representado na Figura **33**. Consequentemente a outro aspecto ainda, a Forma F de Composto **1** possui um padrão de padrão de varredura diferencial substancialmente similar àquele representado na Figura **34**. De acordo com outra modalidade, A Forma F de Composto **1** possui um espectro no infravermelho substancialmente similar àquele representado na Figura **35**. De acordo com outra modalidade, A Forma F de Composto **1** possui um padrão de sorção de vapor dinâmico substancialmente similar àquele representado na Figura **36**. A Forma F de Composto **1** pode ser carac-

terizada por similaridade substancial a duas ou mais destas figuras simultaneamente.

[00102] Em certas modalidades, a presente invenção fornece a Forma G de Composto 1. De acordo com outra modalidade, a Forma G de Composto 1 é caracterizada por um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 6,79, aproximadamente 17,86, aproximadamente 19,43, aproximadamente 19,98 e aproximadamente 22,35 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma G de Composto 1 é caracterizada por dois ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 6,79, aproximadamente 17,86, aproximadamente 19,43, aproximadamente 19,98 e aproximadamente 22,35 graus 2-teta. Em outras modalidades, a Forma G de Composto 1 é caracterizada por três ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 6,79, aproximadamente 17,86, aproximadamente 19,43, aproximadamente 19,98 e aproximadamente 22,35 graus 2-teta. Em modalidades em particular, a Forma G de Composto 1 é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 6,79, 6,89, 16,50, 17,86, 19,43, 19,98, 22,35, 23,77 e 24,06 graus 2-teta. Em um exemplo de modalidade, a Forma G de Composto 1 é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a:



2-Theta	2-Theta	2-Theta	2-Theta
3,70	19,43	29,18	38,48
4,38	19,98	29,59	39,37
6,79	20,66	30,08	39,94
6,89	21,06	30,43	41,00
8,60	21,56	31,29	41,97
9,85	22,35	32,36	42,64
12,28	23,77	32,68	43,69
13,48	24,06	33,49	44,91
14,52	25,03	34,40	45,35
15,35	26,06	34,82	46,20
16,08	26,22	35,27	47,43
16,50	26,79	36,01	48,53
17,16	27,56	36,40	48,75
17,86	28,07	37,02	49,48
18,67	28,74	38,03	

[00103] De acordo com um aspecto, A Forma G de Composto **1** possui um padrão de difração de pó de raios X substancialmente similar àquele representado na Figura **39**. De acordo com outro aspecto, A Forma G de Composto **1** possui um padrão de análise termogravimétrica substancialmente similar àquele representado em qualquer um das de a Figuras **40A**, **40B** ou **40C**. Consequentemente a outro aspecto ainda, a Forma G de Composto **1** possui um padrão de padrão de varredura diferencial substancialmente similar àquele representado na Figura **41**. De acordo com outra modalidade, a Forma G de Composto **1** possui um espectro no infravermelho substancialmente similar àquele representado na Figura **42**. De acordo com outra modalidade, a Forma G de Composto **1** possui um padrão de sorção de vapor dinâmico substancialmente similar àquele representado na Figura **43**. A

Forma G de Composto 1 pode ser caracterizada por similaridade substancial a duas ou mais destas figuras simultaneamente.

[00104] Em certas modalidades, o Composto 1 é uma forma hidratada de cristal. Foi descoberto que o Composto 1 pode existir em pelo menos duas formas hidratadas distintas de cristal ou polimorfos. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma Forma polimórfica hidratada de Composto 1 denominada neste caso Forma H. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma Forma polimórfica hidratada de Composto 1 denominada neste caso Forma I.

[00105] Em certas modalidades, a presente invenção fornece a Forma H do Composto 1. De acordo com uma modalidade, a Forma H do Composto 1 é caracterizada por um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 10,82, aproximadamente 11,08, aproximadamente 18,45, aproximadamente 22,85 e aproximadamente 25,06 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma H do Composto 1 é caracterizada por dois ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 10,82, aproximadamente 11,08, aproximadamente 18,45, aproximadamente 22,85 e aproximadamente 25,06 graus 2-teta. Em certas modalidades, A Forma H do Composto 1 é caracterizada por três ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 10,82, aproximadamente 11,08, aproximadamente 18,45, aproximadamente 22,85 e aproximadamente 25,06 graus 2-teta. Em modalidades em particular, A Forma H do Composto 1 é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a 10,14, 10,82, 11,08, 18,45, 22,85, 24,33, 25,06 e 26,54 graus 2-teta. Em um exemplo de modalidade, a Forma H do Composto 1 é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximadamente a:

2-Theta	2-Theta	2-Theta	2-Theta
3,56	11,08	18,07	24,33
5,34	11,92	18,45	25,06
6,42	13,60	19,16	25,91
8,57	14,22	20,02	26,02
8,82	15,50	20,42	26,54
9,79	16,28	21,56	27,36
10,14	16,55	22,85	27,45
10,82	17,25	23,31	27,79
28,31	29,15	29,45	

[00106] De acordo com um aspecto, a Forma H do Composto **1** possui um padrão de difração de pó de raios X substancialmente similar àquele representado na Figura **46**. De acordo com outro aspecto, a Forma H do Composto **1** possui um padrão de análise termogravimétrica substancialmente similar àquele representado na Figura **47**. Consequentemente a outro aspecto ainda, a Forma H do Composto **1** possui um padrão de padrão de varredura diferencial substancialmente similar àquele representado na Figura **49**. Em algumas modalidades, A Forma H do Composto **1** possui um padrão de análise termogravimétrica substancialmente similar àquele representado na Figura **50** ou a **Figura 51**. A Forma H do Composto **1** pode ser caracterizada por similaridade substancial a duas ou mais destas figuras simultaneamente.

[00107] Em certas modalidades, a presente invenção fornece a Forma I do Composto **1**. De acordo com uma modalidade, a Forma I do Composto **1** é caracterizada por um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles aproximada-

mente a 6,13, aproximadamente 12,22, aproximadamente 15,91, aproximadamente 18,35, aproximadamente 18,88, e aproximadamente 21,90 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma I do Composto **1** é caracterizada por dois ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 6,13, aproximadamente 12,22, aproximadamente 15,91, aproximadamente 18,35, aproximadamente 18,88, e aproximadamente 21,90 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma I do Composto **1** é caracterizada por três ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 6,13, aproximadamente 12,22, aproximadamente 15,91, aproximadamente 18,35, aproximadamente 18,88, e aproximadamente 21,90 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma I do Composto **1** é caracterizada por quatro ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 6,13, aproximadamente 12,22, aproximadamente 15,91, aproximadamente 18,35, aproximadamente 18,88, e aproximadamente 21,90 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma I do Composto **1** é caracterizada por substancialmente todos os picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a aproximadamente 6,13, aproximadamente 12,22, aproximadamente 15,91, aproximadamente 18,35, aproximadamente 18,88, e aproximadamente 21,90 graus 2-teta. Em algumas modalidades, A Forma I do Composto **1** é caracterizada por substancialmente todos os picos selecionados entre aqueles aproximadamente a:

2-Theta	2-Theta	2-Theta	2-Theta
5,39	14,56	20,36	25,78
6,13	15,08	21,16	27,95
7,65	15,31	21,90	28,92
9,33	15,91	22,64	29,47
10,18	16,47	23,26	
12,22	18,35	23,75	
12,72	18,88	24,55	
12,98	19,65	24,95	

[00108] De acordo com um aspecto, a Forma I do Composto **1** possui um padrão de difração de pó de raios X substancialmente similar àquele representado na Figura **52**. Em algumas modalidades, A Forma I do Composto **1** possui um espectro no infravermelho substancialmente similar àquele representado na Figura **53**. Em algumas modalidades, A Forma I do Composto **1** possui um espectro de  $^1\text{H}$  RMN substancialmente similar àquele representado na Figura **54**. De acordo com outro aspecto, a Forma I do Composto **1** possui um padrão de análise termogravimétrica substancialmente similar àquele representado na Figura **55** ou a Figura **56**. Consequentemente a outro aspecto ainda, a Forma I do Composto **1** possui um padrão de varredura diferencial substancialmente similar àquele representado na Figura **57**. Em algumas modalidades, a Forma I do Composto **1** possui uma sorção dinâmica de vapor substancialmente similar àquela representada na Figura **58**. A Forma I do Composto **1** pode ser caracterizada por similaridade substancial ao duas ou mais destas figuras simultaneamente.

[00109] Será considerado que qualquer uma das formas polimorfas descritas antes pode ser caracterizada, por exemplo, por referência a

qualquer um dos picos em seus respectivos padrões de difração de raios X. Consequentemente, em algumas modalidades, um polimorfo descrito neste caso é caracterizado por um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze, dezesseis, dezessete, dezoito, dezenove, vinte ou mais picos XRPD ( $2\theta$ ). De acordo com outra modalidade, a presente invenção fornece o composto **1** como um sólido amorfo. Os sólidos amorfos são bem conhecidos do perito na técnica e são tipicamente preparados por métodos tais como liofilização, fusão e precipitação de um fluido supercrítico, entre outros.

***Métodos Gerais de Fornecimento do Composto 1:***

[00110] O Composto 1 é preparado de acordo com os métodos descritos em detalhe no pedido de patente '061, cuja totalidade é incorporada neste caso como referência. As várias formas sólidas de Composto 1 podem ser preparadas por dissolução do composto 1 em vários solventes adequados e então fazendo com que o Composto 1 retorne à fase sólida. As combinações específicas de solventes e de condições sob as quais o Composto 1 retorna à fase sólida são discutidas com maior detalhe nos Exemplos.

[00111] Um solvente adequado pode solubilizar o Composto **1**, seja parcialmente ou completamente. Exemplos de solventes adequados úteis na presente invenção são um solvente prótico, um solvente polar aprótico ou misturas dos mesmos. Em certas modalidades, os solventes adequados incluem um éter, um éster, um álcool, uma cetona ou uma mistura dos mesmos. Em certas modalidades, o solvente adequado é metanol, etanol, isopropanol ou acetona em que o dito solvente é anidro ou em combinação com água, metil tert-butil éter (MTBE) ou heptano. Em outras modalidades, os solventes adequados incluem tetra-hidrofurano, 1, 4-dioxana, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, gli-ma, diglima, metil etil cetona, N-metil-2-pirrolidona, metil- t-butil éter, t-

butanol, n-butanol e acetonitrila. Em outra modalidade, o solvente adequado é etanol anidro. Em algumas modalidades, o solvente adequado é o MTBE.

[00112] De acordo com outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação de uma forma sólida de Composto **1**, que compreende as etapas de dissolver o Composto **1** com um solvente adequado e opcionalmente aquecimento para formar uma solução da mesma; e isolamento do Composto **1**.

[00113] Como descrito antes de modo geral, o Composto **1** é dissolvido em um solvente adequado, opcionalmente com aquecimento. Em certas modalidades o Composto **1** é dissolvido aproximadamente a 50 até aproximadamente a 60°C. Em outras modalidades, o Composto **1** é dissolvido aproximadamente a 50 até aproximadamente 55°C. Em outras modalidades ainda, o Composto **1** é dissolvido à temperatura de ebulição do solvente. Em outras modalidades, o Composto **1** é dissolvido sem aquecimento (por exemplo, à temperatura ambiente, aproximadamente a 20-25°C).

[00114] Em certas modalidades, o Composto **1** precipita da mistura. Em outra modalidade, o Composto **1** cristaliza-se da mistura. Em outras modalidades, o Composto **1** cristaliza-se da solução depois de semear a solução (isto é, da adição de cristais de Composto **1** à solução).

[00115] O Composto cristalino **1** pode precipitar separando-se da mistura da reação ou ser gerado por remoção de parte ou de todos os solventes por métodos tais como evaporação, destilação, filtração (por exemplo, nano filtração, ultrafiltração), osmose reversa, absorção e reação, por adição de um antissolvente (por exemplo, água, MTBE e/ou heptano), por resfriamento (por exemplo, resfriamento por colisão) ou por diferentes combinações destes métodos.

[00116] Como descrito de modo geral acima, o Composto **1** é op-

cionalmente isolado. Será considerado que o Composto 1 pode ser isolado por quaisquer meios físicos conhecidos do perito na técnica por quaisquer meios físicos adequados conhecidos de um perito na técnica aproximadamente. Em certas modalidades, o Composto 1 sólido precipitado é separado do sobrenadante por filtração. Em outras modalidades, o Composto 1 sólido precipitado é separado do sobrenadante por decantação do sobrenadante.

[00117] Em certas modalidades, o Composto 1 sólido precipitado é separado do sobrenadante por filtração.

[00118] Em certas modalidades, o Composto 1 isolado é seco ao ar. Em outras modalidades o Composto 1 isolado é seco sob pressão reduzida, opcionalmente a uma temperatura elevada.

### ***Usos, Formulação e Administração***

#### ***Composições farmacologicamente aceitáveis***

[00119] De acordo com outra modalidade, a invenção fornece uma composição que compreende o Composto 1 e um carreador, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável. A quantidade de Composto 1 em composições desta invenção é tal que ela é eficaz para inibir mensuravelmente uma proteína quinase, particularmente uma quinase de EGFR ou um mutante da mesma, em uma mostra biológica ou em um paciente. Em certas modalidades, uma composição desta invenção é formulada para administração a um paciente que necessite tal composição. Em algumas modalidades, a composição desta invenção é formulada para administração oral a um paciente.

[00120] O termo "paciente", como usado neste caso, significa um animal, de preferência um mamífero e mais preferivelmente ainda um ser humano.

[00121] O termo "carreador, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável" refere-se a carreador, adjuvante ou veículo não tóxico que não destrua a atividade farmacológica do composto com o qual é for-



mulado. Os carreadores, adjuvantes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem ser usados nas composições desta invenção incluem, porém não estão limitados a, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas de soro, tal como albumina de soro humano, substâncias tamponadoras tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas parciais de glicerídeo de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, bifosfato dissódico, bifosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, succinato de polietileno glicol de Vitamina E (succinato de d-alfa tocoferil polietileno glicol 1000), carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno e gordura de lã.

[00122] As composições da presente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, por inalação com spray, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente ou por meio de um reservatório implantado. O termo "parenteral" como usado neste caso inclui técnicas de injeção subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intra-articulares, intra-sinoviais, intraesternais, intratecais, intra-hepáticas, intralesionais e intracranianas ou de infusão. De preferência, as composições são administradas oralmente, intraperitonealmente ou intravenosamente. As formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser uma suspensão aquosa ou oleagínosa. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na arte que usam agentes dispersantes ou de umedecimento adequados e agentes de dispersão. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou uma suspensão injetável estéril em um diluente ou em um solvente não tóxico parenteralmente aceitável ou, por exemplo, como uma solução em 1, 3-butanodiol. Entre os

veículos e os solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis, são empregados convencionalmente como um solvente ou um meio de suspensão.

[00123] Para esta finalidade, pode ser empregado qualquer óleo fixo suave inclusive mono- ou di-glicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tais como ácido oleico e seus derivados de glicerídeos são úteis na preparação de injetáveis, como são óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, tal como óleo de oliva ou óleo de mamona, especialmente em suas versões polioxetiladas. Estas soluções ou suspensões de óleo também podem conter um diluente ou dispersante álcool de cadeia longa, tal como carboximetil celulose ou agentes dispersantes similares que são comumente usados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis inclusive emulsões e suspensões. Outros tensoativos comumente usados, tais como Tweens, Spans e outros agentes emulsificantes ou melhoradores de biodisponibilidade que são usados comumente na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas ou outras farmaceuticamente aceitáveis também podem ser usadas para as finalidades de formulação.

[00124] As composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas oralmente em qualquer dosagem oralmente aceitável da Forma que inclui, porém não limitada a, cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas e não aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, os veículos comumente usados incluem lactose e amido de milho. Os agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, também são adicionados tipicamente. Para administração oral na forma de uma cápsula, os diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando as suspensões aquosas forem necessárias para uso oral, o ingrediente ativo é tipicamente combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado,

também podem ser adicionados certos agentes adoçantes, flavorizantes ou colorantes.

[00125] Alternativamente, as composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Estes podem ser preparados por mistura do agente com um excipiente não irritante adequado que seja sólido à temperatura ambiente, porém líquido à temperatura retal e portanto irá fundir no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicóis.

[00126] As composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção também podem ser administradas topicamente, especialmente quando o alvo do tratamento incluir áreas ou órgãos facilmente acessíveis por aplicação tópica, que inclua doenças dos olhos, da pele ou do trato intestinal inferior. As formulações tópicas adequadas são facilmente preparadas para cada uma destas áreas ou destes órgãos.

[00127] A aplicação tópica para o trato intestinal inferior pode ser efetuado em uma formulação para supositório retal (ver antes) ou em uma formulação adequada para enema. Também podem ser usados emplastos topicamente transdermais.

[00128] Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas em uma pomada adequada que contenha o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais veículos. Os veículos para administração tópica do Composto 1 incluem, porém não estão limitados a, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmacêuticamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas em uma loção ou em um creme adequado que contenham os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Os veículos adequados incluem, porém

não estão limitados a, óleo mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

[00129] Para uso oftálmico, as composições farmacêuticamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina isotônica, estéril com pH ajustado ou, de preferência, as soluções salinas isotônicas, estéreis com pH ajustado, com ou sem um conservante tal como o cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticamente aceitáveis podem ser formuladas em uma pomada tal como petrolato.

[00130] As composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção também podem ser administradas por aerossol nasal ou inalação. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas na arte de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em soro fisiológico, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para melhorar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes convencionais.

[00131] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção são formuladas para administração oral.

[00132] A quantidade de Composto 1 que pode ser combinada com os materiais carreadores para produzir uma composição em uma dosagem única da Forma irão variar dependendo do hospedeiro tratado, do modo de administração em particular. Em certas modalidades, as composições fornecidas são formuladas de modo que possa ser administrada uma dosagem de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso do corpo /dia de Composto 1 a um paciente que recebe estas composições.

[00133] Também precisava ser entendido que uma dosagem espe-

cífica e um regime de tratamento para qualquer paciente particular irão depender de uma variedade de fatores, inclusive a atividade do específico empregado, da idade, do peso do corpo, da saúde em geral, do sexo, da dieta, da ocasião de administração, da taxa de excreção, da combinação de fármacos e da opinião do médico que trata do caso e da gravidade da doença em particular que está sendo tratada.

***Usos de Compostos e de Composições Farmaceuticamente Aceitáveis***

[00134] O Composto 1 e as composições aqui descritas são de modo geral úteis para a inibição da atividade de proteína quinase de uma ou mais enzimas. Os exemplos de quinases que são inibidas pelo Composto 1 e das composições aqui descritas e contra as quais os métodos aqui descritos são úteis incluem a quinase de EGFR ou um mutante da mesma. Foi descoberto que o Composto 1 é um inibidor seletivo de pelo menos uma mutação de EGFR, em comparação com EGFR do tipo selvagem ("WT"). Em certas modalidades, pelo menos uma mutação de EGFR é T790M. Em certas modalidades, pelo menos uma mutação de EGFR é uma mutação de deleção. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de EGFR é uma mutação de ativação. Em certas modalidades, o Composto 1 inibe seletivamente pelo menos uma mutação resistente e pelo menos uma mutação de ativação comparado com o EGFR WT. Em algumas modalidades, o Composto 1 inibe seletivamente pelo menos uma mutação de deleção e/ou pelo menos uma mutação pontual e é fraco em relação à inibição do EGFR WT.

[00135] A mutação de EGFR pode ser selecionada de T790M (resistente ou oncogênica), L858R (de ativação), delE746-A750 (de ativação), G719S (de ativação) ou uma combinação das mesmas.

[00136] Como usado neste caso, o termo "inibe seletivamente", como usado em comparação com a inibição de EGFR WT, significa

que o Composto 1 inibe pelo menos uma mutação de EGFR (isto é, pelo menos uma mutação de deleção, pelo menos uma mutação de ativação, pelo menos uma mutação resistente ou uma combinação de pelo menos uma mutação de deleção e pelo menos uma mutação pontual) em pelo menos um ensaio aqui descrito (por exemplo, bioquímico ou celular). Em algumas modalidades, o termo "inibe seletivamente", como usado em comparação com inibição de EGFR WT significa que o Composto 1 é pelo menos 50 vezes mais potente, pelo menos 45 vezes, pelo menos 40, pelo menos 35, pelo menos 30, pelo menos 25, ou pelo menos 20 vezes mais potente como um inibidor de pelo menos uma mutação de EGFR, como aqui definido e descrito, em comparação com EGFR WT.

[00137] Como usado neste caso, o termo "fraco em relação ao EGFR WT" significa que um inibidor seletivo de pelo menos uma mutação de EGFR, como definido e descrito acima e neste caso, inibe EGFR no limite superior de detecção de pelo menos um ensaio, tais como aqueles descritos no pedido de patente '061 (por exemplo, bioquímico ou celular como descrito em detalhe nos Exemplos 56-58). Os ensaios *in vitro* incluem ensaios que determinam a inibição da atividade de fosforilação e/ou as consequências funcionais subsequentes ou a atividade de ATPase do EGFR ativado (WT ou mutante). Ensaio alternativo *in vitro* quantificam a capacidade de o inibidor se ligar ao EGFR (WT ou mutante). A ligação com o inibidor pode ser medida por marcação radioativa do inibidor antes da ligação, isolamento do complexo de inibidor/EGFR (WT ou mutante) e determinação da quantidade de marcação radioativa ligada. Alternativamente, a ligação com o inibidor pode ser determinada por realização de um experimento de competição em que novos inibidores são incubados com EGFR (WT ou mutante) ligados a ligantes radioativos conhecidos. Em algumas modalidades, o termo "fraco em relação ao EGFR WT" significa que o Composto 1 ini-

be EGFR WT com uma  $IC_{50}$  de pelo menos 10  $\mu$ M, de pelo menos 9  $\mu$ M, de pelo menos 8  $\mu$ M, de pelo menos 7  $\mu$ M, de pelo menos 6  $\mu$ M, de pelo menos 5  $\mu$ M, de pelo menos 3  $\mu$ M, de pelo menos 2  $\mu$ M ou de pelo menos 1  $\mu$ M.

[00138] Em certas modalidades, o Composto 1 inibe seletivamente (a) pelo menos uma mutação de ativação e (b) T790M e (c) é fraco em relação ao WT. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de ativação é uma mutação de deleção. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de ativação é uma mutação pontual. Em algumas modalidades, uma mutação de ativação é delE746-A750. Em algumas modalidades, uma mutação de ativação é L858R. Em algumas modalidades, uma mutação de ativação é G719S.

[00139] Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de EGFR é L858R e/ou T790M.

[00140] Sem desejar ficar ligado a qualquer teoria em particular, acredita-se que a administração do Composto 1 a um paciente que possua pelo menos uma mutação de ativação pode evitar a formação da mutação de resistência T790M. Desse modo, em certas modalidades, a presente invenção fornece um processo para a inibição de uma mutação de ativação em um paciente que compreende administrar ao paciente o Composto 1 ou uma composição do mesmo, como descrito neste caso.

[00141] Um perito na técnica irá considerar que certos pacientes possuem uma forma oncogênica da mutação T790M, isto é, a mutação T790M está presente antes da administração de qualquer inibidor de quinase de EGFR a um paciente e, portanto, é oncogênico. Consequentemente, em algumas modalidades, a presente invenção fornece um processo para inibir T790M oncogênica em um paciente que compreende administrar ao paciente um composto fornecido ou composição do mesmo, como descrito neste caso.

[00142] Em certas modalidades, a quantidade do Composto **1** na composição é eficaz para inibir mensuravelmente pelo menos um mutante de EGFR seletivamente quando comparado ao EGFR WT e outras proteínas quinases (por exemplo, ErbB2, ErbB4, uma TEC-quinase e/ou JAK3), em uma amostra biológica ou em um paciente.

[00143] Como usado neste caso, os termos "tratamento", "tratar" e "que trata" referem-se a reverter, aliviar, retardar o início de ou inibir o progresso de uma doença ou de um distúrbio ou de um ou mais sintomas dos mesmos, como descrito neste caso. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser administrado depois que um ou mais sintomas se desenvolveram. Em outras modalidades, o tratamento pode ser administrado na ausência de sintomas. Por exemplo, o tratamento pode ser administrado a um indivíduo suscetível antes do aparecimento de sintomas (por exemplo, à luz de um histórico de sintomas e/ou à luz de fatores genéticos ou outros de susceptibilidade). O tratamento também pode continuar depois que os sintomas desapareceram, por exemplo, para evitar ou retardar a sua recorrência.

[00144] O Composto **1** é um inibidor de pelo menos um mutante de EGFR e, portanto, é útil para tratar um ou mais distúrbios associados com a atividade de um de mais mutantes de EGFR (por exemplo, uma mutação de deleção, uma mutação de ativação, uma mutação resistente ou combinação das mesmas). Desse modo, em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar um distúrbio mediado por EGFR mutante que compreende a etapa de administrar a um paciente que necessita do mesmo do Composto **1** ou composição farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00145] Como usado neste caso, o termo distúrbios ou estados de saúde "mediados por EGFR mutante" como usado neste caso significa qualquer doença ou outra condição prejudicial em que se sabe que pelo menos um mutante de EGFR desempenha uma função. Em cer-



tas modalidades, pelo menos um mutante de EGFR é T790M. Em algumas modalidades, pelo menos um mutante de EGFR é uma mutação de deleção. Em certas modalidades, pelo menos um mutante de EGFR é uma mutação de ativação. Em algumas modalidades, pelo menos um mutante de EGFR é L858R e/ou T790M. Em certas modalidades, o Composto 1 inibe seletivamente (a) pelo menos uma mutação de ativação, (b) T790M e (c) é fraco em relação ao WT. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de ativação é uma mutação de deleção. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de ativação é uma mutação pontual. Em algumas modalidades, uma mutação de ativação é delE746-A750. Em algumas modalidades, uma mutação de ativação é L858R. Em algumas modalidades, uma mutação de ativação é G719S.

[00146] Consequentemente, outra modalidade da presente invenção refere-se ao tratamento ou à diminuição da gravidade de uma ou mais doenças em que se sabe que pelo menos um mutante de EGFR desempenha uma função. Especificamente, a presente invenção refere-se a um método de tratamento ou de diminuição da gravidade de uma doença ou estado selecionado de um distúrbio proliferativo, em que o dito método compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo um composto ou uma composição de acordo com a presente invenção.

[00147] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento ou de diminuição da gravidade de um ou mais distúrbios selecionados de um câncer. Em algumas modalidades, o câncer está associado a um tumor sólido. Em certas modalidades, o câncer é câncer de mama, glioblastoma, câncer de pulmão, câncer da cabeça e pescoço, câncer colorretal, câncer da bexiga ou câncer pulmonar de células que não são pequenas. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento ou de diminuição

da gravidade de um ou mais distúrbios selecionados entre carcinoma da célula escamosa, carcinoma da glândula salivar, carcinoma ovariano ou câncer pancreático.

[00148] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento ou de diminuição da gravidade da neurofibromatose do tipo I (NF1), da neurofibromatose do tipo II (NF2), de neoplasmas da célula de Schwann (por exemplo, MPNST's) ou Schwannomas.

[00149] O Composto 1 e as composições do mesmo, de acordo com o método da presente invenção, podem ser administrados usando-se qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para o tratamento ou a diminuição da gravidade de um câncer. A quantidade exata necessária irá variar de indivíduo para indivíduo, dependendo da espécie, da idade e do estado de saúde geral do indivíduo, da gravidade da infecção, do agente em particular, de seu modo de administração e similares. O Composto 1 é de preferência formulado na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade da dosagem. A expressão "forma de dosagem unitária" como usada neste caso refere-se a uma unidade fisicamente isolada do agente apropriado para o paciente a ser tratado. Será entendido, entretanto, que o uso diário total dos compostos e das composições da presente invenção será decidido pelo médico que trata do caso dentro do âmbito do julgamento médico legítimo. O nível da dose eficaz específica para qualquer paciente ou organismo em particular vai depender da variedade de fatores que incluem o distúrbio que está sendo tratado e a gravidade do distúrbio; da atividade do composto específico empregado; da composição específica empregada; da idade, do peso do corpo, da saúde em geral, do sexo e da dieta do paciente; do tempo de administração, da via de administração e da taxa de excreção do composto específico empregado; da duração do tratamento; dos fármacos usa-

dos em combinação ou coincidentes com o composto específico empregado e dos fatores similares bem conhecidos nas técnicas da medicina.

[00150] As composições farmacologicamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas a seres humanos e a outros animais oralmente, retalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, topicamente (como por pós, pomadas ou gotas), bucalmente, como um spray oral ou nasal ou similares, dependendo da gravidade da infecção que está sendo tratada. Em certas modalidades, o Composto 1 pode ser administrado oralmente ou parenteralmente a níveis de dosagem de aproximadamente 0,01 mg/kg até aproximadamente 50 mg/kg e de preferência de desde aproximadamente 0,5 mg/kg até aproximadamente 25 mg/kg, de peso do corpo do indivíduo por dia, uma ou mais vezes ao dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

[00151] As formas líquidas de dosagem para administração oral incluem, porém não são limitadas a, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Além do Composto 1, as formas líquidas de dosagem podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, polietileno glicol (por exemplo, PEG 200, PEG 400, PEG 1000, PEG 2000), propileno glicol, 1, 3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, de amendoim, de milho, de germe, de oliva, de mamona e de gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, succinato de polietileno glicol de Vitamina E (succinato de d-alfa tocoferil polietileno glicol 1000), polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitan e misturas dos mesmos. Além de diluentes inertes, as compo-

sições orais também incluem adjuvantes tais como agentes de umedecimento, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes. As formas líquidas acima também podem ser postas para encher uma capsula mole ou dura a uma dosagem sólida. As cápsulas adequadas podem ser formadas, por exemplo, com gelatina, amido e derivados de celulose (por exemplo, hidroxixelulose, hidropropilmetilcelulose).

[00152] As preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas estéreis injetáveis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida que usa agentes dispersantes ou de umedecimento e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou um solvente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1, 3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, solução de cloreto de sódio U.S.P. e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos estéreis são empregados convencionalmente como um solvente ou um meio de suspensão. Para esta finalidade pode ser empregado qualquer óleo fixo suave inclusive mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, são usados ácidos graxos tal como ácido oleico na preparação de injetáveis.

[00153] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro que retenha bactérias ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou em outro meio injetável estéril antes do uso.

[00154] Para prolongar o efeito do Composto 1 da presente invenção, frequentemente é desejável retardar a absorção do composto proveniente da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou

amorfo com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção do composto então depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de composto administrado parenteralmente é realizada por dissolução ou suspensão do composto em um veículo oleoso. As formas de depósito injetáveis são obtidas por formação de matriz e de microcápsula injetáveis do composto em polímeros biodegradáveis tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da proporção de composto para polímero e da natureza do polímero em particular empregado, a taxa de liberação de composto pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli (ortoésteres) e poli (anidridos). As formulações injetáveis de depósito são também preparadas por aprisionamento do composto em lipossomos ou microemulsões que são compatíveis com os tecidos do corpo.

[00155] As composições para administração retal ou vaginal são de preferência supositórios que podem ser preparados por misturação do Composto 1 desta invenção com excipientes ou veículos não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera para supositório que são sólidos à temperatura ambiente porém líquidos na temperatura do corpo e portanto fundem no reto ou na cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

[00156] As formas sólidas de dosagem para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas sólidas de dosagem, o Composto 1 é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo inerte, farmacologicamente aceitável tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou a) cargas ou diluentes tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarose e acácia, c) umectantes tal como

glicerol, d) agentes de desintegração tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, e) agentes para retardamento de solução tal como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário, g) agentes de umedecimento, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como caulim e argila bentonita e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem também pode compreender agentes de tamponamento.

[00157] As composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas como cargas em cápsulas moles e duras com recheio usando-se excipientes tais como lactose ou açúcar do leite assim como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares. As formas sólidas de dosagem de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Estas podem conter opcionalmente agentes opacificantes e também podem constituir em uma composição que liberam somente o (s) ingrediente (s) ativo (s) ou preferencialmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Os exemplos de composições para incrustação que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. As composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas como cargas em cápsulas moles e duras com recheio que usam excipientes tais como lactose ou açúcar do leite assim como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares.

[00158] O Composto 1 também pode estar em uma forma microencapsulada com um ou mais excipientes como observado acima. As

formas sólidas de dosagem de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos, revestimentos para controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas sólidas de dosagem o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem também podem compreender, como é prática normal, substâncias adicionais sem ser diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes para fabricação de comprimidos e outros auxiliares para fabricação de comprimidos tais como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes de tamponamento. Eles podem opcionalmente conter agentes opacificantes e também podem ser de uma composição que possam liberar apenas o (s) ingrediente (s) ativo (s) ou preferencialmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Os exemplos de composições para incrustação que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

[00159] As formas de dosagem para administração tópica ou transdermal do Composto 1 incluem pomadas, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, sprays, inalantes ou emplastros. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável e com quaisquer conservantes ou tampões necessários como pode ser exigido. Formulação oftálmica, gotas para o ouvido e colírios também são considerados como estando dentro do âmbito desta invenção. Adicionalmente, a presente invenção considera o uso de emplastros transdermais, que possuem a vantagem adicional de fornecer a liberação controlada de um composto para o corpo. Tais formas de dosagem podem ser obtidas por dissolução ou aplicação do composto no meio apropriado. Os melhoradores de absorção também

podem ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada por fornecimento de uma membrana para controlar a taxa ou por dispersão do composto em uma matriz de polímero ou em um gel.

[00160] De acordo com outra modalidade, a invenção refere-se a um método de inibição de pelo menos um mutante de atividade de EGFR (por exemplo, uma mutação de deleção, uma mutação de ativação, mutações resistentes ou combinação das mesmas) em uma amostra biológica que compreende a etapa de contato da dita amostra biológica com o Composto 1 ou com uma composição que compreende o composto. Em certas modalidades, a invenção refere-se a um método de inibir irreversivelmente pelo menos um mutante de atividade de EGFR (por exemplo, uma mutação de deleção, uma mutação de ativação, uma mutação resistente ou combinação das mesmas) em uma amostra biológica que compreende a etapa de contato da amostra biológica com o Composto 1 ou com uma composição que compreende o composto.

[00161] Em certas modalidades, o Composto 1 inibe seletivamente em uma amostra biológica (a) pelo menos uma mutação de ativação, (b) T790M e (c) é fraco em relação ao WT. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de ativação é uma mutação de deleção. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de ativação é uma mutação pontual. Em algumas modalidades, uma mutação de ativação é delE746-A750. Em algumas modalidades, uma mutação de ativação é L858R. Em algumas modalidades, uma mutação de ativação é G719S.

[00162] O termo "amostra biológica", como usado neste caso, inclui, sem limitação, culturas de células ou extratos das mesmas; biópsia obtida de um mamífero ou extratos da mesma e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas ou outros fluidos corpóreos ou extratos dos mesmos.



[00163] A inibição de pelo menos um mutante de atividade de EGFR (por exemplo, uma mutação de deleção, uma mutação de ativação, uma mutação resistente ou combinação das mesmas) em uma amostra biológica é útil para uma variedade de finalidades que são conhecidas de um perito na técnica. Os exemplos de tais finalidades incluem, porém não são limitadas a, transfusão de sangue, transplante de órgão, armazenagem de amostra biológica e ensaios biológicos.

[00164] Outra modalidade da presente invenção refere-se a um método de inibição de pelo menos um mutante de atividade de EGFR (por exemplo, uma mutação de deleção, uma mutação de ativação, uma mutação resistente ou combinação das mesmas) em um paciente que compreende a etapa de administração ao paciente do Composto 1 ou de uma composição que compreenda o composto. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para inibir (a) pelo menos uma mutação de ativação e (b) T790M em um paciente e (c) é fraco em relação ao WT, em que o método compreende administração ao paciente do Composto 1 ou da composição do mesmo. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de ativação é uma mutação de deleção. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de ativação é uma mutação pontual. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para a inibição de pelo menos um mutante de EGFR em um paciente, em que uma mutação de ativação é delE746-A750. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para a inibição de pelo menos um mutante de EGFR em um paciente, em que uma mutação de ativação é L858R. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece pelo menos um mutante de EGFR em um paciente, em que uma mutação de ativação é G719S.

[00165] De acordo com outra modalidade, a invenção refere-se a um método para a inibição de pelo menos um mutante de atividade de

EGFR (por exemplo, uma mutação de deleção, uma mutação de ativação, uma mutação resistente ou combinação das mesmas) em um paciente que compreende a etapa de administração ao paciente do Composto **1** ou de uma composição que compreende o composto. De acordo com certas modalidades, a invenção refere-se a um método de inibir irreversivelmente pelo menos um mutante de atividade de EGFR (por exemplo, uma mutação de deleção, uma mutação de ativação, uma mutação resistente ou combinação das mesmas) em um paciente que compreende a etapa de administração ao dito paciente do Composto **1** ou de uma composição que compreende o composto. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para inibir irreversivelmente (a) pelo menos uma mutação de ativação e (b) T790M em um paciente e (c) é fraco em relação ao WT, em que o dito método compreende administrar ao paciente o Composto **1** ou uma composição do mesmo. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação inibida irreversivelmente por ativação é uma mutação de deleção. Em algumas modalidades, pelo menos uma mutação de ativação inibida irreversivelmente é uma mutação pontual. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para inibir irreversivelmente pelo menos um mutante de EGFR em um paciente, em que uma mutação de ativação é delE746-A750. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para inibir irreversivelmente pelo menos um mutante de EGFR em um paciente, em que uma mutação de ativação é L858R. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para inibir irreversivelmente pelo menos um mutante de EGFR em um paciente, em que uma mutação de ativação é G719S.

[00166] Em outras modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar um distúrbio mediado por um ou mais de pelo menos um mutante de EGFR (por exemplo, uma mutação de deleção,

uma mutação de ativação, uma mutação resistente ou combinação das mesmas) em um paciente em necessidade do mesmo, que compreende a etapa de administrar ao dito paciente o Composto **1** ou a composição farmacologicamente aceitável do mesmo. Tais distúrbios são descritos em detalhe neste caso.

[00167] Dependendo do estado de saúde ou da doença em particular que será tratada, os agentes terapêuticos adicionais, que são normalmente administrados para tratar aquele estado, também podem estar presentes nas composições desta invenção ou como parte de um regime de tratamento que inclui o Composto **1**. Como usado neste caso, os agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar uma doença ou um estado em particular, são conhecidos como "apropriados para a doença ou o estado que está sendo tratado".

[00168] Por exemplo, o Composto **1** ou uma composição farmacologicamente aceitável do mesmo é administrada em combinação com agentes quimioterapêuticos para tratar doenças proliferativas e câncer. Os exemplos de agentes quimioterapêuticos conhecidos incluem, porém não estão limitados a, Adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracil, topotecan, taxol, interferons, derivados da platina, taxano (por exemplo, paclitaxel), alcaloides vinca (por exemplo, vinblastina), antraciclinas (por exemplo, doxorubicina), epipodofilotoxinas (por exemplo, etoposídeo), cisplatina, um inibidor de mTOR (por exemplo, uma rapamicina), metotrexato, actinomicina D, dolastatina 10, colchicina, emetina, trimetrexato, metoprina, ciclosporina, daunorubicina, teniposídeo, anfotericina, agentes de alquilação (por exemplo, clorambucil), 5-fluorouracil, camptotecina, cisplatina, metronidazol e Gleevec™, entre outros. Em outras modalidades, o Composto **1** é administrado em combinação com um agente biológico, tal como Avastina ou VECTIBIX.

[00169] Em certas modalidades, o Composto 1 ou uma composição farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrada em combinação com um agente antiproliferativo ou quimioterapêutico selecionado entre qualquer um ou mais de abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoina, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido de arsênio, asparaginase, azacitidina, BCG Live, bevacuzimab, fluorouracil, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, busulfan, calusterona, capecitabina, camptotecina, carboplatina, carmustina, celecoxib, cetuximab, clorambucil, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dactinomicina, darbepoetin alfa, daunorubicina, denileucina, dexrazoxana, docetaxel, doxorubicina (neutra), cloridrato de doxorubicina, propionato de dromostanolona, epirubicina, epoetina alfa, erlotinib, estramustina, fosfato de etoposídeo, etoposídeo, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, acetato de goserelina, acetato de histrelina, hidroxiuréia, ibritumomab, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, irinotecan, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuproli-da, levamisol, lomustina, acetato de megestrol, melfalan, mercaptopu-rina, 6-MP, mesna, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oprelvekin, oxali-platina, paclitaxel, palifermina, pamidronato, pegademaso, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetrexado dissódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, porfimer de sódio, procarbazina, quinacrina, rasburicase, rituximab, sargramostim, sorafenib, estreptozocina, maleato de suniti-nib, talco, tamoxifen, temozolomida, teniposídeo, VM-26, testolactona, tioguanina, 6-TG, tiotepa, topotecan, toremifene, tositumomab, trastu-zumab, tretinoina, ATRA, mostarda uracil, valrubicina, vinblastina, vin-cristina, vinorelbina, zoledronato ou ácido zoledrônico.

[00170] Outros exemplos de agentes inibidores desta invenção que também podem ser combinados com incluem, sem limitação: trata-

mentos para Doença de Alzheimer, tais como cloridrato de donepezila (Aricept<sup>®</sup>) e rivastigmina (Exelon<sup>®</sup>); tratamentos para Doença de Parkinson, tais como L-DOPA/carbidopa, entacapone, ropinrole, pramipexole, bromocriptina, pergolida, trihexephendil e amantadina; agentes para tratar Esclerose Múltipla (MS), tais como interferon beta (por exemplo, Avonex<sup>®</sup> e Rebif<sup>®</sup>), acetato de glatiramer (Copaxone<sup>®</sup>) e mitoxantrona; tratamentos para asma, tais como com albuterol e montelukast (Singulair<sup>®</sup>); agentes para tratamento de esquizofrenia, tais como zyprexa, risperdal, seroquel e haloperidol; agentes anti-inflamatórios, tais como corticosteróides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida e sulfasalazina; agentes imunomoduladores e imunossupressores, tais como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetil, interferons, corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina e sulfasalazina; fatores neurotróficos, tais como inibidores de acetilcolinesterase, inibidores de MAO, interferons, anti-convulsivos, bloqueadores de canal de íon, riluzol e agentes anti-Parkinsonianos; agentes para tratar doença cardiovascular, tais como beta-bloqueadores, inibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canal de cálcio e estatinas; agentes para tratamento de doenças hepáticas, tais como corticosteróides, colestiramina, interferons e agentes anti-virais; agentes para tratamento de distúrbios do sangue, tais como corticosteróides, agentes anti-leucêmicos e fatores de crescimento e agentes para o tratamento de distúrbios de imunodeficiência, tal como gama globulina.

[00171] Em certas modalidades, o Composto **1** ou uma composição farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrada em combinação com um anticorpo monoclonal ou com um siRNA terapêutico.

[00172] Os agentes adicionais podem ser administrados separadamente de uma composição que contém o Composto **1**, como parte de um regime de dosagem múltipla. Alternativamente, aqueles agentes

podem ser parte de uma única forma de dosagem, misturados com o Composto 1 em uma única composição. Se administrados como parte de regime de dosagem múltipla, os dois agentes ativos podem ser submetidos simultaneamente, sequencialmente ou dentro de um período de tempo um do outro (por exemplo, uma hora, duas horas, seis horas, doze horas, um dia, uma semana, duas semanas, um mês).

[00173] Como usados neste caso, os termos "combinação", "combinado" e termos relacionados se referem à administração simultânea ou sequencial de agentes terapêuticos de acordo com esta invenção. Por exemplo, o Composto 1 pode ser administrado com outro agente terapêutico simultaneamente ou sequencialmente em formas unidades de dosagem separadas ou juntas em uma única forma de dosagem unitária. Consequentemente, a presente invenção fornece uma única forma de dosagem unitária que compreende o Composto 1, um agente terapêutico adicional e um carreador, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável.

[00174] A quantidade do Composto 1 e de agente terapêutico adicional (naquelas composições que compreendem um agente terapêutico adicional como descrito antes) que pode ser combinado com os materiais carreadores para produzir uma única forma de dosagem irá variar dependendo do hospedeiro tratado e do modo de administração em particular. De preferência, as composições desta invenção devem ser formuladas de modo que possa ser administrada uma dosagem de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso do corpo/dia do Composto 1.

[00175] Naquelas composições que incluem um agente terapêutico adicional, aquele agente terapêutico adicional e o Composto 1 podem agir de forma sinérgica. Portanto, a quantidade de agente terapêutico adicional em tais composições pode ser menor do que aquela necessária em uma monoterapia que utiliza somente aquele agente terapêutico. Em tais composições, pode ser administrada uma dosagem de

entre 0,01 – 1,000  $\mu$ g/kg de peso do corpo/dia do agente terapêutico adicional.

[00176] A quantidade de agente terapêutico adicional presente nas composições desta invenção não será maior do que a quantidade que seria normalmente administrada em uma composição que compreende aquele agente terapêutico como o único agente ativo. De preferência a quantidade de agente terapêutico adicional nas composições descritas presentemente estará na faixa de aproximadamente 50% até 100% da quantidade normalmente presente em uma composição que compreende aquele agente como o único agente terapeuticamente ativo.

[00177] O Composto **1** ou composições farmacêuticas do mesmo também podem ser incorporadas às composições para revestimento para um dispositivo implantável para uso em medicina, tais como próteses, válvulas artificiais, enxertos vasculares, stents e catéteres. Os stents vasculares, por exemplo, têm sido usados para evitar a restenose (reestreitamento da parede do vaso depois de ferimentos). No entanto, os pacientes que usam stents ou outros dispositivos implantáveis se arriscam a uma formação de coágulo ou ativação da plaqueta. Estes efeitos indesejados podem ser evitados ou aliviados por pré-revestimento do dispositivo com uma composição farmacêuticamente aceitável que compreende um inibidor de quinase. Os dispositivos implantáveis revestidos com Composto **1** são outra modalidade da presente invenção.

[00178] Todas as características de cada um dos aspectos da invenção se aplicam a todos os outros aspectos *mutatis mutandis*.

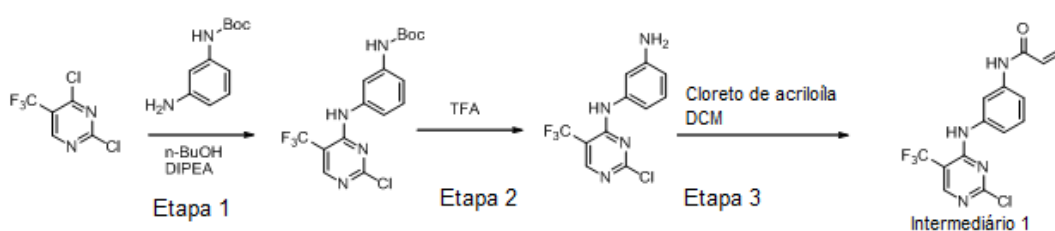
[00179] Para que a invenção descrita neste caso possa ser totalmente entendida, são apresentados os exemplos a seguir. Deve ser entendido que estes exemplos servem para fins ilustrativos apenas e não devem ser considerados como limitativos desta invenção de maneira alguma.

## Exemplificação

**[00180]** Como representado nos Exemplos a seguir, em certos exemplos de modalidades, os compostos são preparados de acordo com os seguintes procedimentos gerais. Será considerado que, embora os métodos gerais representem a síntese de certos compostos da presente invenção, os métodos gerais a seguir e outros métodos conhecidos de um perito na técnica, podem ser aplicados a todos os compostos e às subclasses e às espécies de cada um destes compostos, como descrito neste caso.

### Preparação do Composto 1

**[00181]** A síntese do Composto 1 é descrita em detalhe no Exemplo 3 do pedido de patente '061.



### Etapa 1:

**[00182]** Em um frasco de fundo redondo com 3 gargalos de 25 mL equipado anteriormente com um agitador magnético, Thermo pocket e tubo de secagem de  $\text{CaCl}_2$ , foram carregados N-Boc-1, 3-diaminobenzeno (0,96 g) e n-butanol (9,00 mL). A mistura da reação foi resfriada até 0°C. 2,4-Dicloro-5-trifluorometilpirimidina (1,0 g) foi adicionada gota a gota à mistura da reação acima a 0°C. Diisopropiletilamina (DIPEA) (0,96 mL) foi adicionada gota a gota à mistura da reação acima a 0°C e a mistura da reação foi agitada durante uma hora a 0°C até 5°C. Finalmente, a mistura da reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi agitada durante mais 4 horas à temperatura ambiente. O final da reação foi monitorado por TLC usando-se hexano: acetato de etila (7: 3). O sólido separado por precipitação foi separado por filtração e lavado com 1-



butanol (2 mL). O sólido foi seco sob pressão reduzida a 40°C durante uma hora.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1,48 (s, 9 H), 7,02 (m, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H).

#### **Etapas 2:**

[00183] Ao produto bruto anterior (3,1 g) em diclorometano (DCM) (25 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (TFA) (12,4 mL) lentamente a 0°C. A mistura da reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi agitada durante mais 10 minutos à temperatura ambiente. O produto bruto foi concentrado sob pressão reduzida.

#### **Etapas 3:**

[00184] O produto bruto concentrado foi dissolvido em DIPEA (2,0 mL) e diclorometano (25 mL) e então resfriado até -30°C. À mistura da reação foi adicionado lentamente cloreto de acrilóila (0,76 g) a -30°C. A massa da reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante 1,0 hora. A reação foi monitorada em TLC usando-se hexano: acetato de etila (7:3) como fase móvel. A reação foi completada depois de uma hora. A Etapa 3 forneceu o intermediário 1.

#### **Etapas 4:**

[00185] Para obter um sal do composto **1**, uma mistura de intermediário 1 (16 mg) e 2-metóxi-4-(4-acetilpiperazinil) anilina em dioxana (1,0 mL) com ácido trifluoroacético catalítico foi agitada durante toda a noite a 50°C. O produto bruto foi concentrado sob pressão reduzida e purificado usando-se HPLC (modificador de TFA) para fornecer o composto **1** como um sal de TFA.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10,2 (s, 1 H), 8,2 (br, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,73 (br, 1 H), 7,52 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,45 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,26 (J = 8,2 Hz, 1 H), 7,14 (be, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,42 (dd,  $J = 11,4, 16,9$  Hz, 1 H), 6,24 (d,  $J = 16,9$  Hz, 1 H), 5,75 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,04 (br, 4 H), 2,04 (s, 3 H); massa calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$ : 555,2, achado: 556,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Etapas 5:**

[00186] Para se obter a base livre da Forma de Composto 1 proveniente do sal de TFA, o sal foi adicionado a DCM e resfriado até 0°C. A solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,6% peso/peso) foi adicionada a 0°C. A mistura foi aquecida até 20°C e agitada durante 35 minutos. O pH da camada aquosa era > 8. As camadas foram separadas. A extração da camada aquosa foi realizada usando-se DCM. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. A camada orgânica foi coletada e evaporada para fornecer um sólido de Composto 1.

**Procedimentos Gerais**

[00187] Foi realizada análise por difração de raios X no pó (XRPD) em um Siemens D5000, escaneando-se as amostras entre 3 e 30 ou 50° 2-teta. Para as amostras <100 mg, aproximadamente 5-10 mg de amostra foram comprimidos cuidadosamente sobre uma lâmina de vidro que se adaptou ao suporte da amostra. Para amostras >100 mg, aproximadamente 100 mg de amostra foram comprimidos cuidadosamente em um suporte de plástico para a amostra, de modo que a superfície da amostra fosse lisa e um pouco acima do nível do suporte da amostra. Foram feitas medidas como a seguir:

tamanho da etapa	0,02 °2-teta
tempo da etapa de varredura	1 s
offset	0 °2-teta
tipo da fenda de divergência	fixo
tamanho da fenda de divergência	2,0000°
tamanho da fenda de recepção	0,2 mm
temperatura	20°C
material do anodo	cobre
K-Alpha1	1,54060 Angstroms
K-Alpha2	1,54443 Angstroms
K-Beta	1,39225 Angstroms
Proporção de K-A2/K-A1	0,50000
Ajustes do gerador	40 mA, 40 kV
raio do goniômetro	217,50

[00188] Em microscopia com luz polarizada (PLM), a presença de cristalinidade (refração dupla) foi determinada usando-se um microscópio com polarização Olympus BX50, equipado com uma câmera Motic e software para captura de imagem (Motic Images Plus 2.0). Todas as imagens foram gravadas usando-se a objetiva de 20x, a não ser se for afirmado de outra maneira.

[00189] Para análise termogravimétrica (TGA), aproximadamente 5-10 mg de material foram pesados exatamente em uma cuba aberta de alumínio e carregados a um analisador termogravimétrico/térmico simultâneo diferencial (TG/DTA) e mantido à temperatura ambiente. A amostra foi então aquecida a uma taxa de 10°C/minuto de 25°C até 300°C durante cujo intervalo de tempo foi registrada a variação no peso da amostra juntamente com quaisquer eventos térmicos diferenciais (DTA). Foi usado nitrogênio como o gás de purga, a uma vazão de 100 cm<sup>3</sup>/minuto.

[00190] Para padrão de varredura diferencial (DSC), foram pesados aproximadamente 5-10 mg de material em uma cuba aberta de alumínio DSC e selada não hermeticamente com uma tampa de alumínio perfurada. A cuba da amostra foi então carregada em um Seiko DSC6200 (equipado com um sistema de resfriamento) resfriada e mantida a 25°C. Uma vez obtida uma resposta estável de aquecimento-fluxo, a amostra e a referência foram aquecidas até aproximadamente 260°C a uma taxa de varredura de 10°C/min e a resposta de aquecimento-fluxo resultante foi monitorada.

[00191] Foram realizados experimentos de <sup>1</sup>H-RMN em um Bruker AV400 (frequência de <sup>1</sup>H: 400 MHz). Foram realizados experimentos de <sup>1</sup>H de cada amostra em DMSO deuterado e cada amostra foi preparada para aproximadamente 10 mg de concentração.

[00192] Para sorção dinâmica de vapor (DVS), aproximadamente 10 mg de amostra foram colocados em uma cuba de equilíbrio de sor-

ção de vapor de tela de arame e carregada dentro de um equilibrador de sorção de vapor dinâmico DVS-1 por Sistemas de Medição de Superfície. A amostra foi sujeita a um perfil de elevação de umidade relativa (de umidade relativa) de 20 – 90% a incrementos de 10%, mantendo-se a amostra em cada etapa até que tivesse sido atingido um peso estável (99,5% da etapa completada). Depois de completado o ciclo de sorção, a amostra foi seca usando-se o mesmo procedimento, porém levando tudo até 0% de umidade relativa e finalmente retornada ao ponto de partida de 20% de umidade relativa. A variação de peso durante os ciclos de sorção/dessorção foi comparada graficamente, permitindo que seja determinada a natureza higroscópica da amostra.

[00193] Uma espectroscopia no infravermelho (IR) foi realizada em um espectrômetro Bruker ALPHA P. Foi colocado material suficiente no centro da placa do espectrômetro e os espectros foram obtidos usando-se os parâmetros a seguir: resolução –  $4\text{ cm}^{-1}$ , tempo de varredura do fundo – 16 varreduras, tempo de varredura da amostra – 16 varreduras, coleta de dados 4000 a  $400\text{ cm}^{-1}$ , resultado no espectro – transmitância.

[00194] Para titulação Calorimétrica de Karl Fischer (KF), 10 - 15 mg de material sólidos foram pesados exatamente em um pequeno frasco. O sólido foi então introduzido manualmente na célula de titulação de um aparelho para titulação Mettler Toledo C30 Compact Titrator. O pequeno frasco foi pesado novamente depois da adição do sólido e o peso do sólido adicionado entrou no instrumento. A titulação foi iniciada quando a amostra tinha sido dissolvida na célula. O teor de água foi calculado automaticamente pelo instrumento como uma percentagem e os dados foram impressos.

[00195] Foi realizada cromatografia líquida de alto desempenho (H-PLC) em gradiente de fase inversa em um instrumento Agilent 1100 adaptado com uma coluna C18, de  $3,0 \times 100\text{ mm} \times 3,5\text{ }\mu\text{m}$ . O compri-

mento de onda de detecção foi de 240 nm.

[00196] Um banho de dissolução Sotax AT7 (USP 2, aparelhagem EP 2) foi usado para o estudo de dissolução em que foram usadas pás para agitar o meio. Todos os testes foram realizados a 37°C e com uma velocidade da pá de 100 rpm.

[00197] Amostras de cada forma foram expostas a um ambiente de 40°C/75% de umidade relativa durante períodos de um a semana e de duas semanas para determinar a estabilidade. Os sólidos resultantes foram analisados por XRPD e HPLC para estabelecer se tinham ocorrido algumas mudanças.

[00198] Foram criadas suspensões de cada forma polimorfa em água deionizada e agitadas durante aproximadamente 24 horas. O sólido resultante foi então analisado por HPLC para determinar a concentração de material dissolvido.

## **Exemplo 1**

### **Preparação da Forma A**

[00199] Foram pesados aproximadamente 120 mg de Composto 1 e introduzidos em um pequeno frasco suspensos em aproximadamente 2 ml de acetonitrila. Isto foi colocado em ciclo de temperatura entre aproximadamente 0°C e temperatura ambiente (aproximadamente 22°C) mantendo-se agitação em ciclos de duas horas durante um período de 2-3 dias. Durante toda a noite, a amostra foi mantida a aproximadamente 2-5°C. O material sólido foi isolado e deixado secar sob vácuo durante 7 dias.

[00200] Uma análise em XRPD (**Figura 1**) demonstrou que o material era cristalino. Uma análise PLM (não apresentada) indicou cristais muito finos, como agulhas birrefringentes. TGA/DTA (**Figura 2**) apresentou uma perda de peso de 0,4% desde o início até em torno de 150°C provavelmente devido ao solvente não ligado. Nenhuma perda de peso significativa foi observada antes da degradação. Análise DSC

(**Figura 3**) apresentou uma única endoterma no início de em torno de 203,2°C (pico 207,5°C) devido à massa fundida. A análise IR (**Figura 4**) corresponde à entrada de material de base livre. <sup>1</sup>H RMN (não apresentada) realizada em DMSO deuterado apresentou um espectro que correspondia à entrada de base livre. A acetonitrila não parece estar presente. A análise de DVS (**Figura 5**) apresentou uma captação de água de 0,87% entre 20 e 70% de umidade relativa, indicando um material não higroscópico.

[00201] XRPD após DVS indicou que o material permaneceu na forma A (os dados não são apresentados). Nenhuma variação da forma polimorfa foi evidente. Foi observada alguma perda na cristalinidade. A análise KF não detectou a presença de água. Uma análise da pureza por HPLC indicou uma pureza de em torno de 97,6%. A forma A não podia ser detectada por análise com HPLC para a solubilidade aquosa. A solubilidade aquosa, portanto, é baixa.

[00202] A análise com XRPD depois de uma semana de armazenagem (em recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa demonstrou que o material ainda estava coerente com a forma A, com alguma perda na cristalinidade. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 97,5%. Análise com XRPD depois de duas semanas de armazenagem (em recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa demonstrou que o material ainda estava com a forma A, no entanto, tornou-se fracamente cristalino. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 96,3%.

## **Exemplo 2**

### **Preparação da forma B**

[00203] Aproximadamente 120 mg de Composto 1 foram pesados em um pequeno frasco e suspensos em aproximadamente 2 ml de tetra-hidrofurano. Estes foram submetidos a um ciclo de temperatura de entre aproximadamente 0°C e ambiente (aproximadamente 22°C)

mantendo-se agitação em ciclos de duas horas durante um período de 2-3 dias. Durante toda a noite, a amostra foi mantida em torno de 2-5°C. O material sólido foi isolado e deixado para secar sob vácuo à temperatura ambiente durante 7 dias e a 40°C durante mais 2 dias.

[00204] A análise XRPD (**Figura 6**) demonstrou que o material produzido era cristalino. A análise PLM (não apresentada) indicou cristais birrefringentes, semelhantes a bastões. TGA/DTA (**Figura 7**) não apresentou perdas de peso significativas antes da degradação depois da secagem durante 7 dias à temperatura ambiente sob vácuo e por mais 2 dias a 40°C. A análise em DSC (**Figura 8**) apresentou uma endoterma no início 153,6°C (pico 157,6°) diretamente seguida por uma exoterma no pico de 161,3°C indicando uma transição polimórfica aproximadamente. Outra pequena endoterma está presente no pico de 186,0°C, seguida por uma endoterma final no início a 203,9°C (pico 207,9°C) que parece corresponder à massa fundida da forma A. A análise em IR (**Figura 9**) apresentou um número significativo de diferenças e de desvios em comparação com a forma A. A <sup>1</sup>H RMN (não apresentada) realizada em DMSO deuterado apresentou um espectro que correspondia à entrada de base livre. Traços de THF parecem estar presentes. A análise com DVS (**Figura 10**) apresentou uma captação de água de 0,74% entre 20 e 70% de umidade relativa, indicando um material não higroscópico. XRPD pós DVS (não apresentada) indicou que o material permaneceu na forma B. Nenhuma variação da forma polimorfa foi evidente. A análise KF (não apresentada) indicou a presença de aproximadamente 0,97% de água. A análise de pureza com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 97,0%. A forma B não podia ser detectada por análise com HPLC para a solubilidade aquosa. A solubilidade aquosa, portanto, é baixa.

[00205] A análise com XRPD depois de uma semana de armazenagem (em recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa de-

monstrou que o material era predominantemente amorfo. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 96,8%. A análise com XRPD depois de duas semanas de armazenagem (em recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa demonstrou que o material era predominantemente amorfo. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 95,9%.

[00206] Para determinar a relação entre as formas A e B, a amostra da forma B foi aquecida até 120°C e então foi realizada a análise com XRPD. A XRPD apresentou uma mistura da forma B e da forma A, indicando que se a forma B for aquecida, esta começa a se converter à forma A. A forma B também foi aquecida até 160°C (temperatura acima de transição de fase observada em DSC) e então foi realizada a análise com XRPD o que indicou que o material se converteu predominantemente à forma A a esta temperatura. Os resultados de XRPD comparativos são apresentados na Figura 11.

### **Exemplo 3**

#### **Preparação da forma C**

[00207] Aproximadamente 120 mg de Composto 1 foram pesados em um pequeno frasco e suspensos em aproximadamente 100 µl de DMF. Estes foram submetidos a ciclo de temperatura entre aproximadamente 0°C e ambiente (aproximadamente 22°C) mantendo-se agitação em ciclos de duas horas. Depois de aproximadamente duas horas, foram adicionados mais 300µl de DMF. O ciclo de temperatura continuou durante um período de 2-3 dias. Durante toda a noite, a amostra foi mantida a aproximadamente 2-5°C. O material sólido foi isolado e deixado secar sob vácuo à temperatura ambiente durante 7 dias e a 40°C durante mais 2 dias.

[00208] A análise com XRPD (**Figura 12**) demonstrou que o material era cristalino. A análise PLM analysis (não apresentada) indicou cristais birrefringentes, semelhantes a bastões. TGA/DTA (**Figura 13**)



apresentou uma perda de peso de aproximadamente 8,2%. (11,6% em peso de DMF necessários para um mono solvato) depois de secagem durante 7 dias à temperatura ambiente sob vácuo e mais 2 dias a 40°C. A análise com DSC (**Figura 14**) apresentou uma ampla endoterma entre 85-125°C, correspondente à perda de peso em TGA. É observada uma endoterma final no início em torno de 204,4°C (pico 208,3°C) correspondente à massa fundida da forma A. A análise em IR (**Figura 15**) demonstrou algumas diferenças e desvios em comparação com a forma A. <sup>1</sup>H RMN (não apresentada) realizada em DMSO deuterado apresentou um espectro que corresponde à entrada de base livre com um pouco de DMF presente (aproximadamente 3:1 API: DMF).

[00209] A análise de DVS (**Figura 16**) correspondia com os dados de TGA em que se observa que o material contém solvente, que é perdido quando a umidade relativa é aumentada. XRPD pós DVS (não apresentada) indicou que o material convertido to à Forma A durante análise de DVS. A análise KF (não apresentada) indicou a presença de aproximadamente 0,01% de água. A análise de pureza com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 97,3%. A Forma C não podia ser detectada por análise com HPLC para solubilidade aquosa. A solubilidade é, portanto, baixa.

[00210] A análise com XRPD depois de uma semana de armazenagem (recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa apresentou o material convertido à forma A com alguma perda de cristalinidade. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 97,1%. A análise com XRPD depois de duas semanas de armazenagem (recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa demonstrou que o material é fracamente cristalino com os picos presentes correspondentes à forma A. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 96,8%. Os resultados comparativos de XRPD são apresentados na **Figura 17**.

[00211] Para determinar se a forma C permanece a mesma depois de perder o solvente presente, a amostra da forma C foi aquecida até 120°C (isto é, logo depois da temperatura na qual o solvente é removido) e então a análise com XRPD foi realizada. O XRPD demonstrou que o material tinha sido convertido à forma A. Similarmente, depois da secagem à temperatura ambiente sob vácuo durante 7 dias e então durante mais 2 dias a 40°C, a forma C apresentou alguma perda na cristalinidade e converteu-se à forma A. Os resultados comparativos de XRPD são apresentados na Figura 18.

#### **Exemplo 4**

##### **Preparação da Forma D**

[00212] Aproximadamente 120 mg de Composto 1 foram pesados em um pequeno frasco e suspensos em aproximadamente 2 ml de 1,4-dioxana. Esta foi submetida a ciclo de temperatura entre aproximadamente 0°C e ambiente (aproximadamente 22°C) mantendo-se agitação em ciclos de duas horas durante um período de 2-3 dias. Durante toda a noite, a amostra foi mantida em torno de 2-5°C. O material sólido foi isolado e deixado secar sob vácuo durante 7 dias e a 40°C durante mais 2 dias.

[00213] A análise com XRPD demonstrou que a preparação da Forma D fornecida acima resultou em uma mistura da Forma B e da Forma D (**Figura 19**). A análise com PLM indicou cristais birrefringentes, semelhantes a bastões (não apresentados). TGA/DTA (**Figura 20A**) apresentou uma perda de peso de aproximadamente 5,5% entre 60-100°C após secagem durante 7 dias à temperatura ambiente sob vácuo. Depois de secagem durante 7 dias à temperatura ambiente sob vácuo e mais 2 dias a 40°C, o TGA (**Figura 20B**) apresentou uma perda de peso de aproximadamente 1,4% entre 100-150°C. A análise com DSC depois de secagem a 40°C (**Figura 21**) apresentou uma exoterma muito baixa a aproximadamente 146°C. Foi observada então

uma endoterma final no início em torno de 202,6°C (pico 207,4 °C) correspondente à massa fundida de Forma A. A análise em IR (**Figura 22**) correspondeu ao espectro da Forma B, com pequenos picos de 1, 4-dioxana presentes. <sup>1</sup>H-RMN (não apresentada) realizada em DMSO deuterado depois de 7 dias de secagem à temperatura ambiente sob vácuo apresentou um espectro que corresponde à entrada da base livre com um pouco de 1, 4-dioxana presente (aproximadamente 2:1 API: 1, 4-dioxana). A análise com cDVS (**Figura 23**) correspondia aos dados de TGA em que é observado que o material contém solvente que é perdido quando aumenta a umidade relativa. XRPD pós DVS (não apresentada) indicou que o material se converteu completamente na Forma B durante a análise com DVS. A análise com KF (não apresentada) indicou a presença de aproximadamente 1,1% de água. A análise de pureza com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 96,6%. A Forma D não podia ser detectada por análise com HPLC para a solubilidade aquosa. A solubilidade, portanto, é extremamente baixa.

[00214] A análise com XRPD depois de uma semana de armazenagem (recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa demonstrou que o material se convertia completamente na Forma B com alguma perda na cristalinidade. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 96,5%. A análise com XRPD depois de duas semanas de armazenagem (recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa demonstrou que o material era fracamente cristalino com os picos presentes correspondendo com a Forma B. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 95,5%. Os resultados comparativos de XRPD são apresentados na **Figura 24**.

## **Exemplo 5**

### **Preparação da Forma E**

[00215] Aproximadamente 120 mg de Composto **1** foram pesados

em um pequeno frasco e aproximadamente 12 mL de MEK foram então adicionados na tentativa de dissolver o material. Uma suspensão muito fina resultou e esta foi então filtrada para obter uma solução saturada. A solução foi colocada em torno de  $-18^{\circ}\text{C}$  para resfriamento por colisão durante 2-3 dias. O material sólido foi isolado e deixado secar sob vácuo à temperatura ambiente durante 7 dias e a  $40^{\circ}\text{C}$  durante mais 2 dias.

[00216] A análise com XRPD (**Figura 25**) demonstrou que o material era cristalino. A análise com PLM (não apresentada) indicou cristais birrefringentes, semelhantes a bastões. TGA/DTA (**Figura 26**) apresentou uma perda de peso de aproximadamente 5,2% entre aproximadamente  $70-110^{\circ}\text{C}$  depois de secagem durante 7 dias à temperatura ambiente sob vácuo. A análise com DSC (**Figura 27**) apresentou uma ampla endoterma entre  $70-110^{\circ}\text{C}$ , correspondente à perda de peso no TGA. É observada uma endoterma final no início em torno de  $198,4^{\circ}\text{C}$  (pico de  $203,3^{\circ}\text{C}$ ). A análise em IR (**Figura 28**) apresentou alguns pequenos desvios em comparação com a Forma A. A  $^1\text{H}$ -RMN (não apresentada) realizada em DMSO deuterado depois de 7 dias de secagem à temperatura ambiente sob vácuo apresentou um espectro que corresponde à entrada de base livre com uma quantidade não estequiométrica de MEK presente. A análise com DVS (**Figura 29**) apresentou uma captação de água de 0,25% entre 20 e 70% de umidade relativa. XRPD pós DVS (não apresentada) indicou o material convertido à Forma A durante a análise com DVS. KF analysis (não apresentada) indicou a presença de aproximadamente 1,2% de água. A análise de pureza com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 97,8%. A Forma E não podia ser detectada por análise com HPLC para solubilidade aquosa. A solubilidade é, portanto, extremamente baixa.

[00217] A análise com XRPD depois de 1 semana de armazenagem

(recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa demonstrou que o material é predominantemente amorfo com picos visíveis presentes correspondentes à Forma A. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 97,7%. A análise com XRPD depois de duas semanas de armazenagem (recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa demonstrou que o material é predominantemente amorfo com picos visíveis presentes correspondentes à Forma A. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 97,3%. Os resultados comparativos de XRPD são apresentados na **Figura 30**.

[00218] Para se determinar se a Forma E permanece a mesma depois de perder o solvente presente, a amostra da Forma E foi aquecida até 120°C (isto é, logo depois da temperatura à qual o solvente é perdido) e então foi realizada análise com XRPD. A XRPD demonstrou que o material tinha se convertido à Forma A. Similarmente, depois de secagem à temperatura ambiente sob vácuo durante 7 dias e então durante mais 2 dias a 40°C, a Forma E perdeu um pouco da cristalinidade e se converteu na Forma A. Os resultados comparativos de XRPD são apresentados na **Figura 31**.

## **Exemplo 6**

### **Preparação da Forma F**

[00219] Aproximadamente 120 mg de Composto 1 foram pesados em um pequeno frasco de aproximadamente 200µl de NMP foram então adicionados para dissolver o material. A adição de antissolvente foi então realizada pela adição de um total de aproximadamente 4,5ml de TBME em alíquotas de 500 µl para obter uma solução turva. A amostra foi então deixada em repouso durante aproximadamente duas horas antes de o sólido ser isolado. O material sólido foi então deixado secar sob vácuo à temperatura ambiente durante 7 dias e a 40°C durante mais 2 dias.

[00220] A análise com XRPD (**Figura 32**) demonstrou que o materi-

al era cristalino. A análise com PLM (não apresentada) indicou cristais birrefringentes, muito finos, semelhantes a placas que parecem crescer em aglomerados. TGA/DTA (**Figura 33**) apresentou uma perda de peso de aproximadamente 10,2% entre 70-120°C (15,1% em peso de NMP necessário para um mono solvato) após secagem durante 7 dias à temperatura ambiente sob vácuo. A análise com DSC (**Figura 34**) apresentou uma endoterma no início a 97°C (pico a 100,9°C) correspondente e à perda de peso no TGA. É observada uma endoterma final no início aproximadamente a 204,2°C (pico a 208,3°C) correspondente à massa fundida da Forma A. A análise com IR (**Figura 35**) apresentou alguns pequenos desvios em comparação com a Forma A. <sup>1</sup>H-RMN (não apresentada) realizada em DMSO deuterado depois de 7 dias de secagem à temperatura sob vácuo apresentou um espectro que corresponde à entrada de base livre com uma quantidade não estequiométrica de NMP presente. A análise com DVS (**Figura 36**) correspondeu aos dados de TGA em que é observado que o material contém solvente, que é perdido quando é aumentada a umidade relativa. XRPD pós DVS (não apresentada) indicou que o material se converteu predominantemente à Forma A (traços da Forma F restante). A análise com KF (não apresentada) indicou a presença de aproximadamente 0,87% de água. A análise com HPLC de pureza indicou uma pureza de aproximadamente 97,0%. A Forma F não podia ser detectada por análise com HPLC para a solubilidade aquosa. A solubilidade, portanto, é baixa.

[00221] A análise com XRPD depois de uma semana de armazenagem (recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa apresentou o material convertido na Forma A, com alguma perda de cristalinidade. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 96,8%. A análise com XRPD depois de duas semanas de armazenagem (recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa demonstrou que o mate-

rial era parcialmente cristalino com picos presentes correspondentes à Forma A. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 96,3%. Os resultados comparativos de XRPD são apresentados na **Figura 37**.

[00222] Para determinar se a Forma F permanece a mesma depois de perder o solvente presente, a amostra da Forma F foi aquecida até 120°C (isto é, logo após a temperatura na qual o solvente é perdido) e então foi realizada análise com XRPD. A XRPD demonstrou que o material tinha se convertido predominantemente à Forma A. Similarmente, depois de secagem à temperatura ambiente sob vácuo durante 7 dias e então durante mais 2 dias a 40°C, a Forma F perdeu alguma cristalinidade e se converteu predominantemente à Forma A. Os resultados comparativos na XRPD são apresentados na **Figura 38**.

### **Exemplo 7**

#### **Preparação da Forma G**

[00223] Aproximadamente 120 mg de Composto 1 foram pesados em um pequeno frasco e suspensos em aproximadamente 100 µl de NMP. Isto foi submetido a um ciclo de temperatura entre aproximadamente 0°C e ambiente (aproximadamente 22°C) mantendo-se agitação em ciclos de duas horas durante um período de 2-3 dias. Durante toda a noite, a amostra foi mantida aproximadamente a 2-5°C. O material sólido foi isolado e deixado secar sob vácuo à temperatura ambiente durante 7 dias e a 40°C durante mais 2 dias. Uma parte do sólido também foi seca a 80°C durante aproximadamente 4 dias.

[00224] A análise com XRPD (**Figura 39**) demonstrou que o material era cristalino. A análise com PLM (não apresentada) indicou cristais birrefringentes, semelhantes a placas. TGA/DTA (**Figura 40A**) apresentou perdas de peso de aproximadamente 23,6% e 10,2% depois de secagem durante 4 dias à temperatura ambiente sob vácuo. Depois da secagem durante 7 dias à temperatura ambiente sob vácuo e de mais

2 dias a 40°C, o TGA (**Figura 40B**) apresentou uma perda de peso de aproximadamente 6,3% entre aproximadamente 70-110°C. Depois da secagem durante 4 dias a 80°C, o TGA (**Figura 40C**) apresentou uma perda de peso de aproximadamente 2,8% entre aproximadamente 70-110°C. A análise com DSC depois da secagem a 80°C (**Figura 41**) apresentou uma endoterma no início aproximadamente a 205,3°C (pico 210,0°C). A análise com IR depois de 4 dias de secagem à temperatura ambiente (**Figura 42**) apresentou alguns desvios em comparação com a Forma A e também a presença de NMP. <sup>1</sup>H-RMN (não apresentada) realizada em DMSO deuterado depois de 4 dias de secagem à temperatura ambiente sob vácuo correspondeu à entrada de base livre com uma quantidade significativa de NMP presente. A análise com DVS (**Figura 43**) correspondeu aos dados de TGA, em que é observado que o material contém quantidades significativas de solvente que são perdidas quando a umidade relativa é aumentada. XRPD pós DVS (não apresentada) indicou que o material se converteu à Forma A. A análise com KF (não apresentada) indicou a presença de aproximadamente 0,45% de água. A análise da pureza com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 97,0%. A Forma F no cromatograma da HPLC para determinar a solubilidade aquosa estava abaixo do limite de avaliação quantitativa. A solubilidade aquosa, portanto, é baixa.

[00225] A análise com XRPD depois de uma semana de armazenagem (recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa apresentou o material convertido predominantemente à Forma A, com alguma perda de cristalinidade. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 96,8%. A análise com XRPD depois de duas semanas de armazenagem (recipiente aberto) a 40°C/75% de umidade relativa demonstrou que o material se convertia predominantemente à Forma A, com alguma perda de cristalinidade. A análise com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 96,2%. Os resultados comparativos



da XRPD são apresentados na **Figura 44**.

[00226] Depois da secagem à temperatura ambiente sob vácuo durante 7 dias e então durante mais 2 dias a 40°C, a Forma G se converteu à Forma A. Depois da secagem a 80°C durante 4 dias, a Forma G se converteu na Forma A. Os resultados comparativos da XRPD são apresentados na **Figura 45**.

### **Exemplo 8**

#### **Estudos da Estabilidade do Polimorfo**

[00227] Os resultados das suspensões competitivas realizadas à temperatura ambiente (aproximadamente 22°C) e a 60°C estão tabelados a seguir.

**Tabela 1: Resultados da Suspensão Competitiva à Temperatura Ambiente e 60°C**

<b>Sistema de Solvente</b>	Temperatura Ambiente (aprox. 22°C)	60°C
Diclorometano	Forma B	Forma B
Isopropanol	Forma A	Forma A
Acetona	Forma A	Forma A
Acetato de etila	Forma A	Forma A
Acetona : Água (80:20)	Forma A	Forma H

[00228] Pela suspensão tanto à temperatura ambiente como a 60°C, a maioria dos experimentos resultou na conversão à Forma A, indicando desse modo que é provável que a Forma A seja mais estável na Forma em comparação com a Forma B. A Forma B foi obtida coerentemente durante todo o estudo com diclorometano e tetra-hidrofurano. Uma nova forma polimórfica, denominada Forma H, foi obtido partindo da suspensão competitiva realizada em acetona: água (80:20) a 60°C.

### **Exemplo 9**

#### **Preparação da Forma H**

[00229] Aproximadamente 10 mg da Forma A e aproximadamente

10 mg da Forma B foram pesados em um pequeno frasco. Aproximadamente 200µl de acetona: água (80:20%) foram adicionados ao pequeno frasco para formar uma suspensão. A amostra foi deixada sob agitação aproximadamente a 50°C durante 3 dias. O material sólido foi isolado e deixado secar à temperatura ambiente antes de a análise ser realizada. Também foi realizada secagem adicional a 40°C durante 2 dias.

[00230] A análise com XRPD (**Figura 46**) demonstrou que o material era cristalino, com o difractograma diferente de todas as formas polimórficas identificadas. A análise com PLM (não apresentada) indicou cristais birrefringentes, semelhantes a blocos. O material pareceu visualmente de cor amarela. TGA/DTA (**Figura 47**) depois de 2 dias de secagem a 40°C, apresentou uma perda de peso de 4,4 % desde o início até aproximadamente 120°C. a endoterma final no traço de DTA parece corresponder à massa fundida da Forma A. (3,14% em peso são necessários para 1 equivalente molar de água.)

[00231] Para examinar se a Forma H varia para a Forma A depois de aquecimento até 115°C (ponto depois da perda de solvente), o material da Forma H foi aquecido até 115°C e foram então realizadas análise com XRPD e análise com DSC. O difratograma da XRPD (**Figura 48**) depois do aquecimento ainda correspondia à Forma H, com alguma perda na cristalinidade provavelmente devido às condições adversas de aquecimento. A análise com DSC (**Figura 49**) indicou sobreposição de endotermas entre aproximadamente 115-135°C, seguida por uma exoterma no pico de 143,9°C, provavelmente indicando uma transição polimórfica. Uma endoterma final estava presente no início 202,7°C (pico 206,6°C) correspondente à massa fundida da Forma A.

[00232] Para testar se a Forma H absorve água depois da dessolvatação/desidratação do material por aquecimento até 115°C, foi reali-

zado outro teste em que a Forma H foi aquecida até 115°C em uma cuba para TGA. A amostra foi então removida da cuba de TGA e deixada em repouso na bancada durante aproximadamente uma hora. Depois de 1 hora, foi realizada outra TGA até 115°C. TGA para a amostra aquecida até 115°C apresentou uma perda de peso de aproximadamente 4,2% do solvente/água presentes (**Figura 50**).

[00233] TGA depois de sair do material dessolvatado/desidratado sobre a bancada durante aproximadamente uma hora, apresentou uma perda de aproximadamente 3,7% a 115°C (**Figura 51**). O material portanto absorveu água em repouso a condições ambientes na bancada. Isto indica que ele é higroscópico ou se reidrata rapidamente depois da desidratação /dessolvatação.

### **Exemplo 10**

#### **Preparação da Forma I**

[00234] Aproximadamente 5 mL de acetonitrila: água (10%) foram adicionados a aproximadamente 1 g de Composto **1** em base livre para formar uma suspensão. Em um pequeno frasco separado, foram adicionados aproximadamente 3 mL de acetonitrila: água (10%) a 1 equivalente de ácido bromídrico (48%). A solução de ácido foi então adicionada gota a gota durante um período de uma hora à suspensão de base livre mantendo-se agitação e mantendo-se a temperatura entre 0-5°C. Depois da adição completa do ácido, foram adicionados mais 3 mL de acetonitrila: água (10%). A reação foi agitada durante aproximadamente 1 dia antes de ser isolada e seca sob vácuo à temperatura ambiente (aproximadamente 22°C). Foi obtido um rendimento de aproximadamente 79%.

[00235] O material do sal bromidrato do Composto **1** foi moído usando-se um moinho de bolas Retsch Ball Mill durante aproximadamente 25 minutos, com um intervalo de 5 minutos na metade do tempo para evitar o superaquecimento da amostra.

[00236] Aproximadamente 500 mg de material do sal bromidrato do Composto amorfo **1** foram suspensos em aproximadamente 18 mL de acetona: água (90:10). A suspensão foi então submetida a ciclos de temperatura entre 4 e 25°C em ciclos de quatro horas durante aproximadamente 2 dias, antes de serem isolados e secos sob vácuo à temperatura ambiente (aproximadamente 22°C). A análise secundária em peneira foi realizada na Forma I depois da secagem.

[00237] A Forma I teve sua quantidade aumentada para análise adicional. Durante o aumento da quantidade, foi observada uma variação de cor de amarelo para uma cor de bege claro/cor de creme. A análise com XRPD (**Figura 52**) demonstrou que o material produzido **from scale-up** era cristalino e predominantemente coerente com o difratograma da Forma I em pequena escala. IR e <sup>1</sup>H RMN são apresentados na **Figura 53** e na **Figura 54**, respectivamente. A análise com PLM indicou cristais birrefringentes, fibrosos, semelhantes a agulhas quando úmidos. Depois da secagem o material pareceu perder a sua morfologia semelhante a agulhas, aparecendo como pequenas partículas sem morfologia claramente definida. Uma microscopia em estágio quente indicou uma fusão aproximadamente a 135°C com alguma recristalização ocorrendo em torno de 180°C, seguida por fusão completa em torno de 210°C. Depois da secagem sob vácuo durante aproximadamente 72 horas, TGA/DTA indicou uma perda de peso de 2,8% desde aproximadamente 80 até 120°C correspondente a uma endoterma no traço de DTA (**Figura 55**). Foi observada uma exoterma no traço de DTA no início aproximadamente a 149°C (pico aproximadamente a 166°C), seguida por outra endoterma no início aproximadamente a 197°C (pico aproximadamente a 201°C). Depois de repouso a condições ambientes, o TGA/DTA foi reiniciado apresentando uma perda de peso de 2,6% desde o início até aproximadamente 80°C, seguido por outra perda de peso de 2,8% entre aproximadamen-

te 80°C e 120°C correspondente a duas endotermas no traço de DTA (**Figura 56**). Foi então observada uma exoterma no traço de DTA no início aproximadamente a 155°C (pico aproximadamente a 167°C) seguida por outra endoterma no início aproximadamente a 196°C (pico aproximadamente a 202°C). A análise com DSC indicou sobreposição de endotermas partindo do início, seguido por uma exoterma no início aproximadamente a 138°C (pico aproximadamente a 149 °C) e outra endoterma no início aproximadamente a 92°C (pico aproximadamente a 200°C) ( **Figura 57**). A análise com DVS (**Figura 58**) apresentou as seguintes observações:

Ciclo 1 – Sorção de 20-90% de umidade relativa

[00238] A amostra gradualmente absorve aproximadamente 0,66% em massa.

Ciclo 2 – Dessorção 90-0% de umidade relativa

[00239] entre 90-10% de umidade relativa, a massa da amostra diminui gradualmente aproximadamente 1,2%.

[00240] Uma rápida perda de aproximadamente 2,7% ocorre entre 10-0% de umidade relativa.

Ciclo 3 – Sorção de 0-20% de umidade relativa

[00241] Absorção de umidade de aproximadamente 2,8% entre 0-20% de umidade relativa.

[00242] O material de entrada que contém aproximadamente 5,6% de água pareceu ser relativamente não higroscópico. Aproximadamente 1 equivalente de água foi perdido nas percentagens mais baixas de umidade relativa. A análise com XRPD pós DVS indicou que o material permanecia como a Forma I (**Figura 59**). Nenhuma variação da forma polimórfica ficou evidente. A análise com KF indicou a presença de aproximadamente 5,4% de água. A análise de pureza com HPLC indicou uma pureza de aproximadamente 99,66% (**Figura 60**). Uma cromatografia iônica indicou a presença de 1,64% de brometo (aproxima-

damente 12,57% necessário para 1 equivalente). A análise com XRPD realizada nos sólidos em experimento de solubilidade termodinâmica que restam depois de 24 horas, indicou que para o pH de 6,6, 4,5 e 3,0 o material permaneceu como a Forma I (**Figura 61**). Para o pH 1, o material pareceu ser uma mistura da Forma I e possivelmente o sal com o HCl formado durante a seleção.

[00243] Pela caracterização realizada na Forma I, esta Forma foi determinada como sendo uma versão hidratada da base livre em vez de uma forma de sal brometo. Os dados de TGA/DTA e de DVS parecem sugerir que este pode ser um monohidrato higroscópico ou uma forma desidratada.

[00244] ***Estudos de Estabilidade em 7 dias a 25°C, 80°C, 40°C/75% de umidade relativa (condições abertas e fechadas).*** Aproximadamente 15 mg da Forma I foram colocados separadamente em pequenos frascos e então expostos a ambientes 25°C, 80°C e 40°C/75% de umidade relativa (pequenos frascos abertos e fechados) durante 1 semana para determinar a estabilidade. Os sólidos resultantes foram analisados por XRPD e HPLC para estabelecer se ocorreu alguma variação. Os resultados são apresentados nas Tabelas 2 e 3 e nas **Figuras 62 e 63**.

**Tabela 2 – Estudos de estabilidade de uma semana (Recipiente aberto)**

Condição	Pureza	Análise com XRPD
40°C/75% de umidade relativa	98,9%	Forma I
80°C	98,5%	Forma I (alguma perda na cristalinidade)
25°C	98,7%	Forma I

**Tabela 3 – estudos de estabilidade de 1 semana (Recipiente fechado)**

Condição	Pureza	Análise com XRPD
40°C/75% de umidade relativa	99,3%	Forma I (alguma perda na cristalinidade)
80°C	99,2%	Forma I (alguma perda na cristalinidade)
25°C	99,4%	Forma I

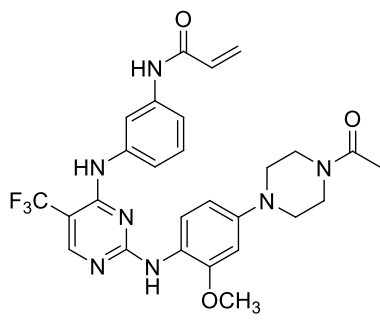
[00245] **Estudos de Solubilidade Termodinâmica.** Foram criadas suspensões da Forma I em meios de vários pHs (pH 1; pH 3; pH 4,5 e pH 6,6) e agitados durante aproximadamente 24 horas. Depois de 24 horas, as suspensões foram filtradas e a solução analisada por HPLC para determinar a solubilidade nos vários níveis de pH. Para as soluções tamponadoras, foi usado KCl /HCl para pH 1 e combinações de citrato/fosfato para pH 3, 4,5 e 6,6 (10mM). O pH das soluções também foi medido antes da análise com HPLC. A análise com XRPD foi realizada nos sólidos restantes depois de 24 horas com agitação. Os resultados são apresentados na Tabela 4:

**Tabela 4 – Estudos de Solubilidade Termodinâmica**

pH do Tampão	pH antes da análise	Solubilidade (mg/mL)
1	0,95	3,266
3	2,26	0,023
4,5	3,38	0,002
6,6	5,04	Não detectada

## REIVINDICAÇÕES

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



em que o Composto 1 é uma base livre; e

em que:

a forma sólida é não solvatada e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios-X selecionados daqueles em  $6,73 \pm 0,3$ ,  $18,30 \pm 0,3$ ,  $18,96 \pm 0,3$  e  $25,48 \pm 0,3$  graus 2-teta; ou

a forma sólida é não solvatada e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios-X selecionados daqueles em  $10,67 \pm 0,3$ ,  $12,21 \pm 0,3$ ,  $18,11 \pm 0,3$ ,  $19,24 \pm 0,3$  e  $21,53 \pm 0,3$  graus 2-teta; ou

a forma sólida é um solvato de dimetilformamida e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios-X selecionados daqueles em  $16,32 \pm 0,3$ ,  $18,82 \pm 0,3$ ,  $20,26 \pm 0,3$ ,  $22,58 \pm 0,3$  e  $25,36 \pm 0,3$  graus 2-teta; ou

a forma sólida é um solvato de 1,4-dioxano e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios-X selecionados daqueles em  $18,40 \pm 0,3$ ,  $19,31 \pm 0,3$ ,  $20,14 \pm 0,3$ ,  $20,53 \pm 0,3$  e  $25,25 \pm 0,3$  graus 2-teta; ou

a forma sólida é um solvato de metil etil cetona e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios-X selecionados daqueles em  $5,78 \pm 0,3$ ,  $12,57 \pm 0,3$ ,  $15,34 \pm 0,3$ ,  $19,10 \pm 0,3$  e  $24,80 \pm 0,3$  graus 2-teta; ou

a forma sólida é um solvato de N-metil-2-pirrolidona e tem



um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios-X selecionados daqueles em  $15,51 \pm 0,3$ ,  $16,86 \pm 0,3$ ,  $18,80 \pm 0,3$ ,  $20,97 \pm 0,3$  e  $23,32 \pm 0,3$  graus 2-teta; ou

a forma sólida é um solvato de N-metil-2-pirrolidona e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios-X selecionados daqueles em  $6,79 \pm 0,3$ ,  $17,86 \pm 0,3$ ,  $19,43 \pm 0,3$ ,  $19,98 \pm 0,3$  e  $22,35 \pm 0,3$  graus 2-teta; ou

a forma sólida é um hidrato e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios-X selecionados daqueles em  $10,82 \pm 0,3$ ,  $11,08 \pm 0,3$ ,  $18,45 \pm 0,3$ ,  $22,85 \pm 0,3$  e  $25,06 \pm 0,3$  graus 2-teta; ou

a forma sólida é um hidrato e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios-X selecionados daqueles em  $6,13 \pm 0,3$ ,  $12,22 \pm 0,3$ ,  $15,91 \pm 0,3$ ,  $18,35 \pm 0,3$ ,  $18,88 \pm 0,3$  e  $21,90 \pm 0,3$  graus 2-teta.

2. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é não solvatada e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a  $6,73 \pm 0,3$ ,  $18,30 \pm 0,3$ ,  $18,96 \pm 0,3$  e  $25,48 \pm 0,3$  graus 2-teta.

3. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é não solvatada e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a  $10,67 \pm 0,3$ ,  $12,21 \pm 0,3$ ,  $18,11 \pm 0,3$ ,  $19,24 \pm 0,3$  e  $21,53 \pm 0,3$  graus 2-teta.

4. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é solvato de dimetilformamida e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a  $16,32 \pm 0,3$ ,  $18,82 \pm 0,3$ ,  $20,26 \pm 0,3$ ,  $22,58 \pm 0,3$  e  $25,36 \pm 0,3$  graus 2-teta.

5. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é um solvato de 1,4-dioxano e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a  $18,40 \pm 0,3$ ,  $19,31 \pm 0,3$ ,  $20,14 \pm 0,3$ ,  $20,53 \pm 0,3$  e  $25,25 \pm 0,3$  graus 2-teta.

6. Forma sólida de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é um solvato de metil etil cetone e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a  $5,78 \pm 0,3$ ,  $12,57 \pm 0,3$ ,  $15,34 \pm 0,3$ ,  $19,10 \pm 0,3$  e  $24,80 \pm 0,3$  graus 2-teta.

7. Forma sólida de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é um solvato de N-metil-2-pirrolidona e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a  $15,51 \pm 0,3$ ,  $16,86 \pm 0,3$ ,  $18,80 \pm 0,3$ ,  $20,97 \pm 0,3$  e  $23,32 \pm 0,3$  graus 2-teta.

8. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é um solvato de N-metil-2-pirrolidona e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a  $6,79 \pm 0,3$ ,  $17,86 \pm 0,3$ ,  $19,43 \pm 0,3$ ,  $19,98 \pm 0,3$  e  $22,35 \pm 0,3$  graus 2-teta.

9. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é um hidrato e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a  $10,82 \pm 0,3$ ,  $11,08 \pm 0,3$ ,  $18,45 \pm 0,3$ ,  $22,85 \pm 0,3$  e  $25,06 \pm 0,3$  graus 2-teta.

10. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é um hidrato e tem um ou mais picos em seu padrão de difração de pó de raios X selecionados entre aqueles a  $6,13 \pm 0,3$ ,  $12,22 \pm 0,3$ ,  $15,91 \pm 0,3$ ,  $18,35 \pm 0,3$ ,  $18,88 \pm 0,3$  e  $21,90 \pm 0,3$  graus 2-teta.

11. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende a forma sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, e um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

12. Uso de uma forma sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição para seletivamente inibir pelo menos um mutante de EGFR em comparação com o EGFR do tipo selvagem (EGFR WT).

13. Uso de uma forma sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição para o tratamento de um distúrbio ou de uma condição mediados por EGFR mutante.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o distúrbio ou a condição é um câncer.

Contagens

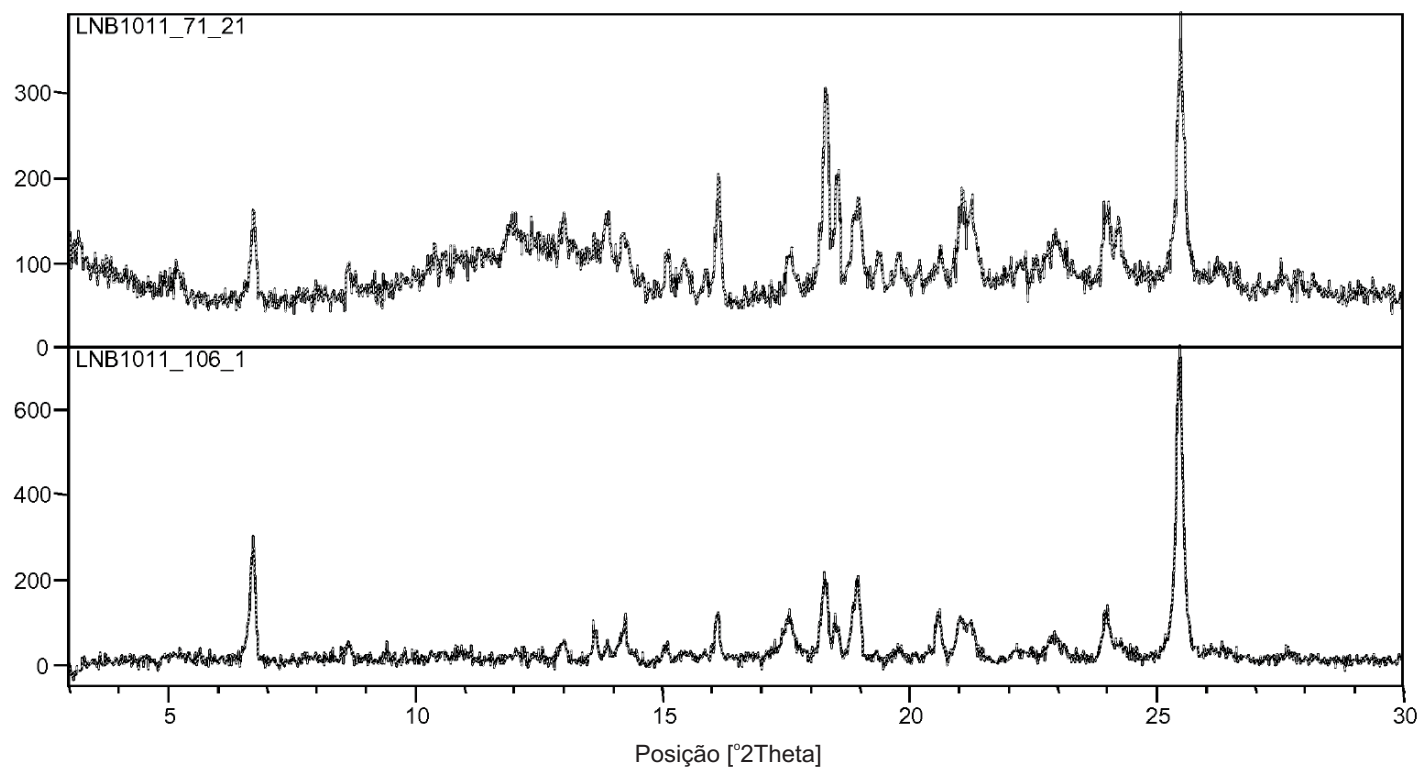


FIG. 1

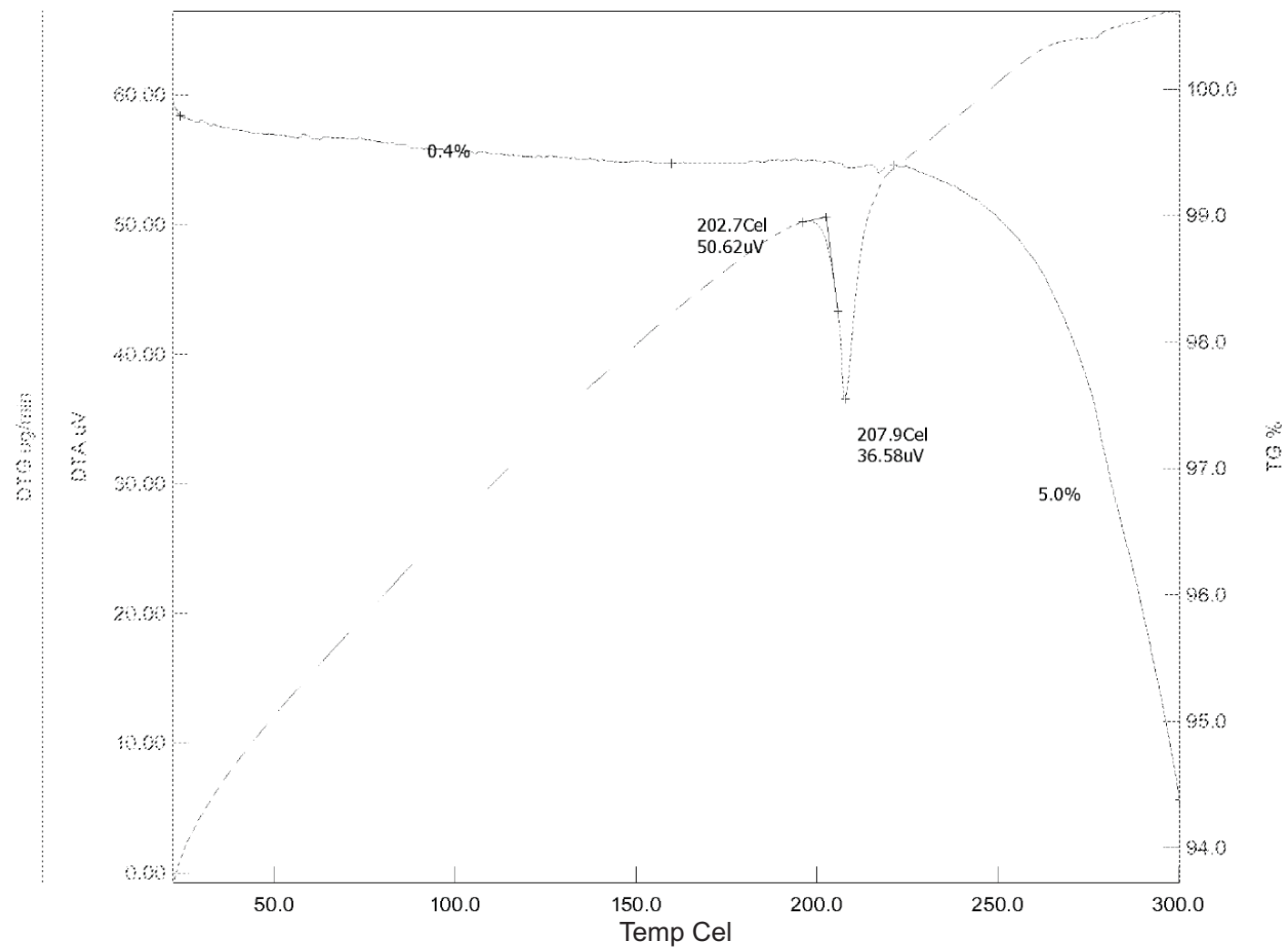


FIG. 2

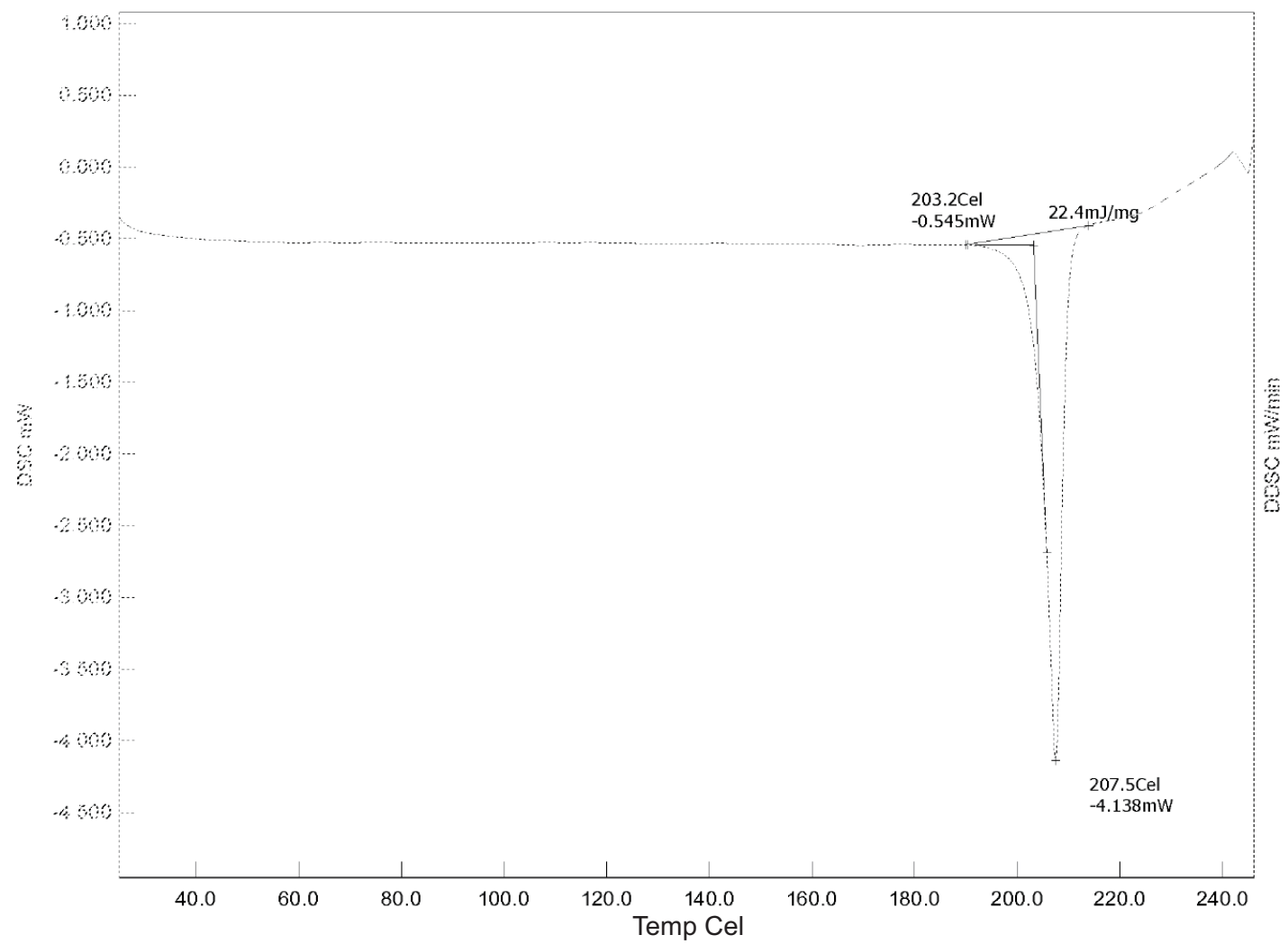


FIG. 3

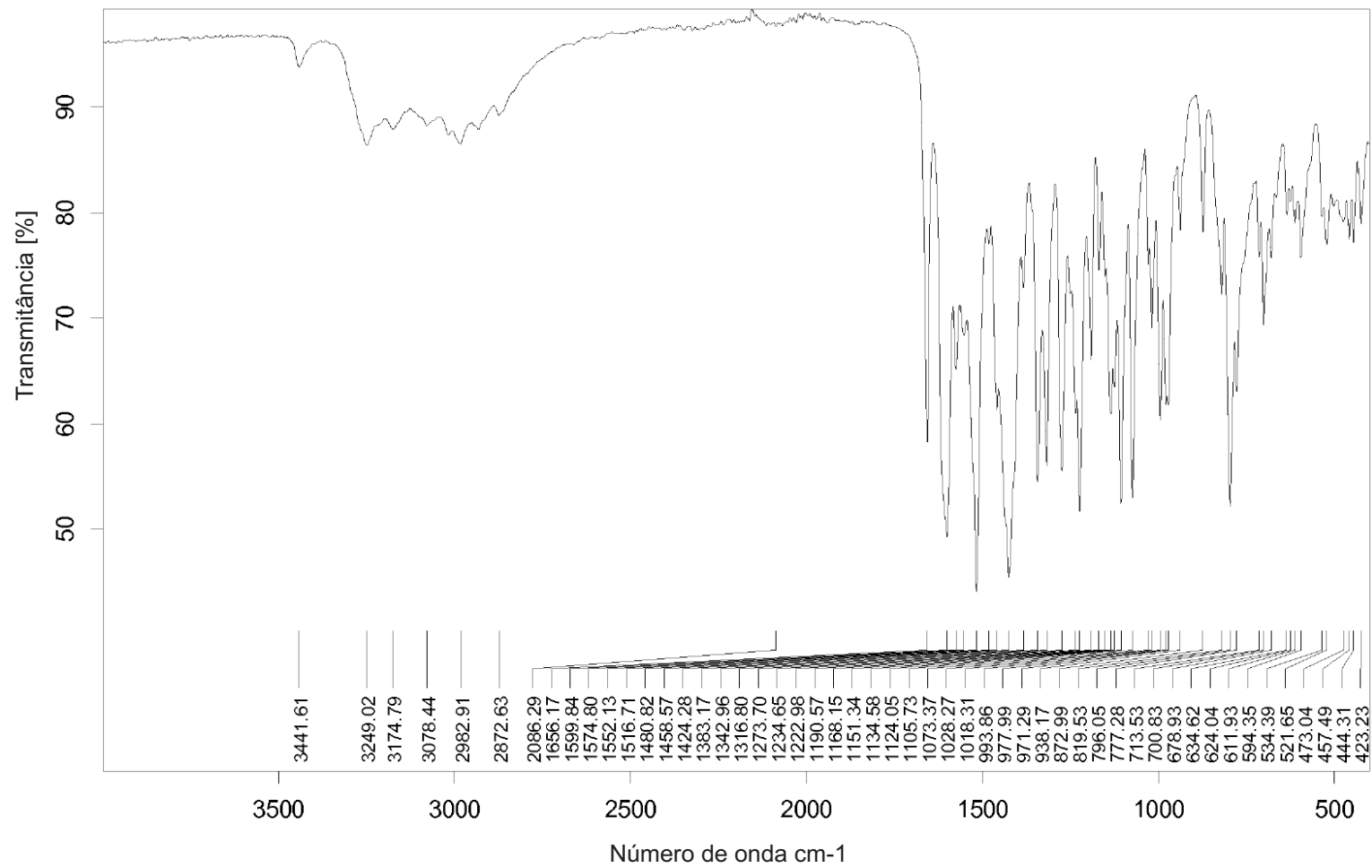


FIG. 4

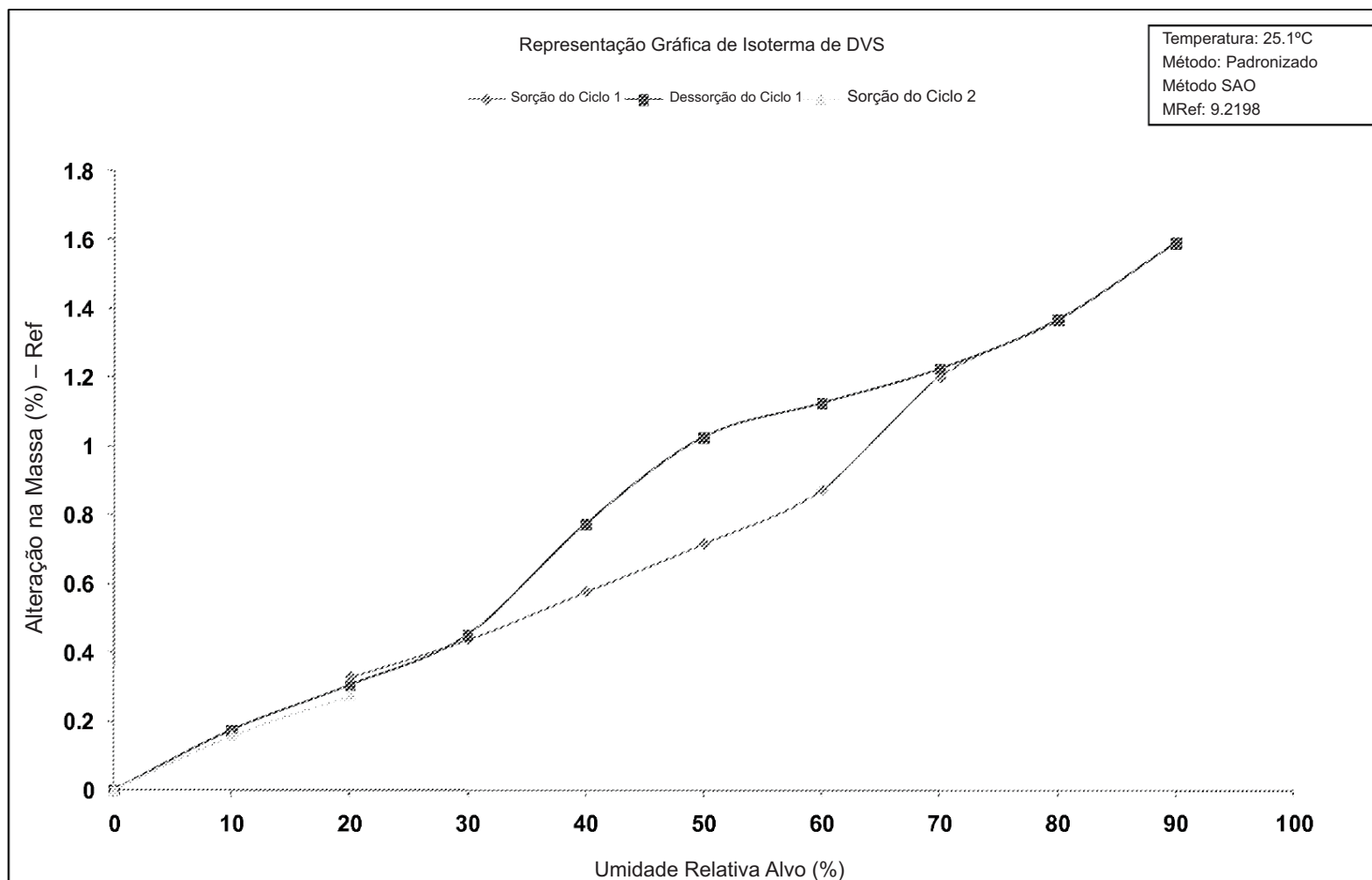


FIG. 5



Contagens

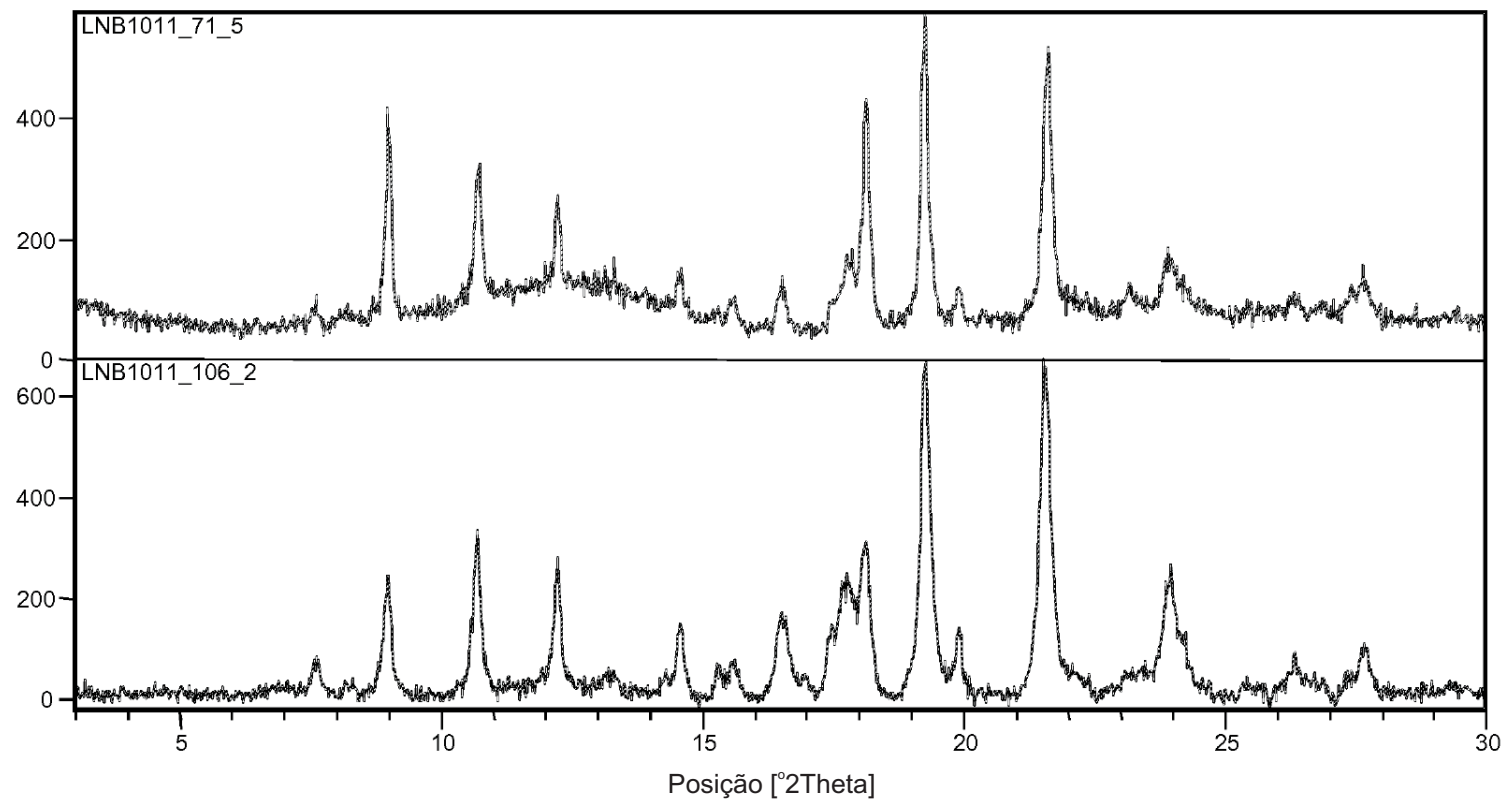


FIG. 6

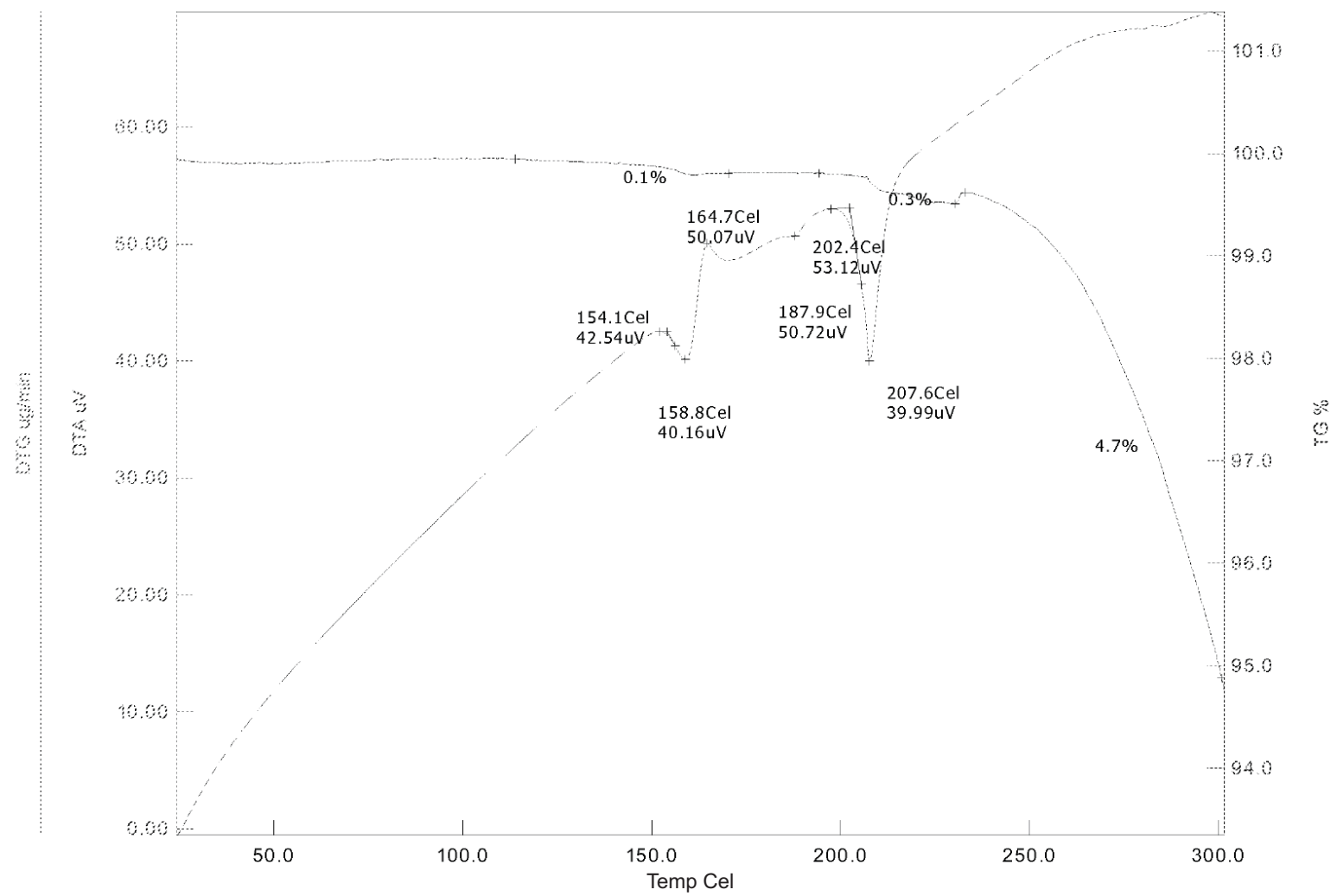


FIG. 7

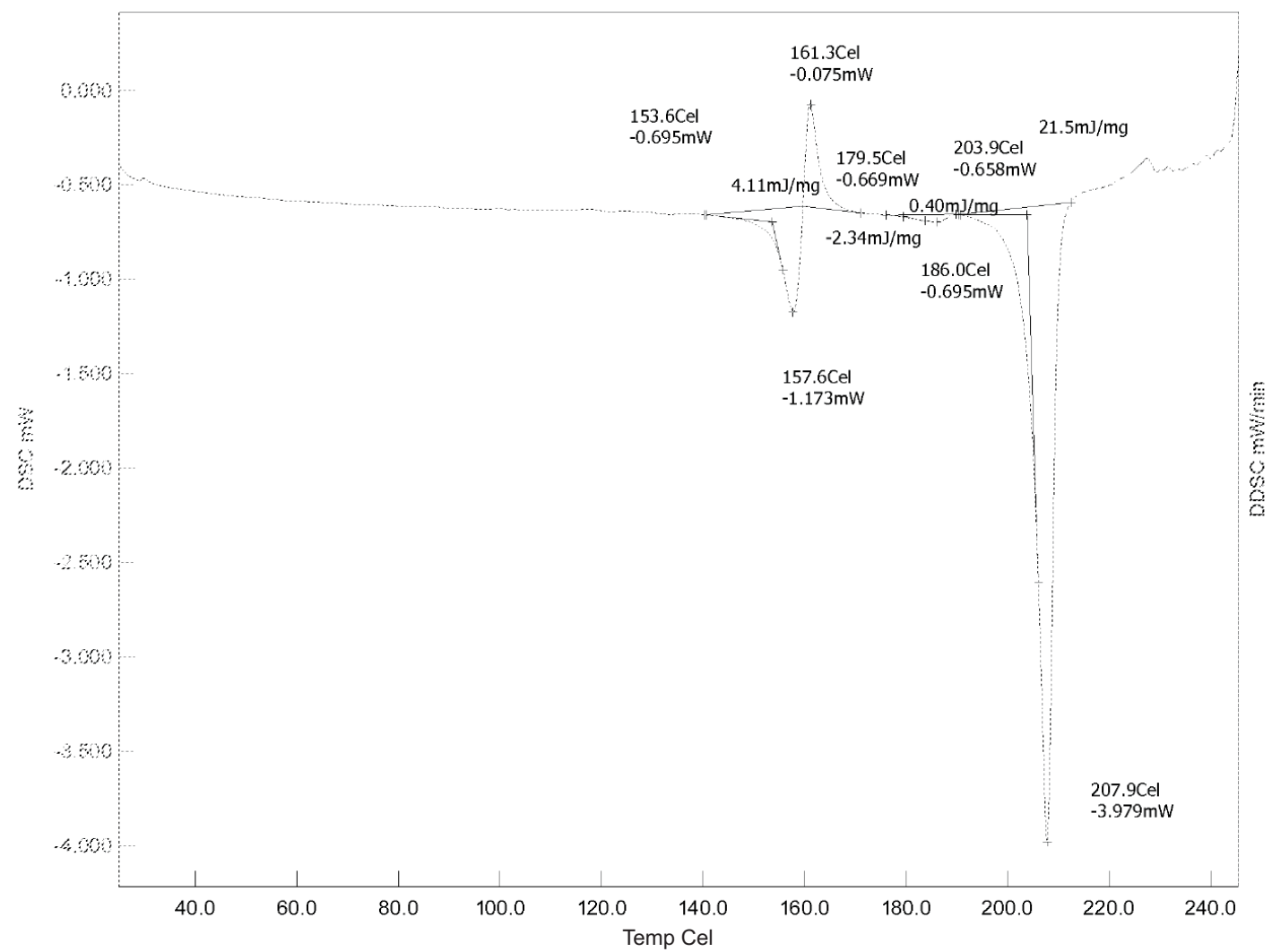


FIG. 8

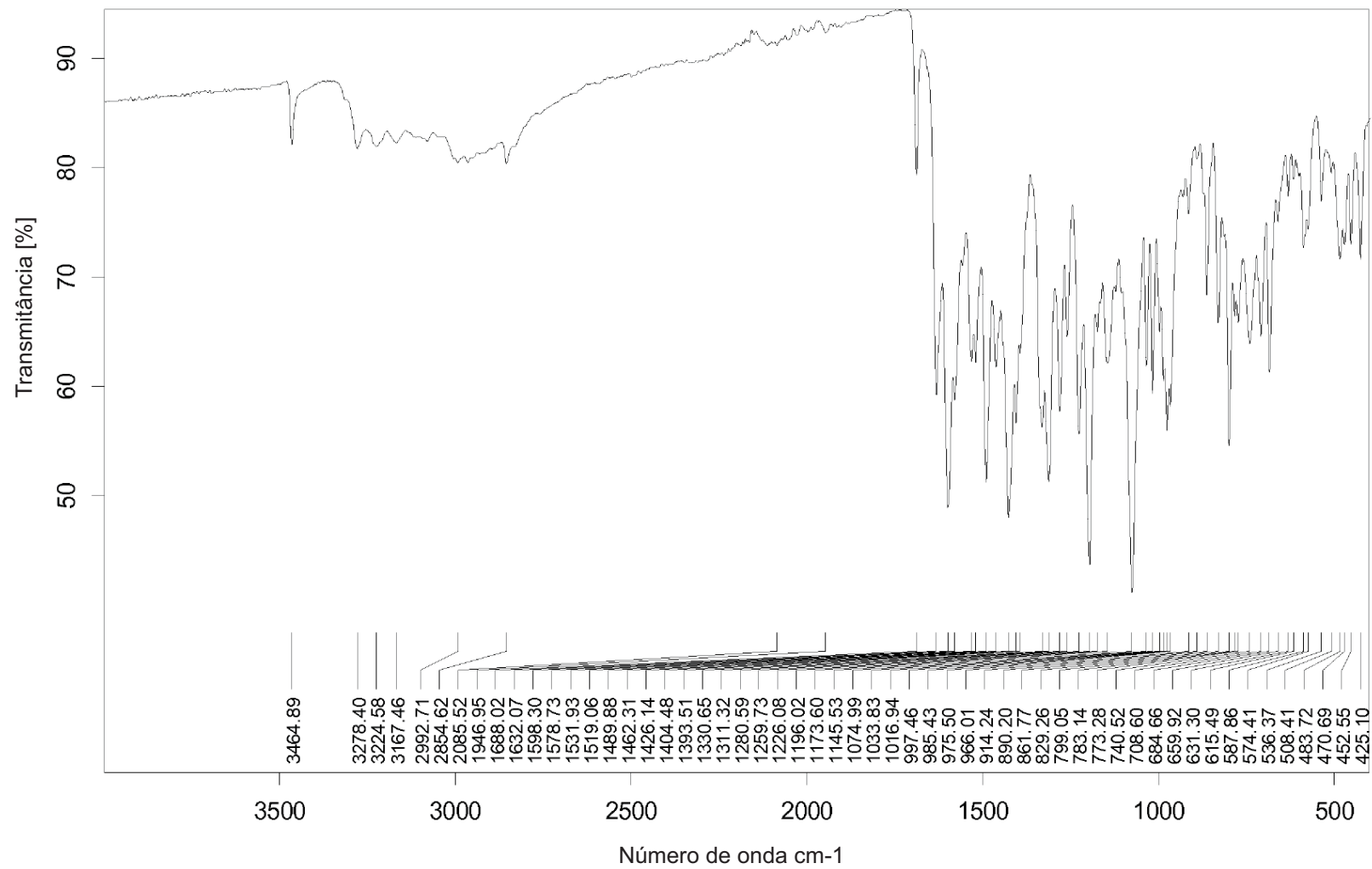


FIG. 9

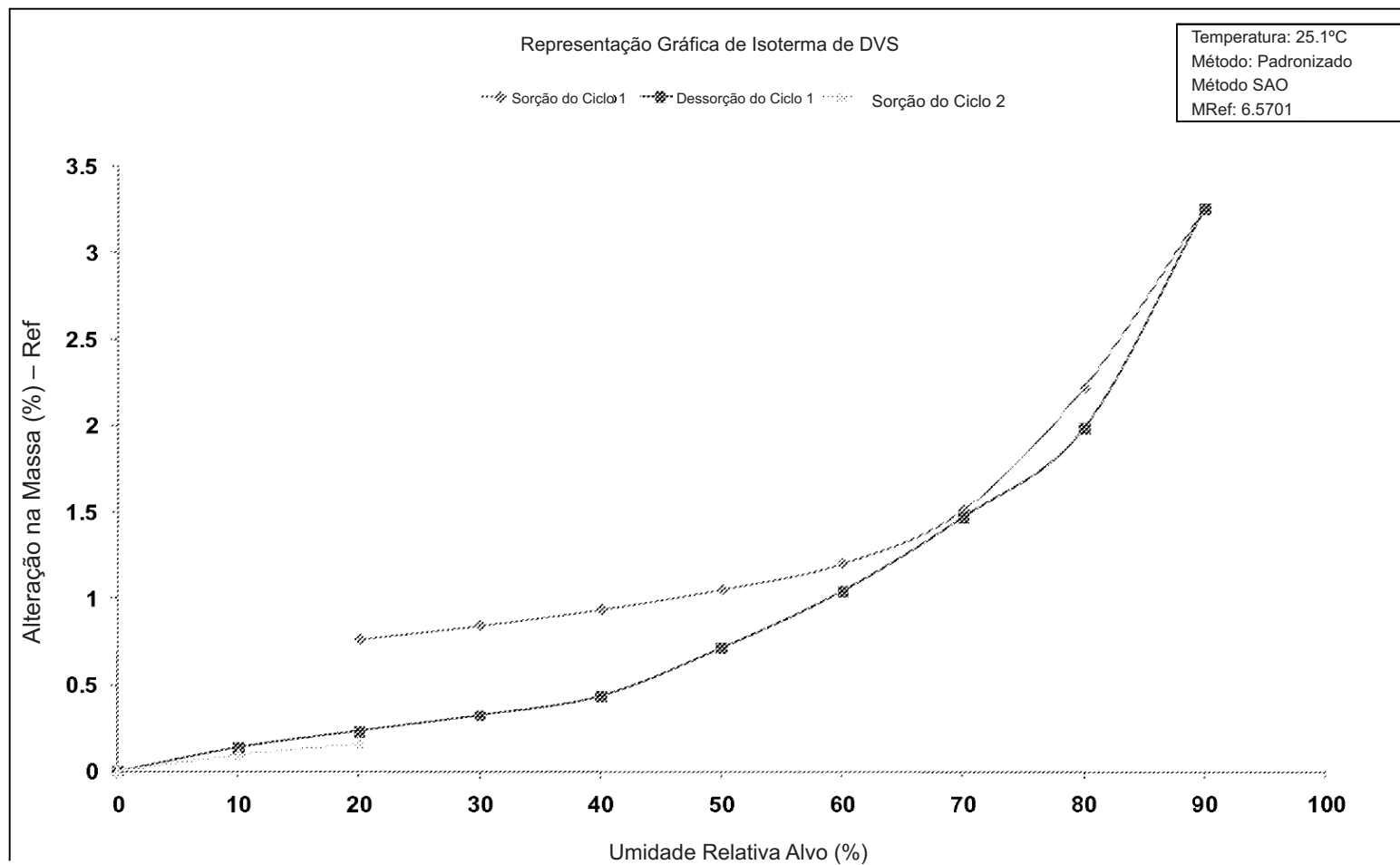


FIG. 10

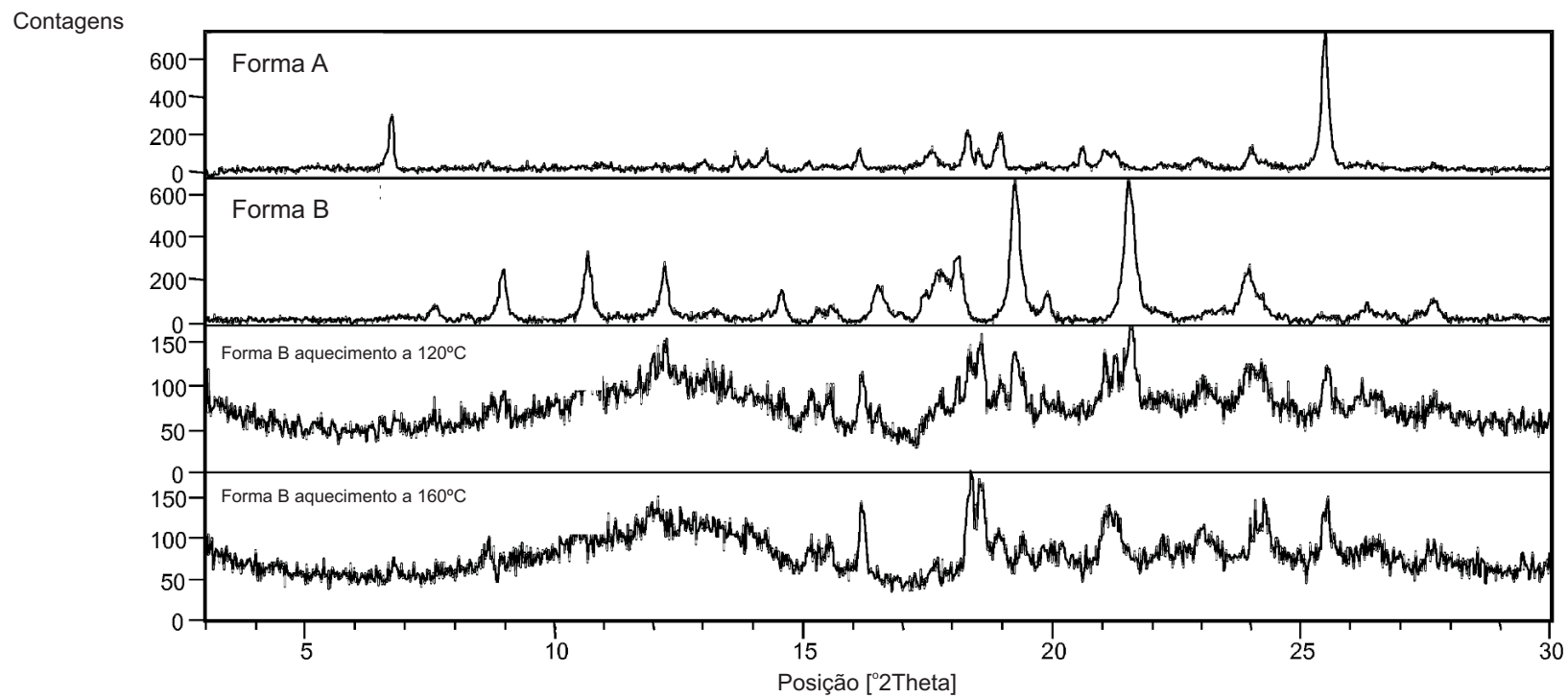


FIG. 11

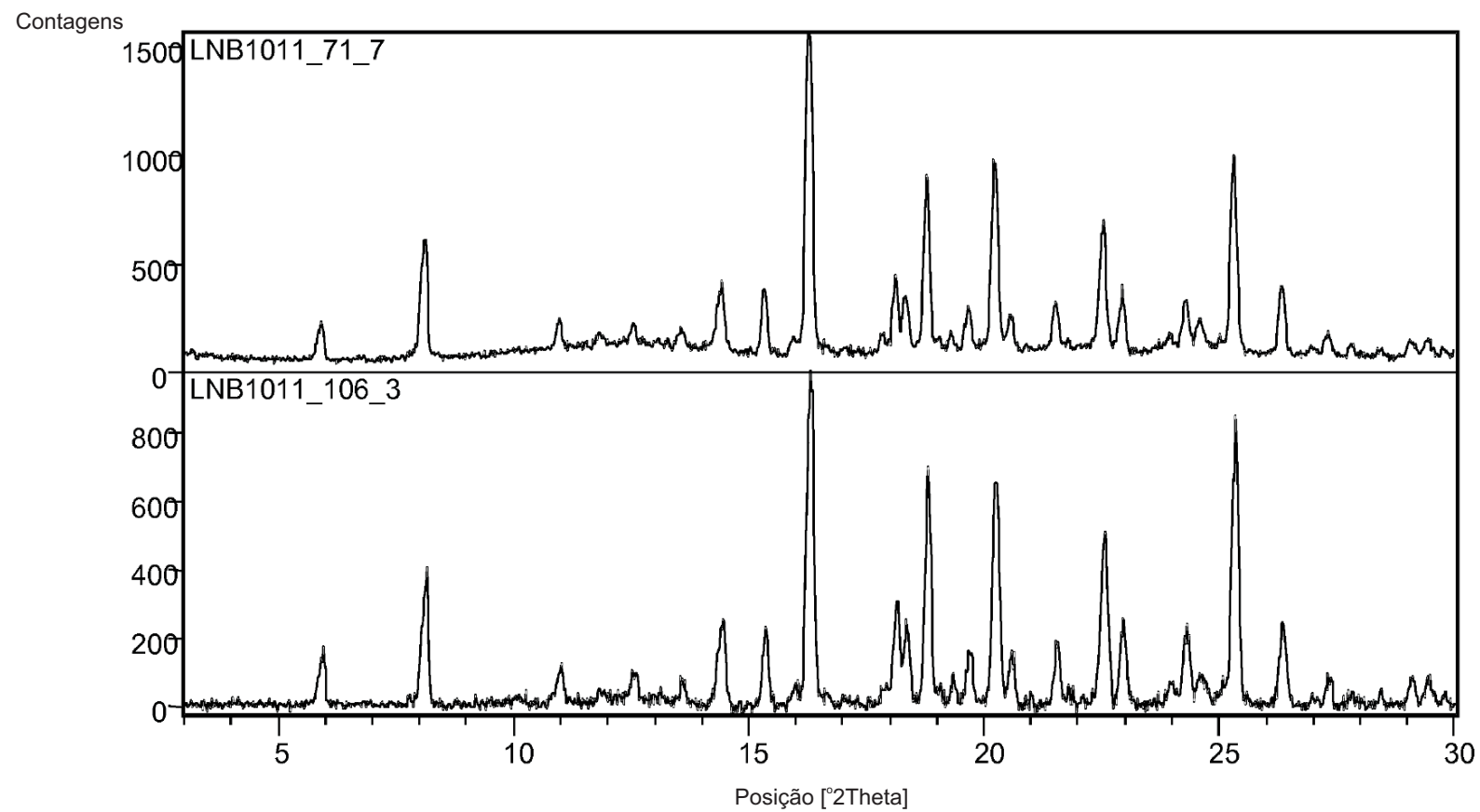


FIG. 12

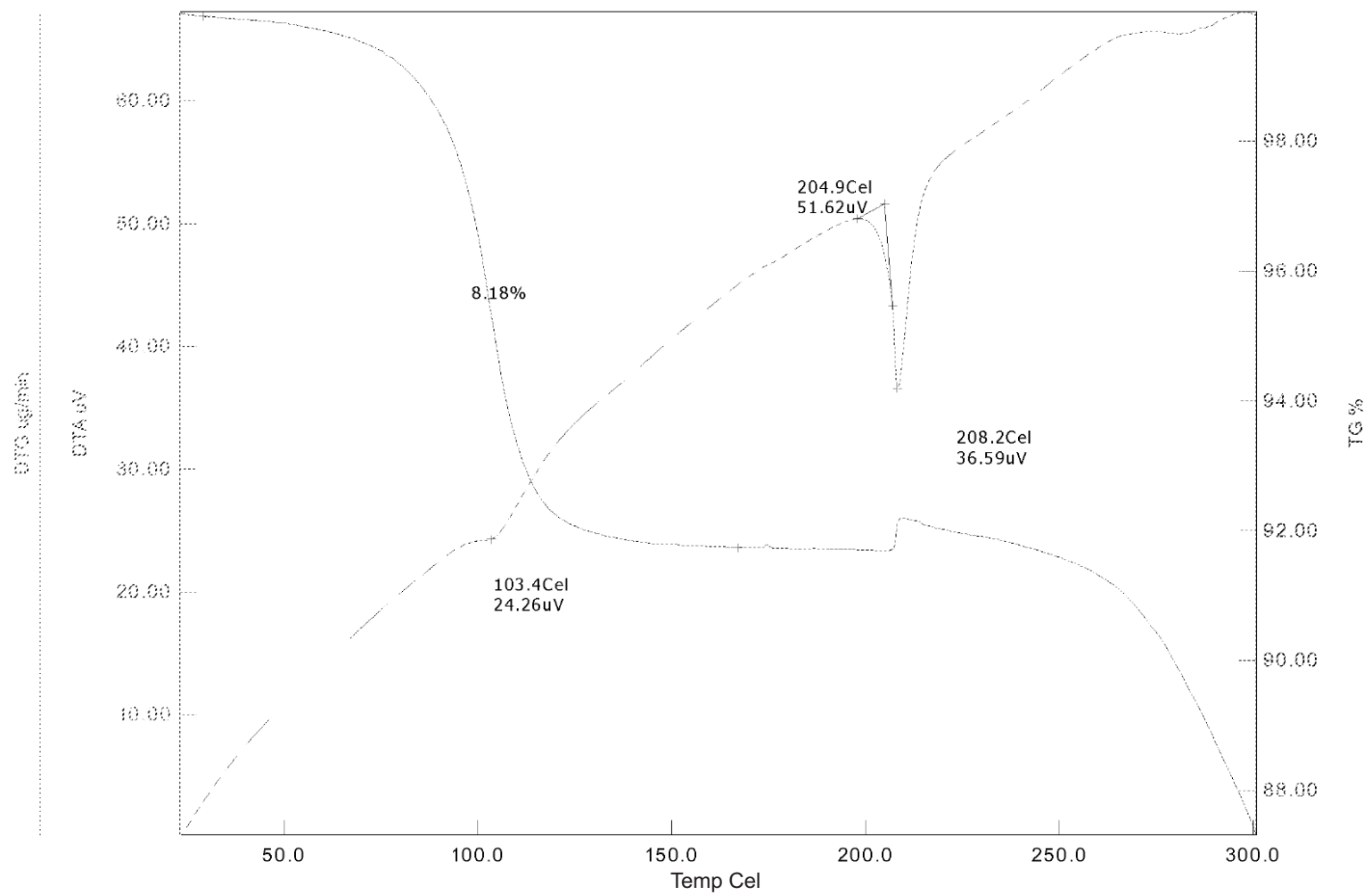


FIG. 13



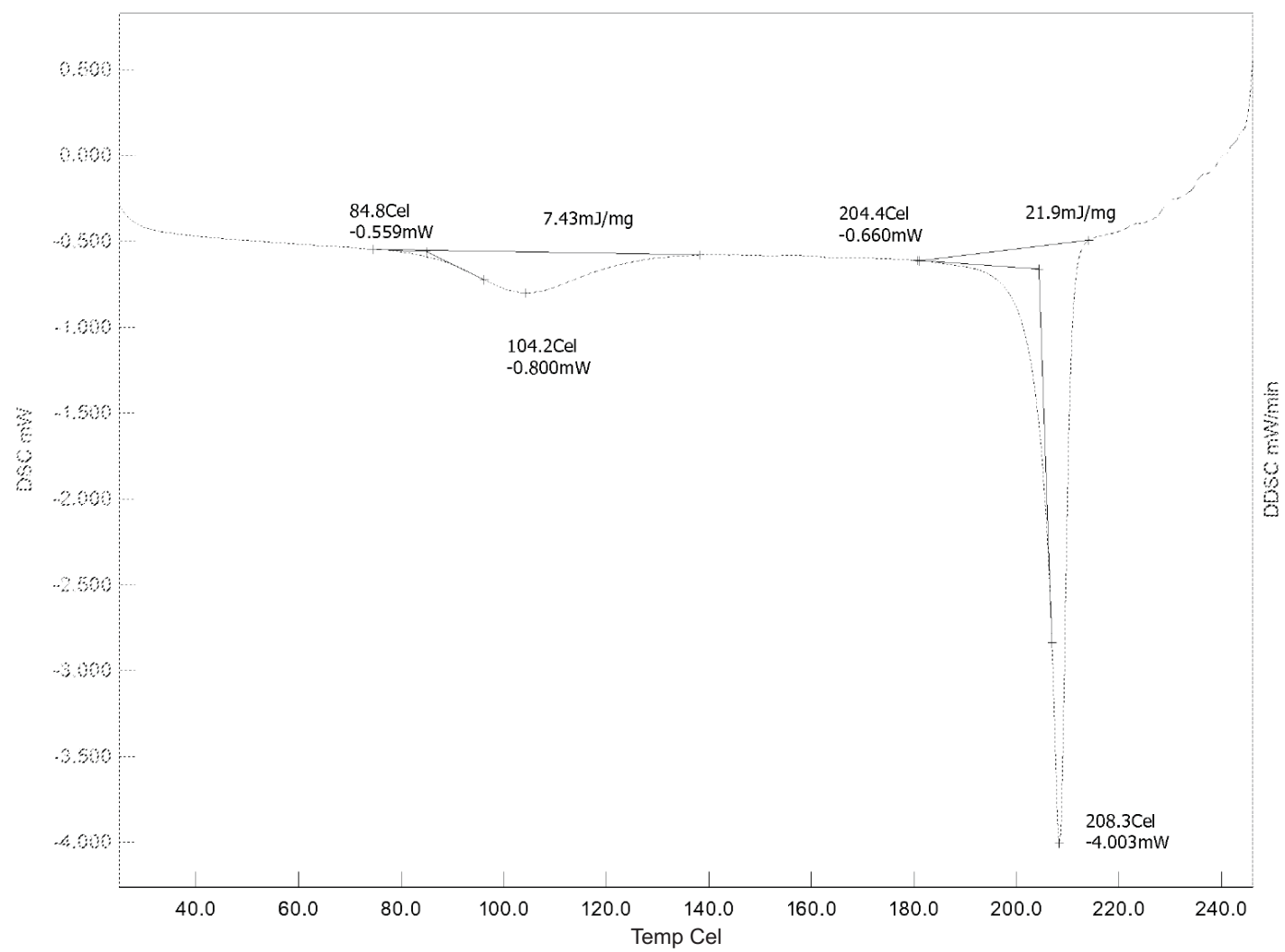


FIG. 14

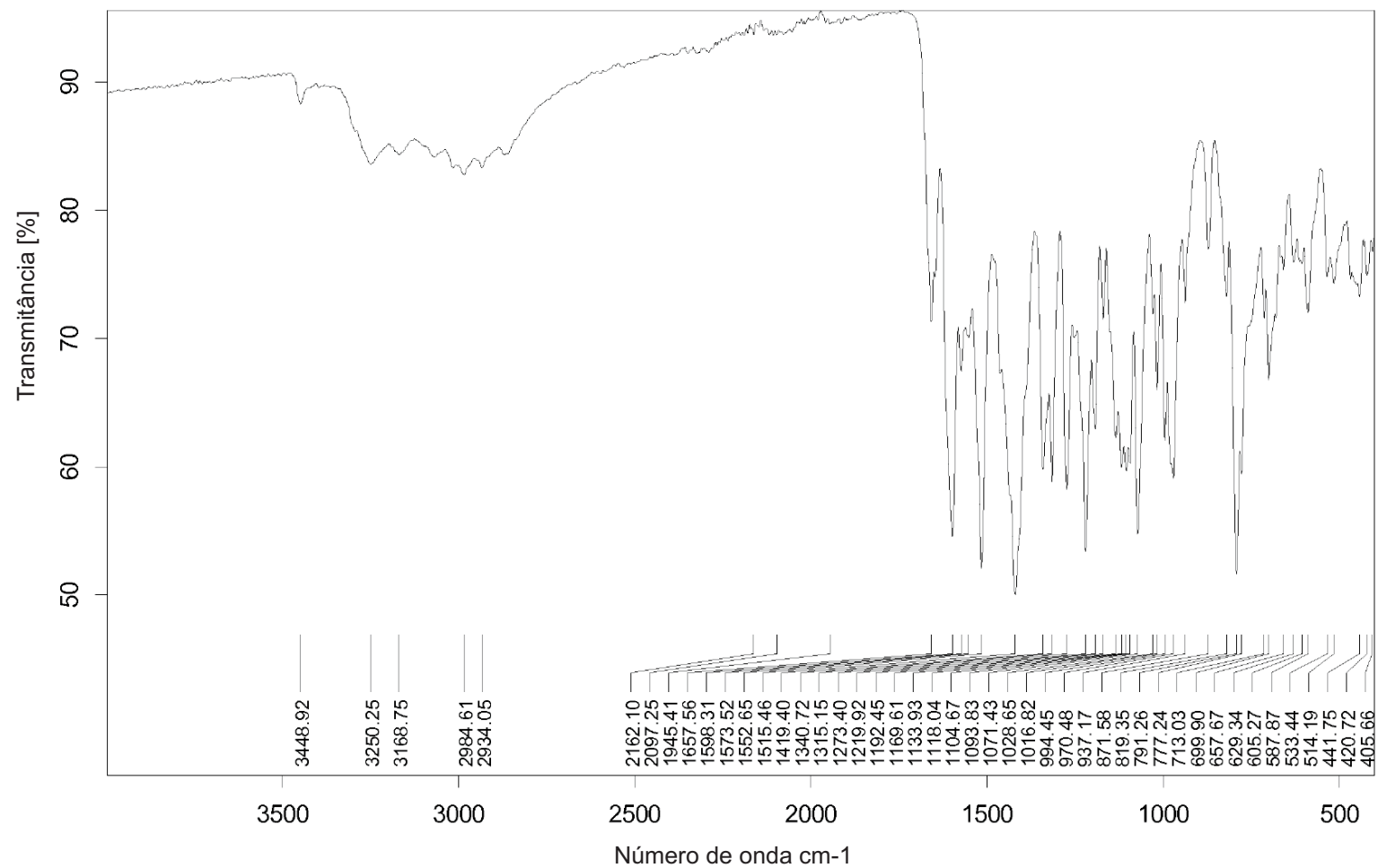


FIG. 15

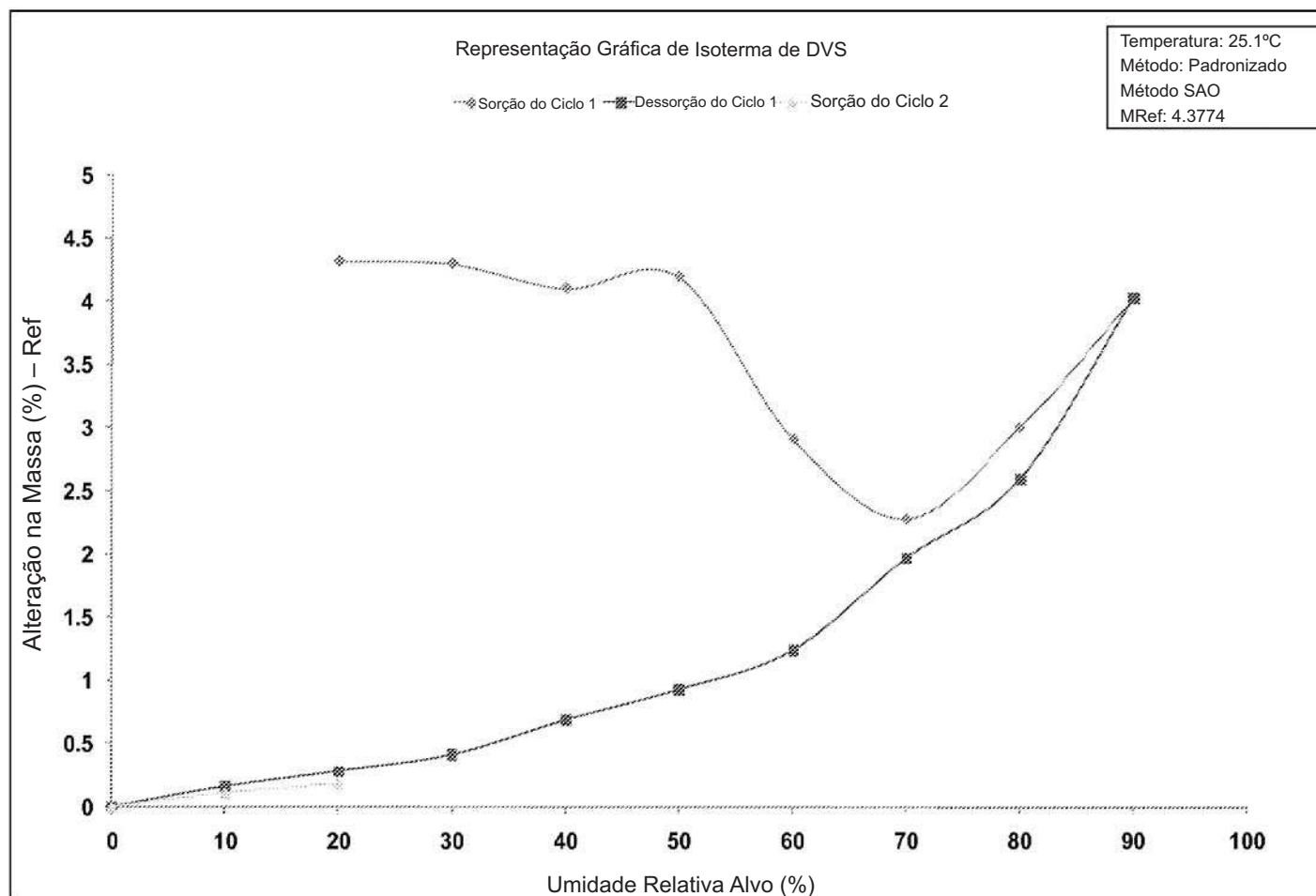


FIG. 16

Contagens

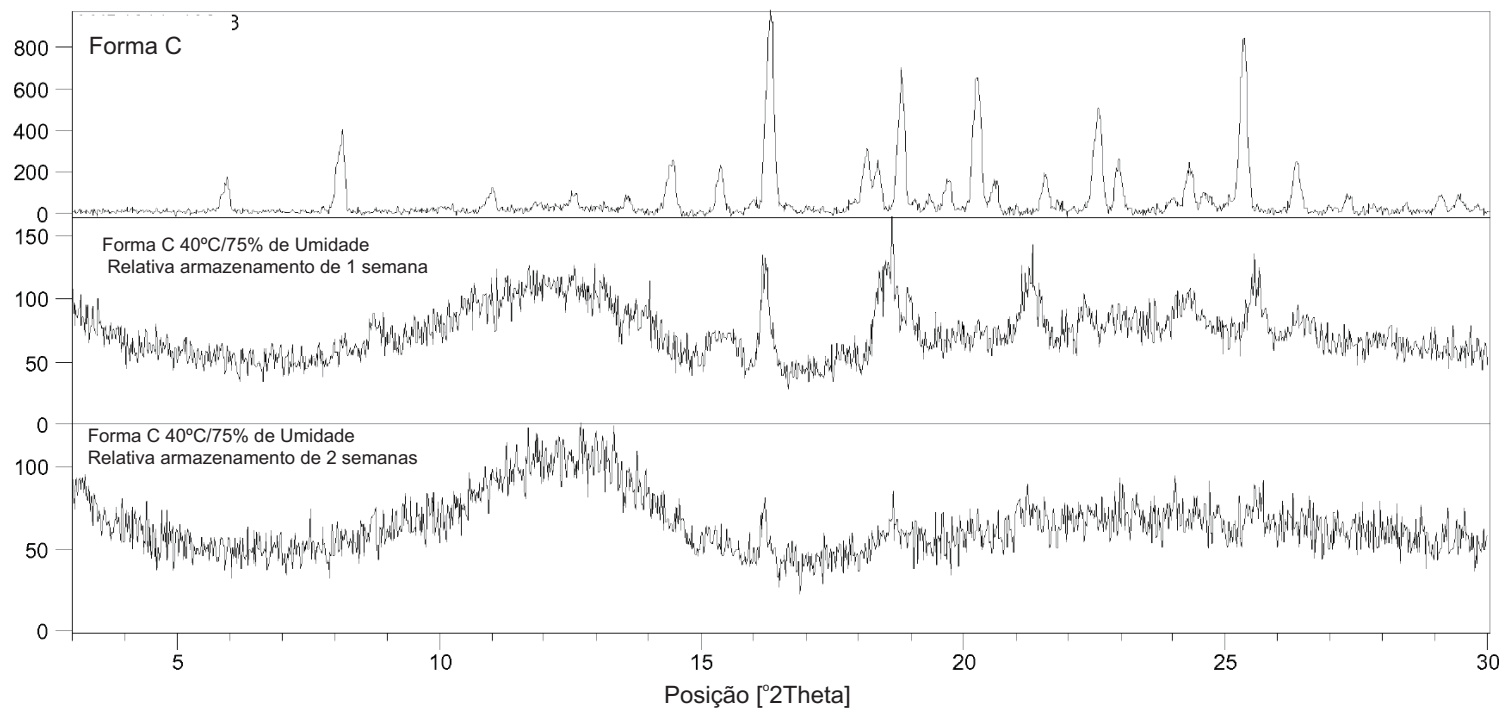


FIG. 17

Contagens

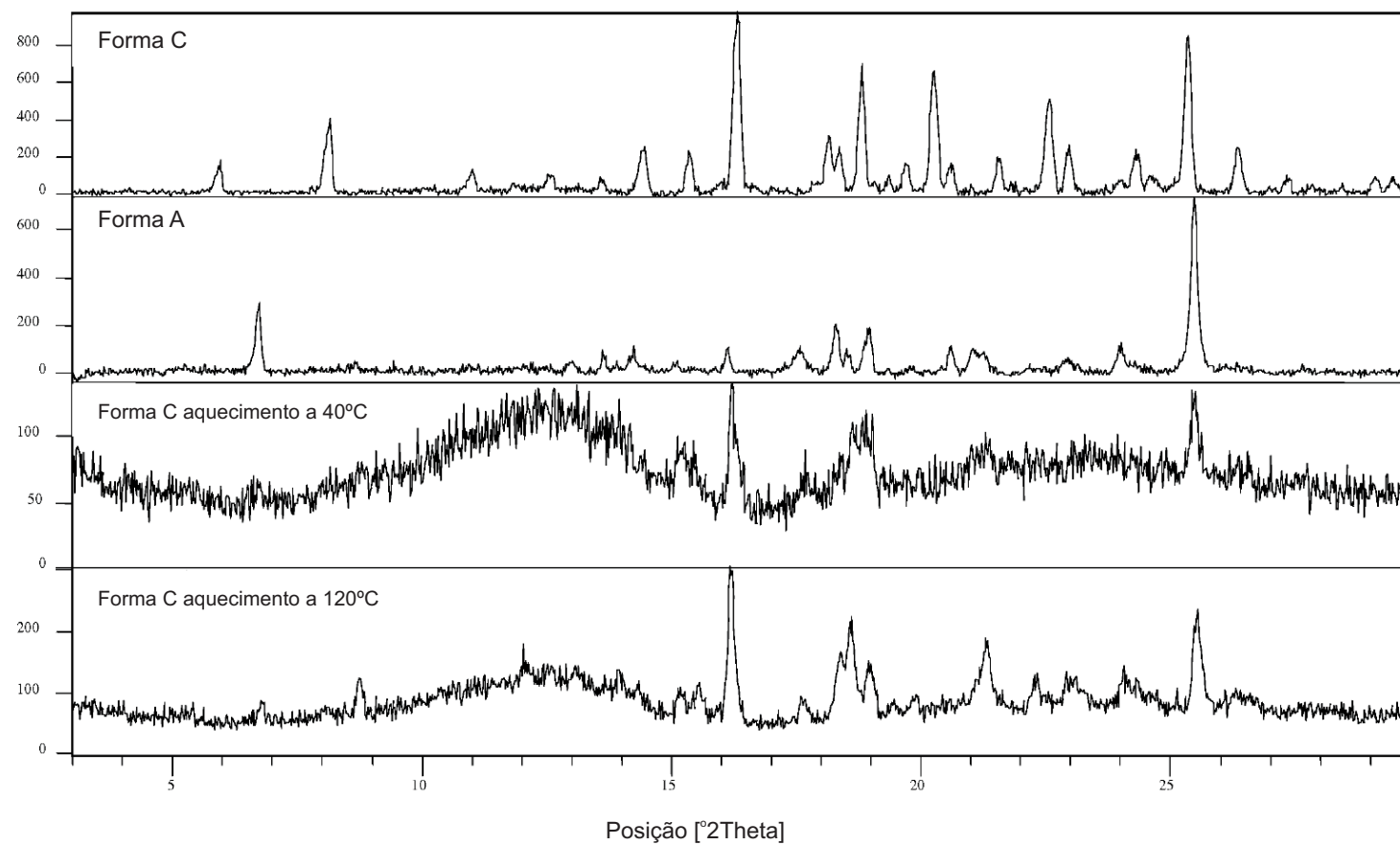


FIG. 18

Contagens

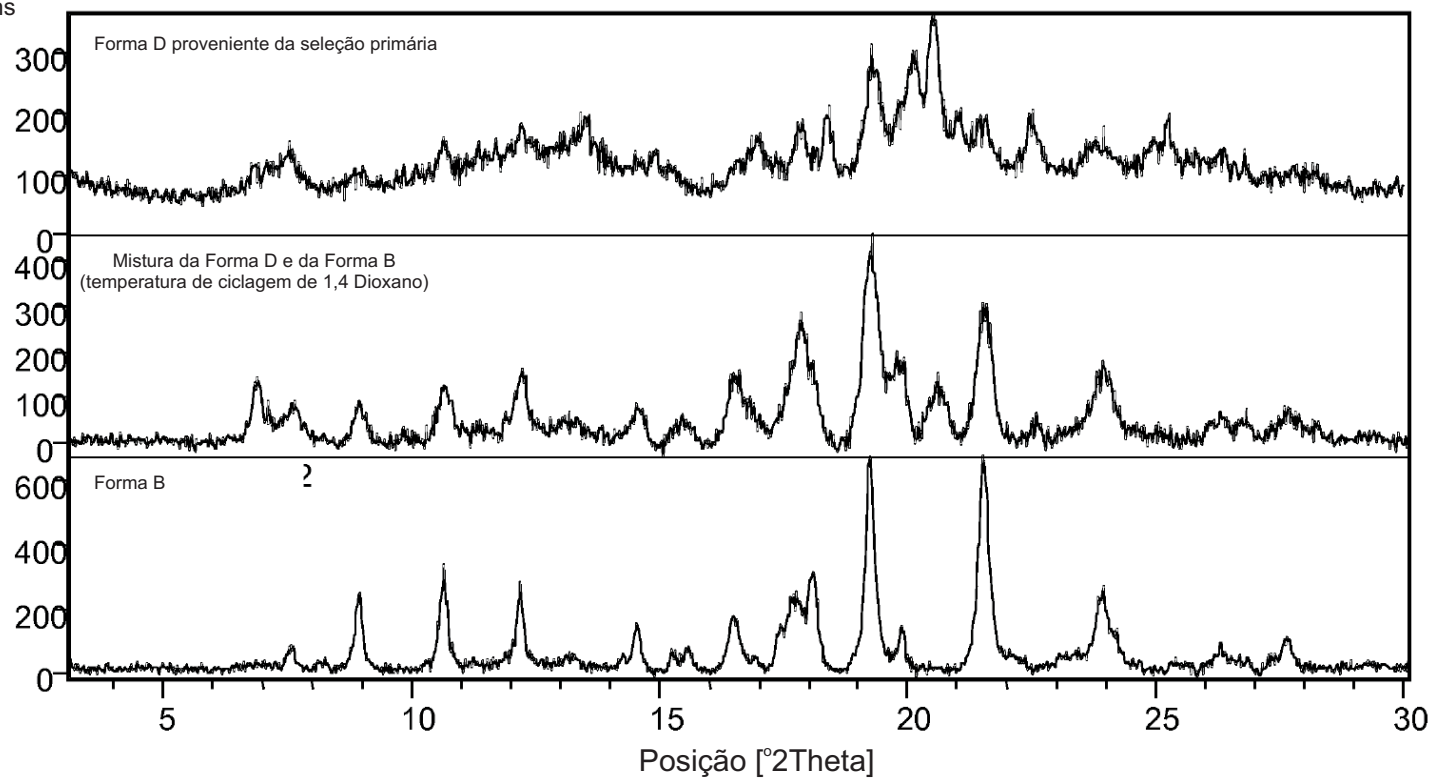


FIG. 19

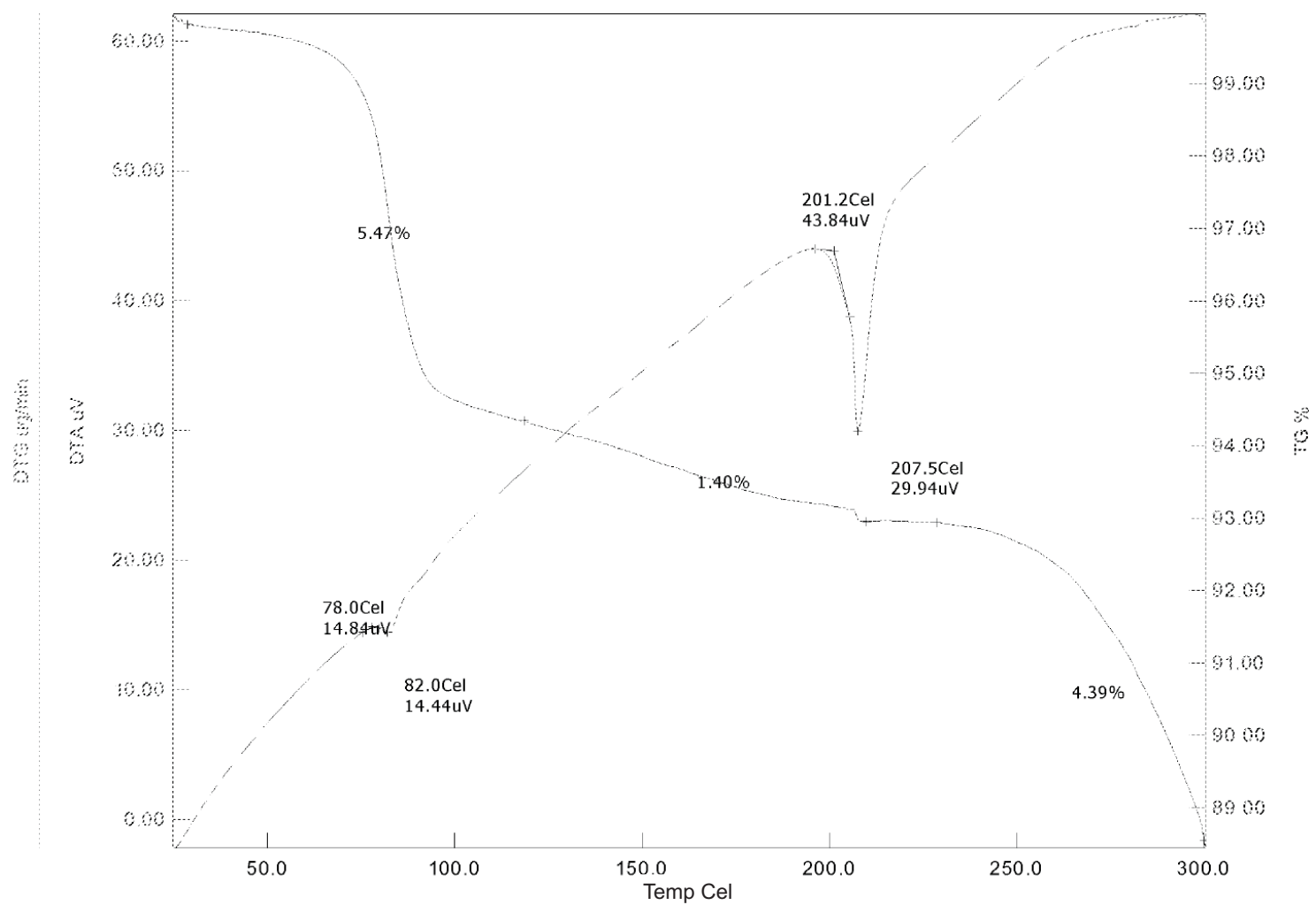


FIG. 20A

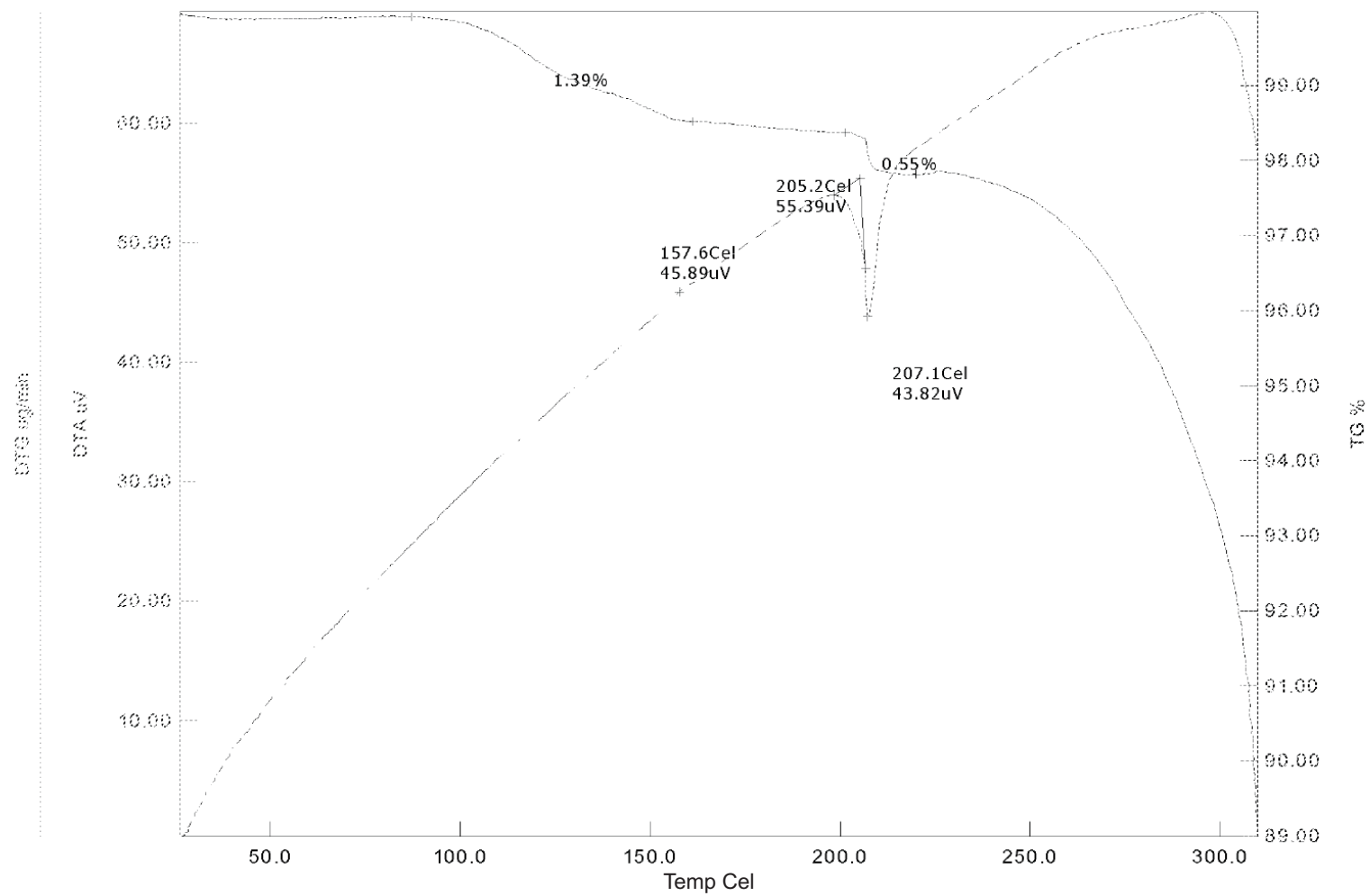


FIG. 20B



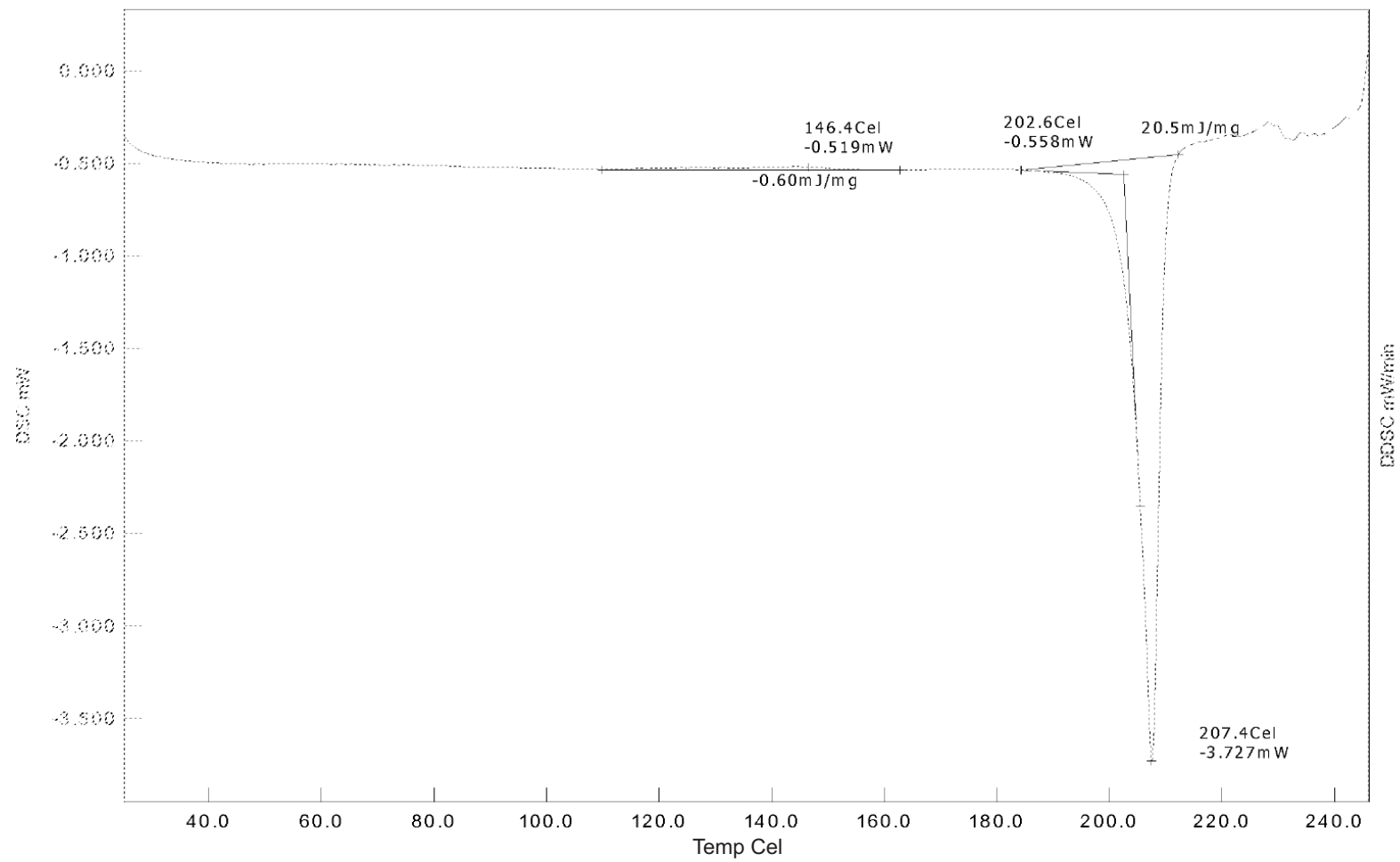


FIG. 21

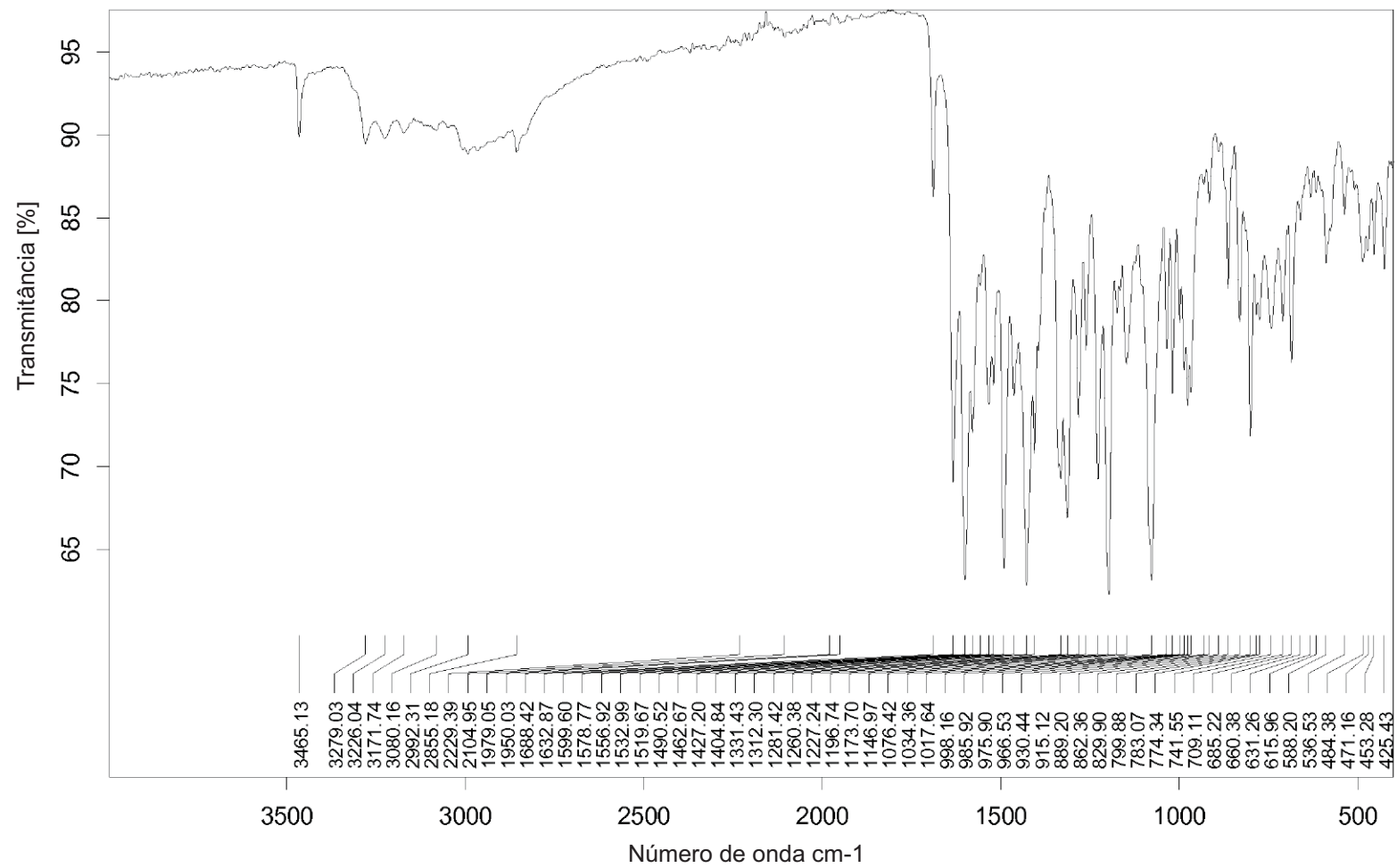


FIG. 22

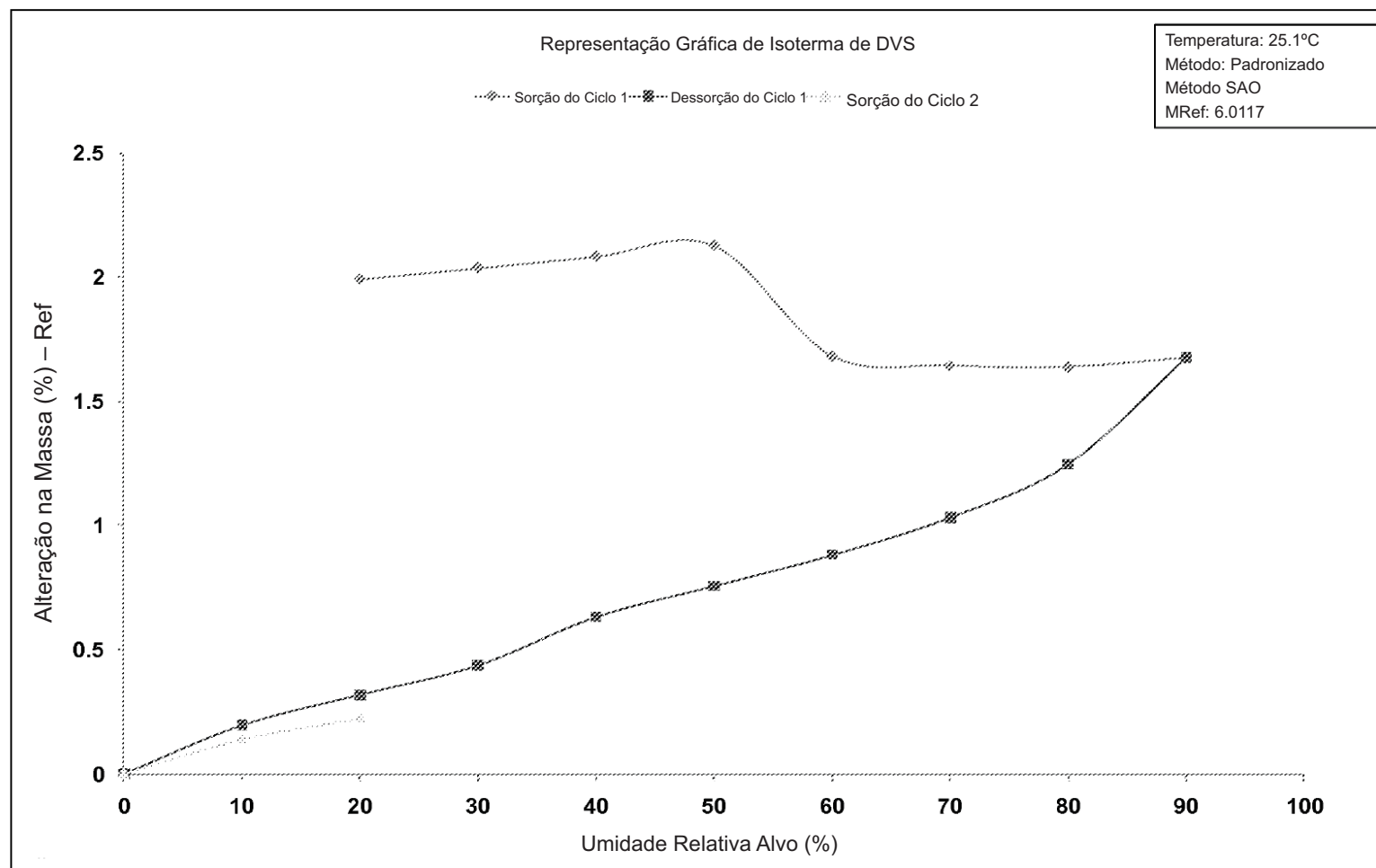


FIG. 23

Contagens

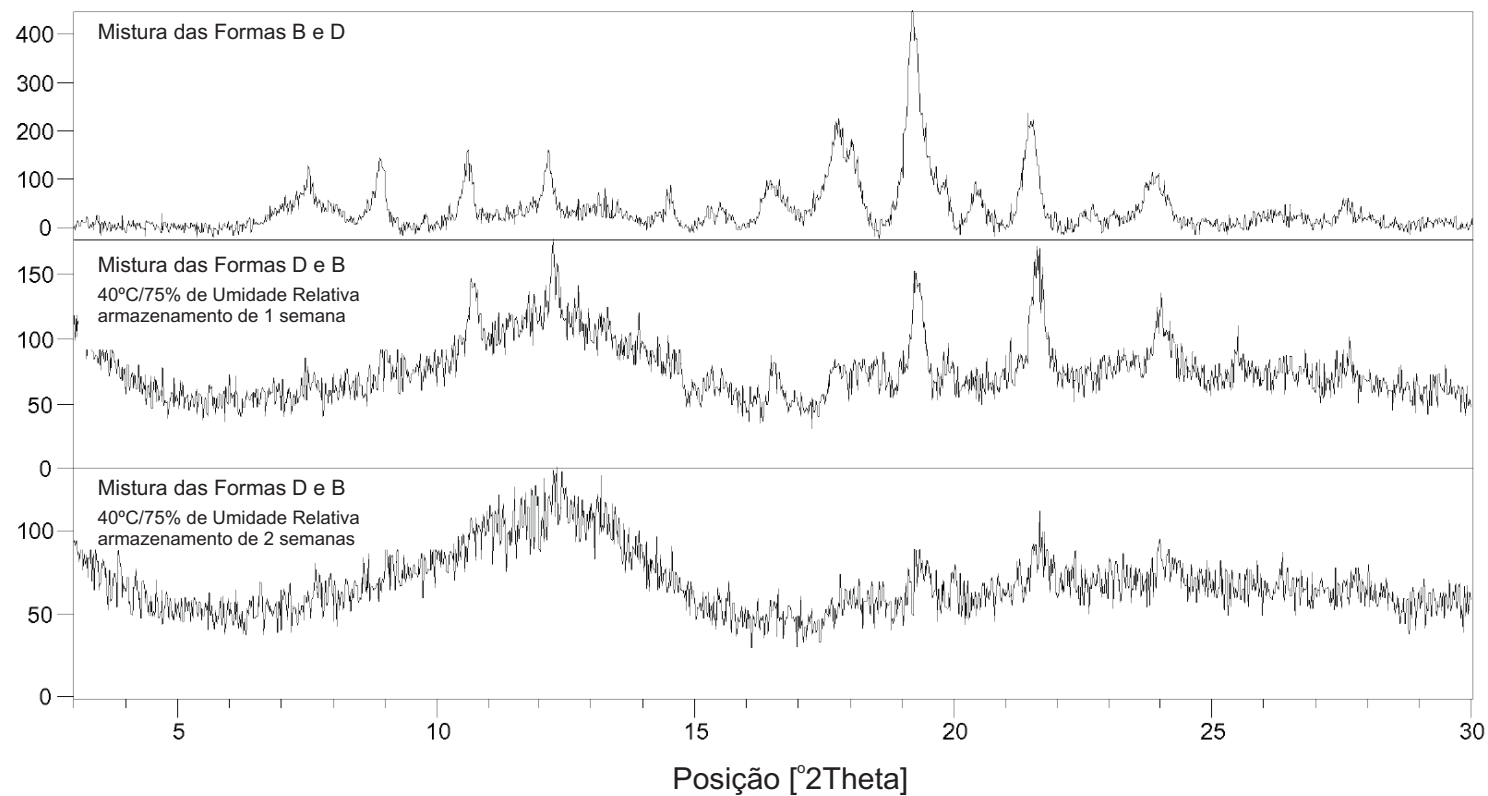


FIG. 25

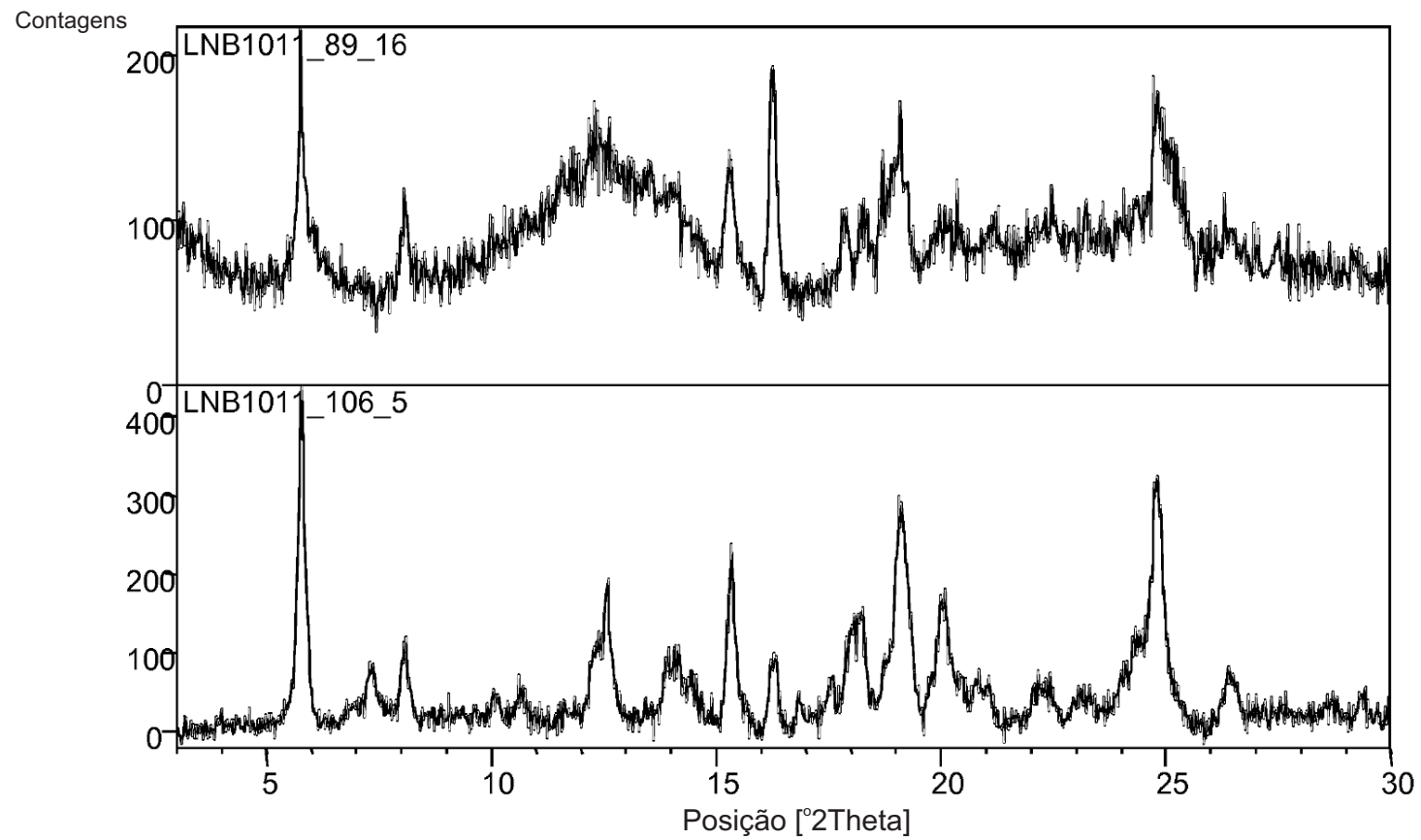


FIG. 25

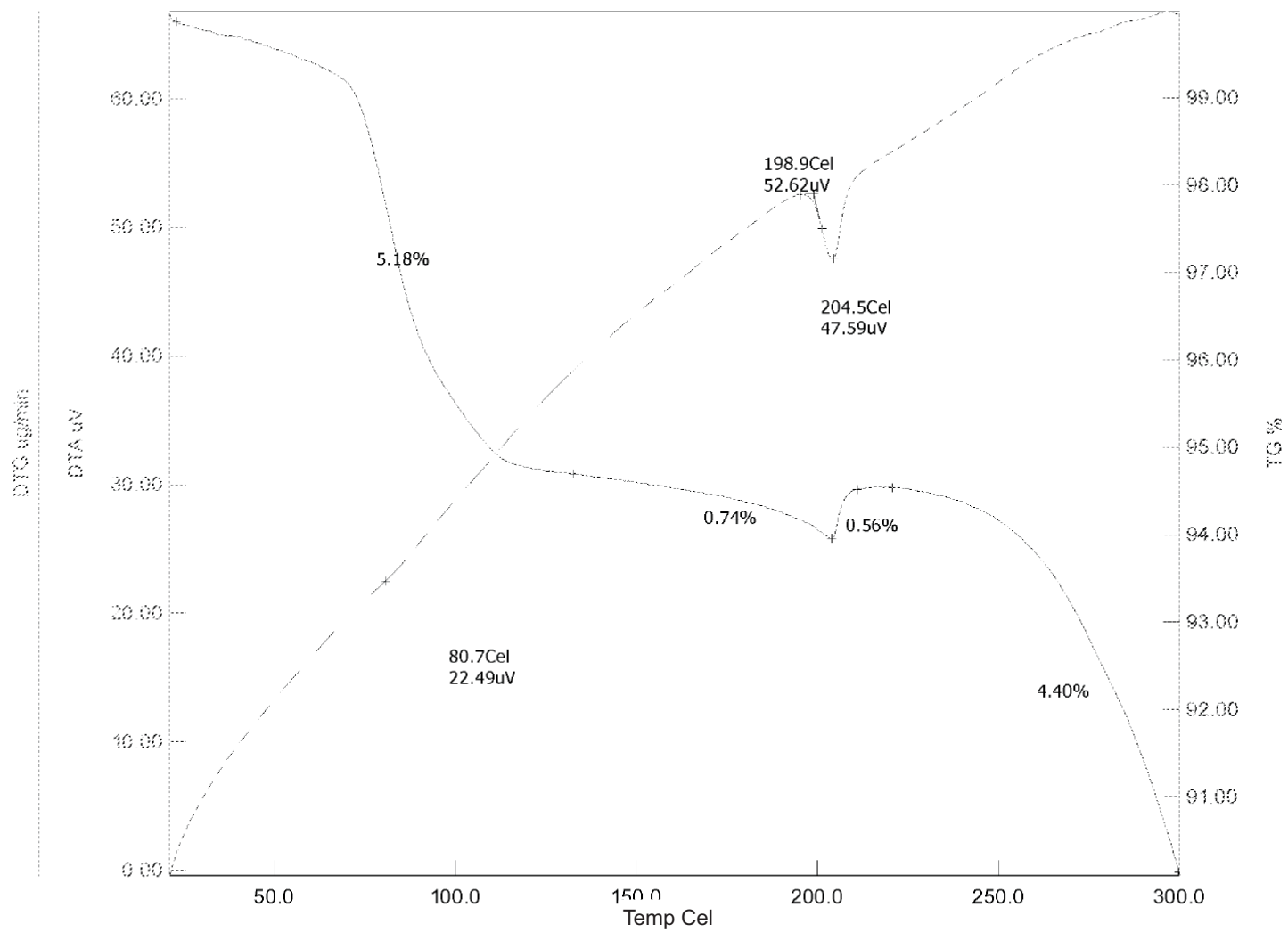


FIG. 26

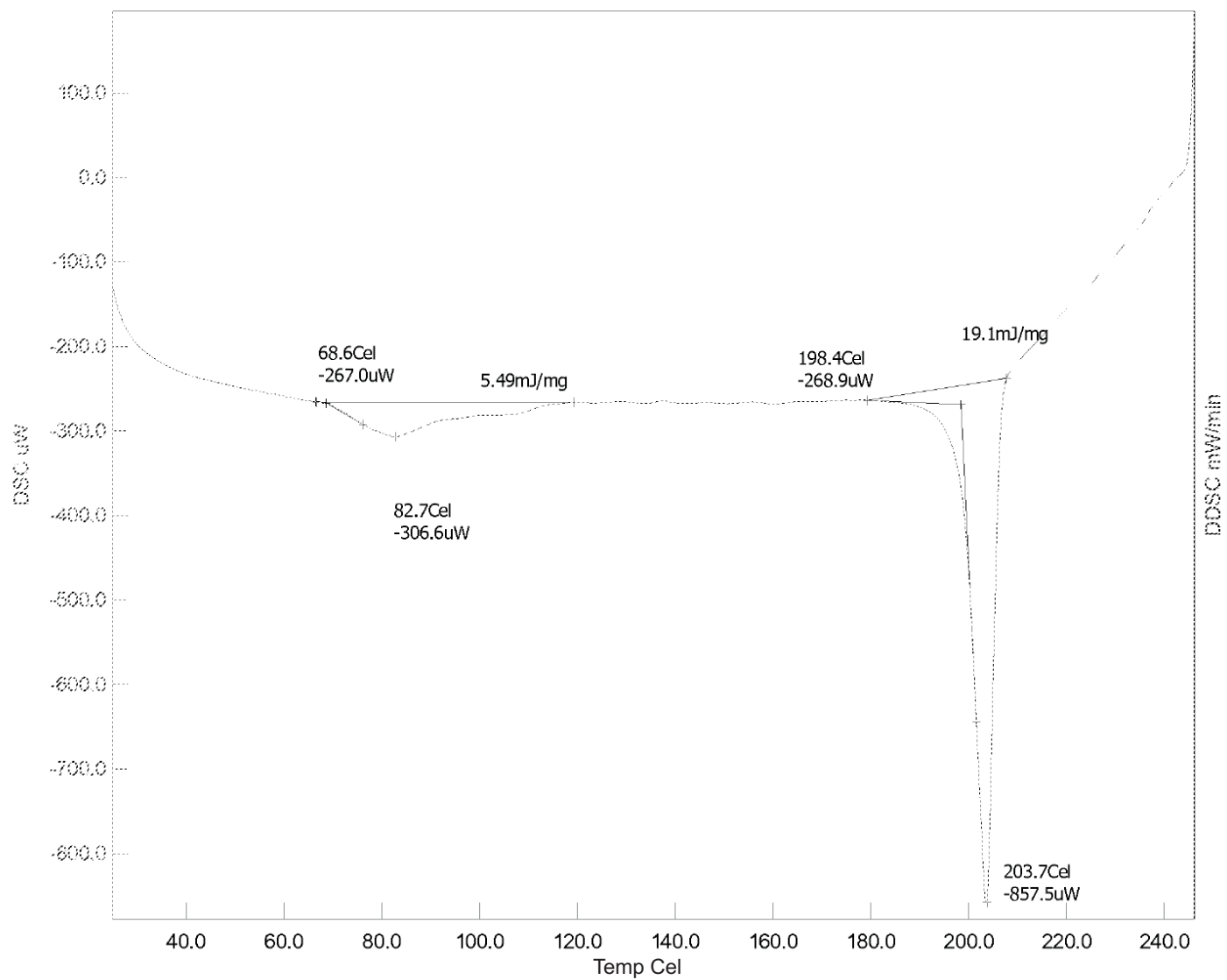


FIG. 27

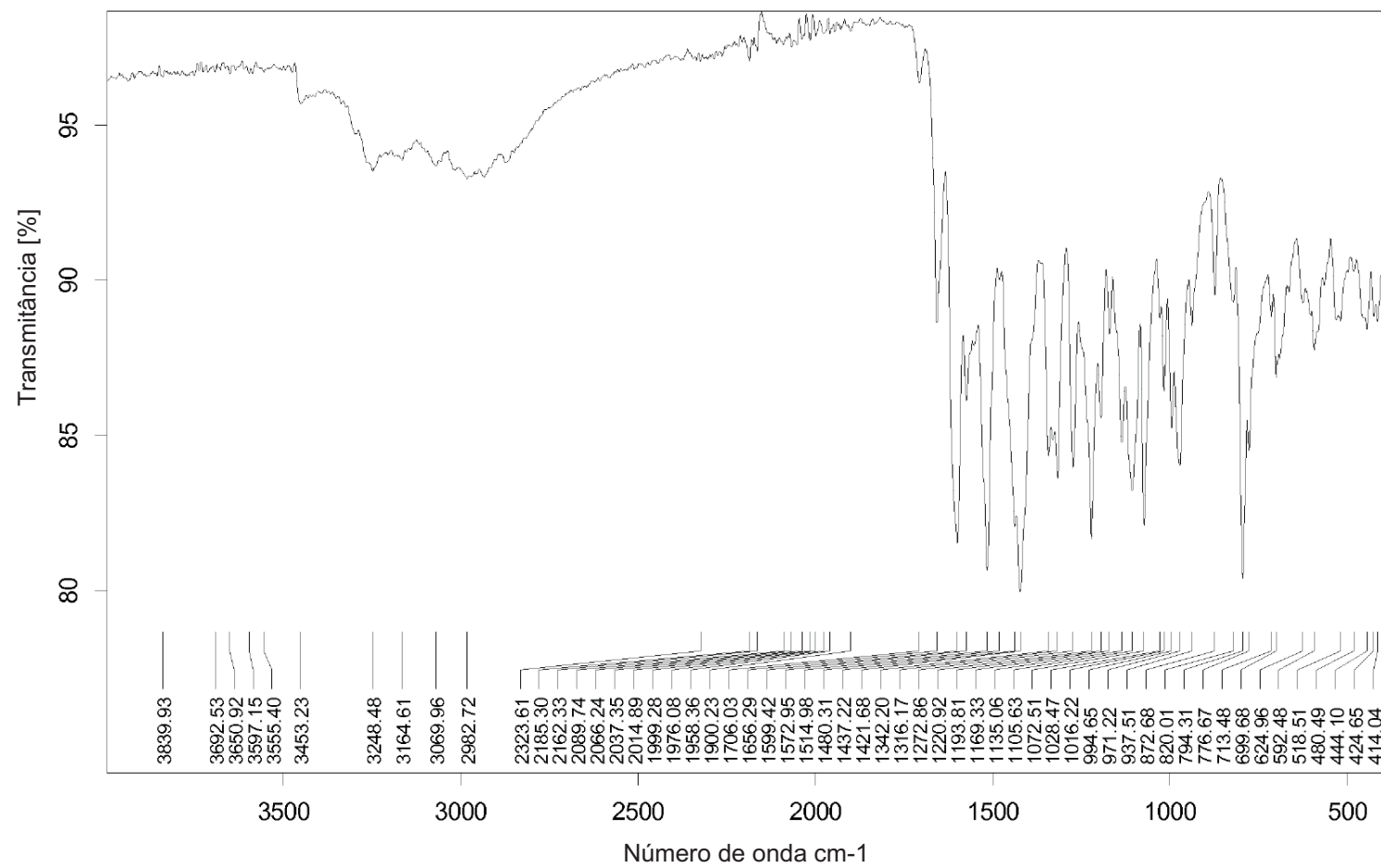


FIG. 28



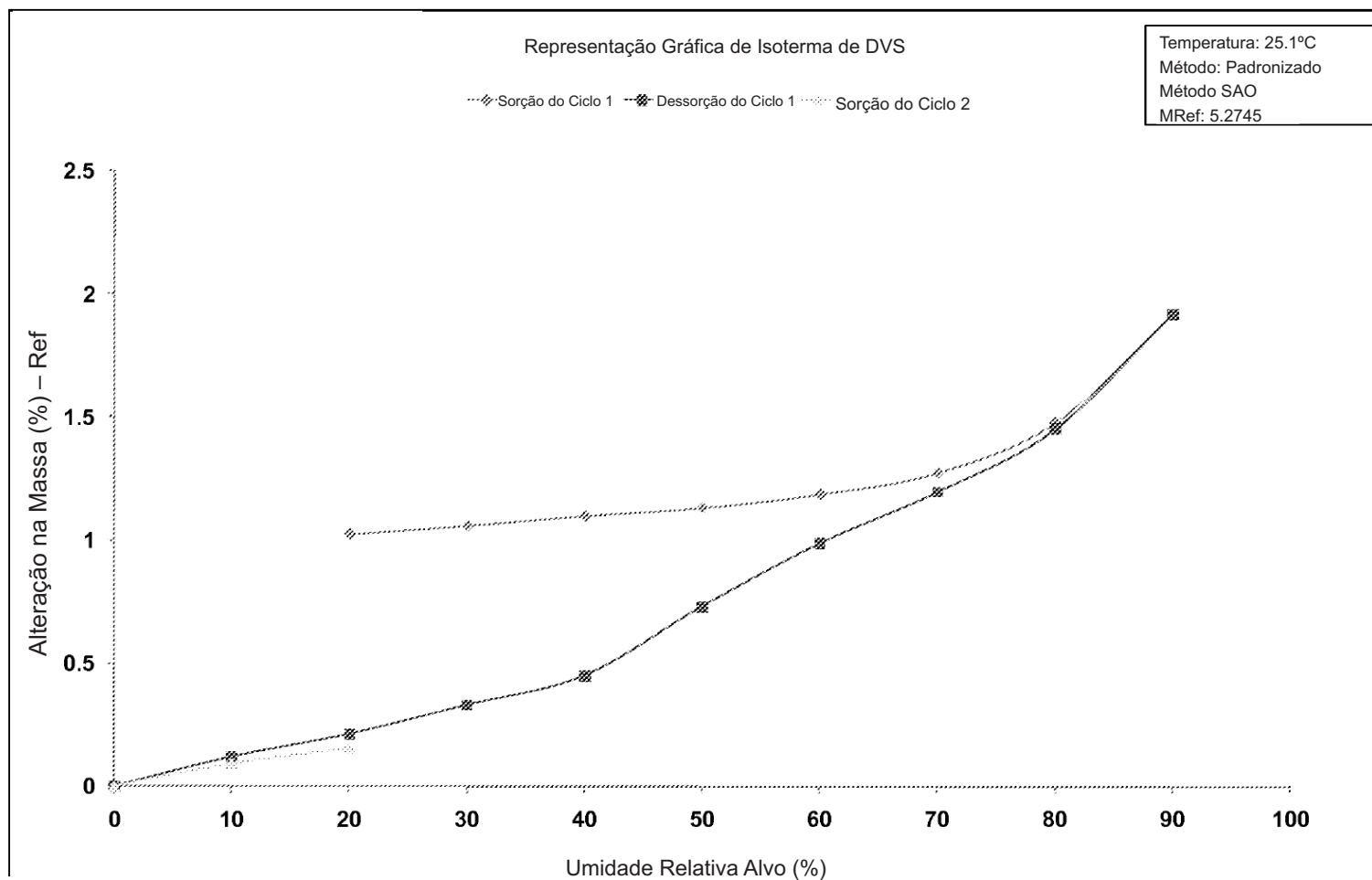


FIG. 29

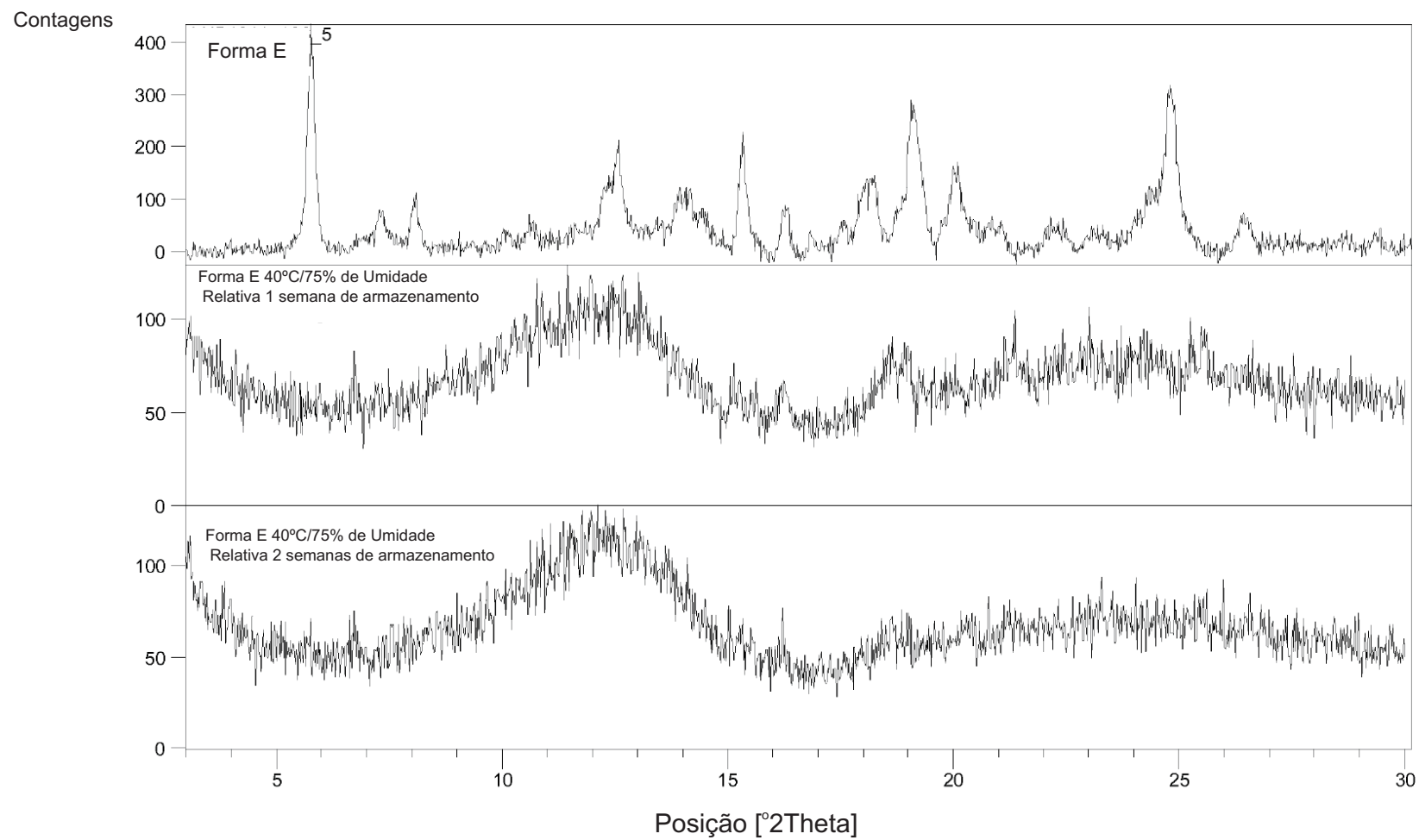


FIG. 30

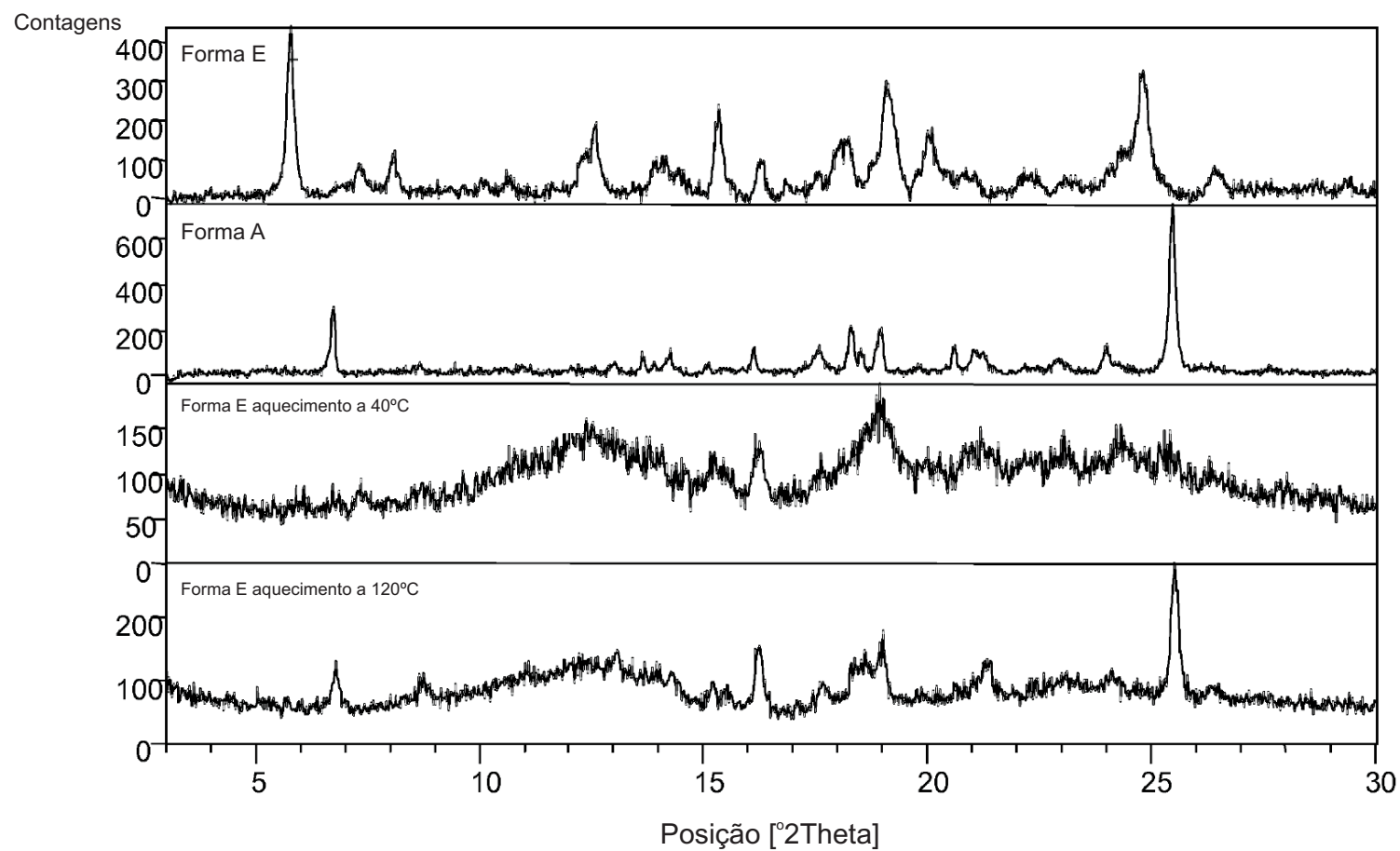


FIG. 31

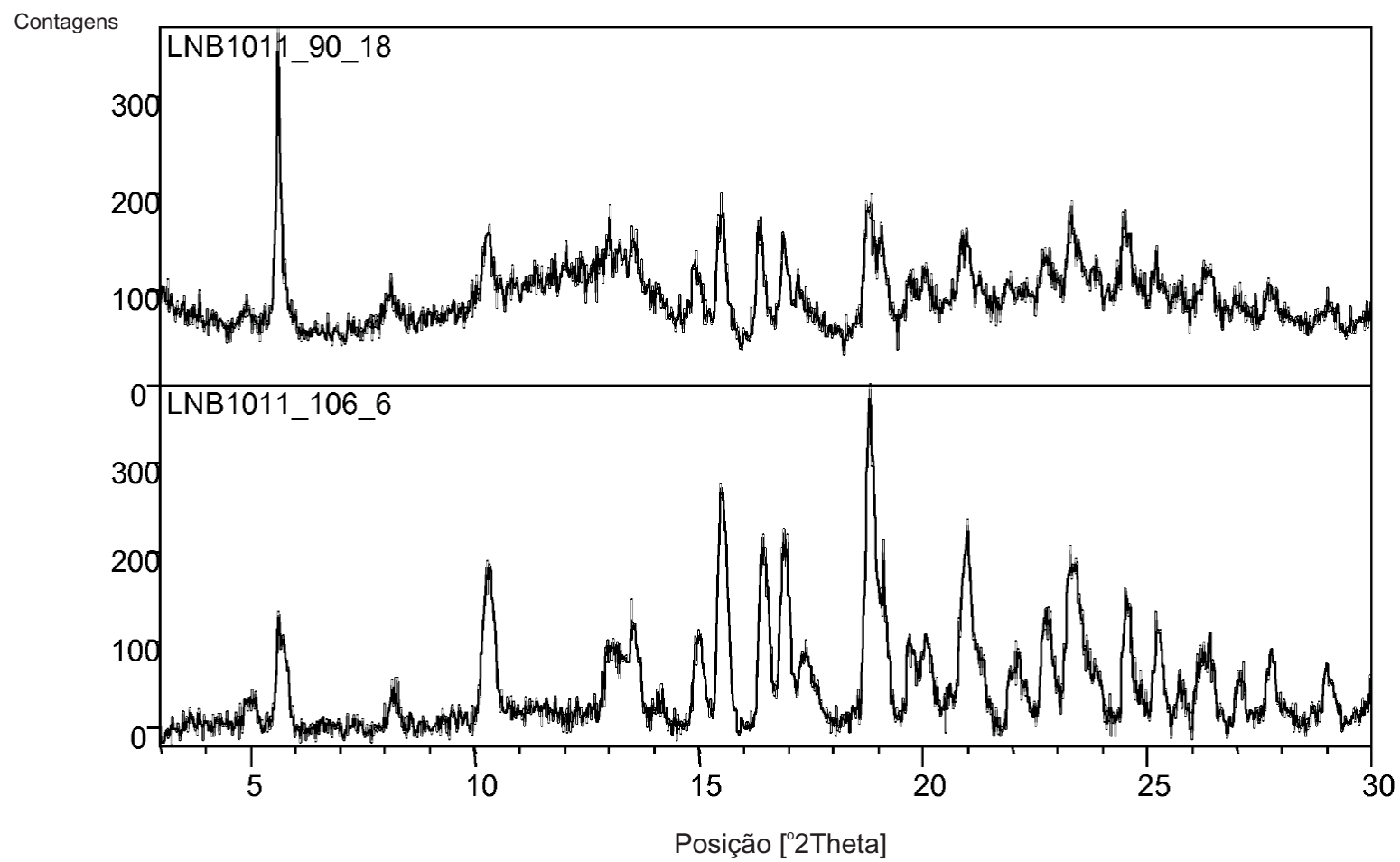


FIG. 32

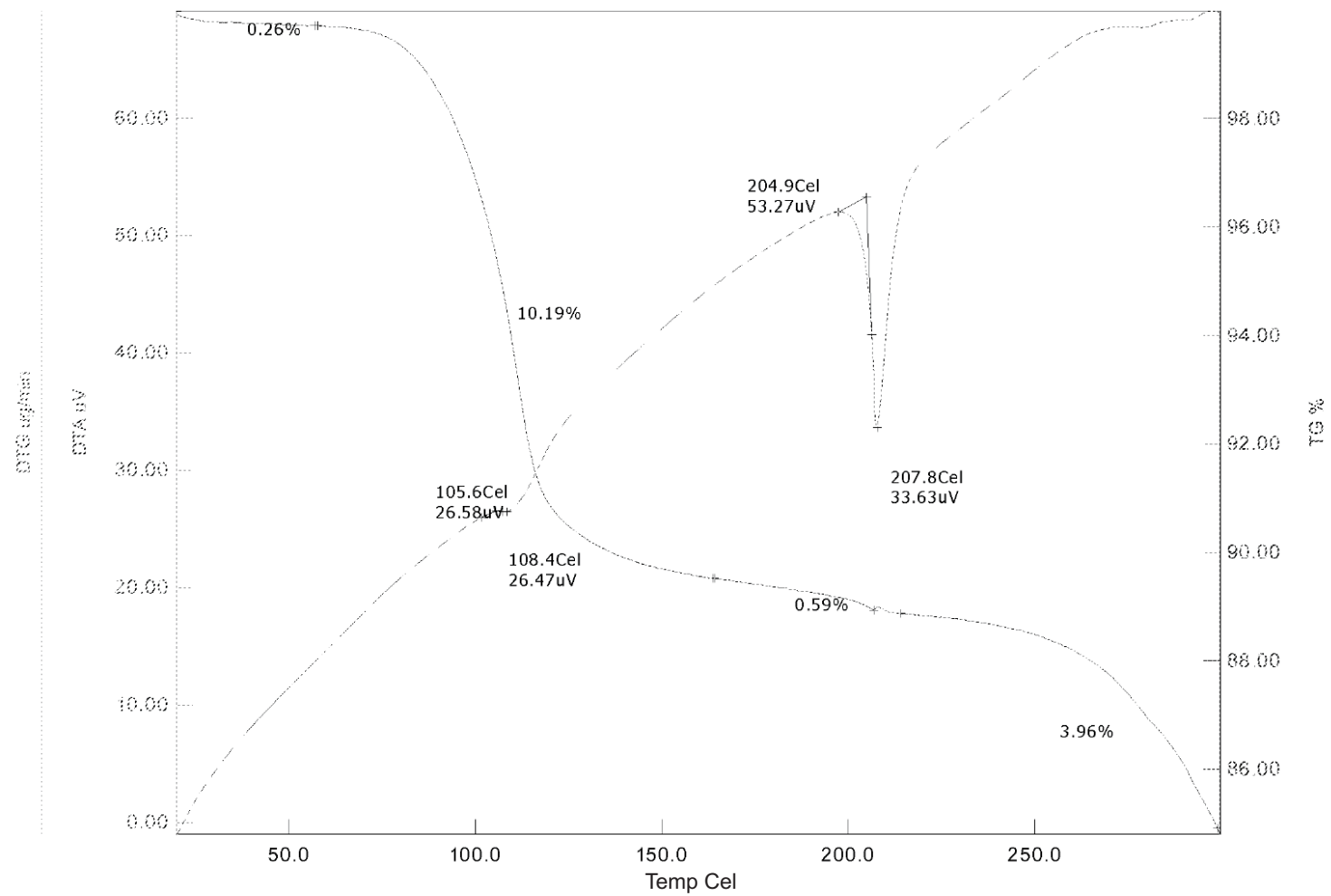


FIG. 33

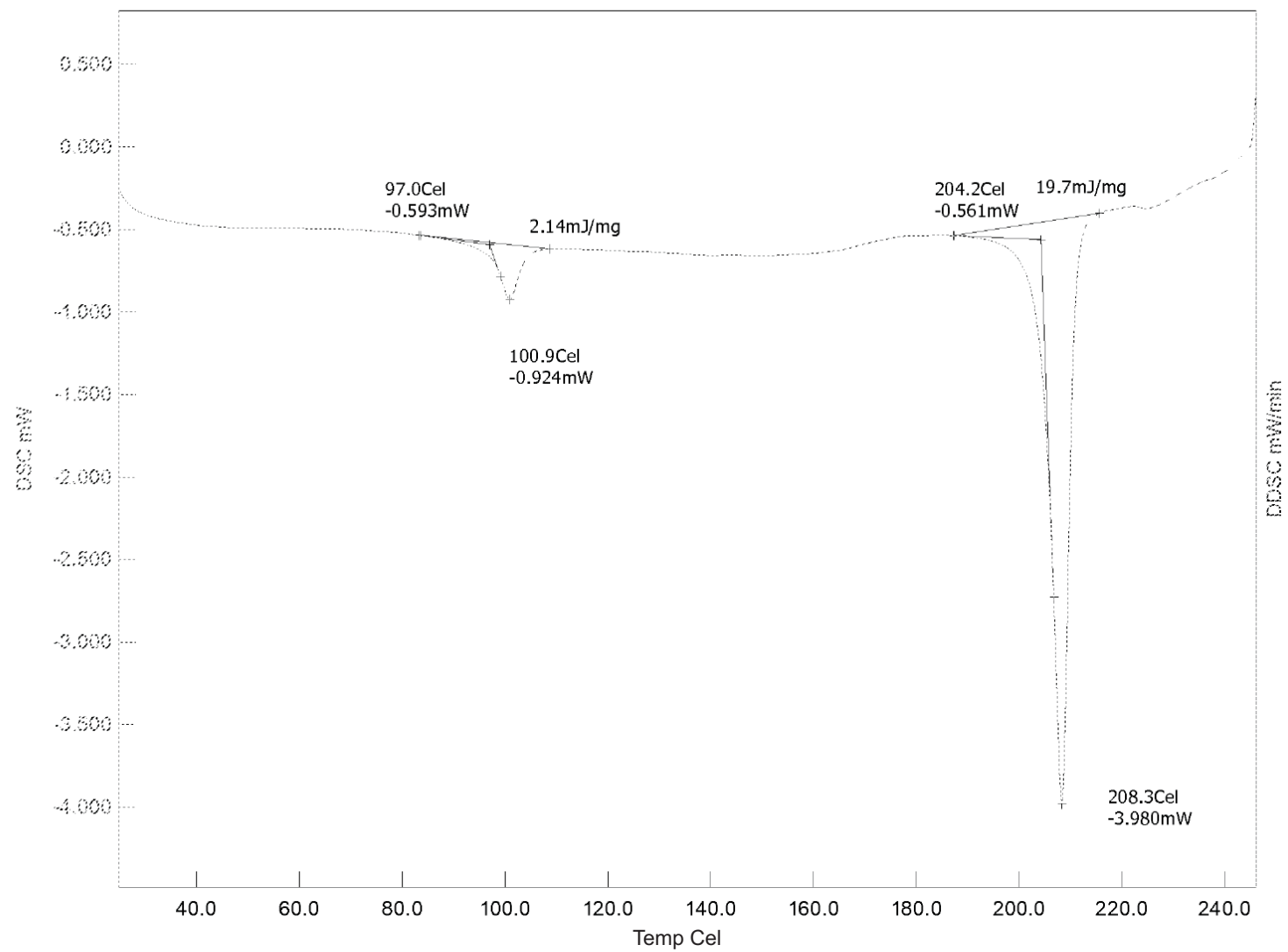


FIG. 34

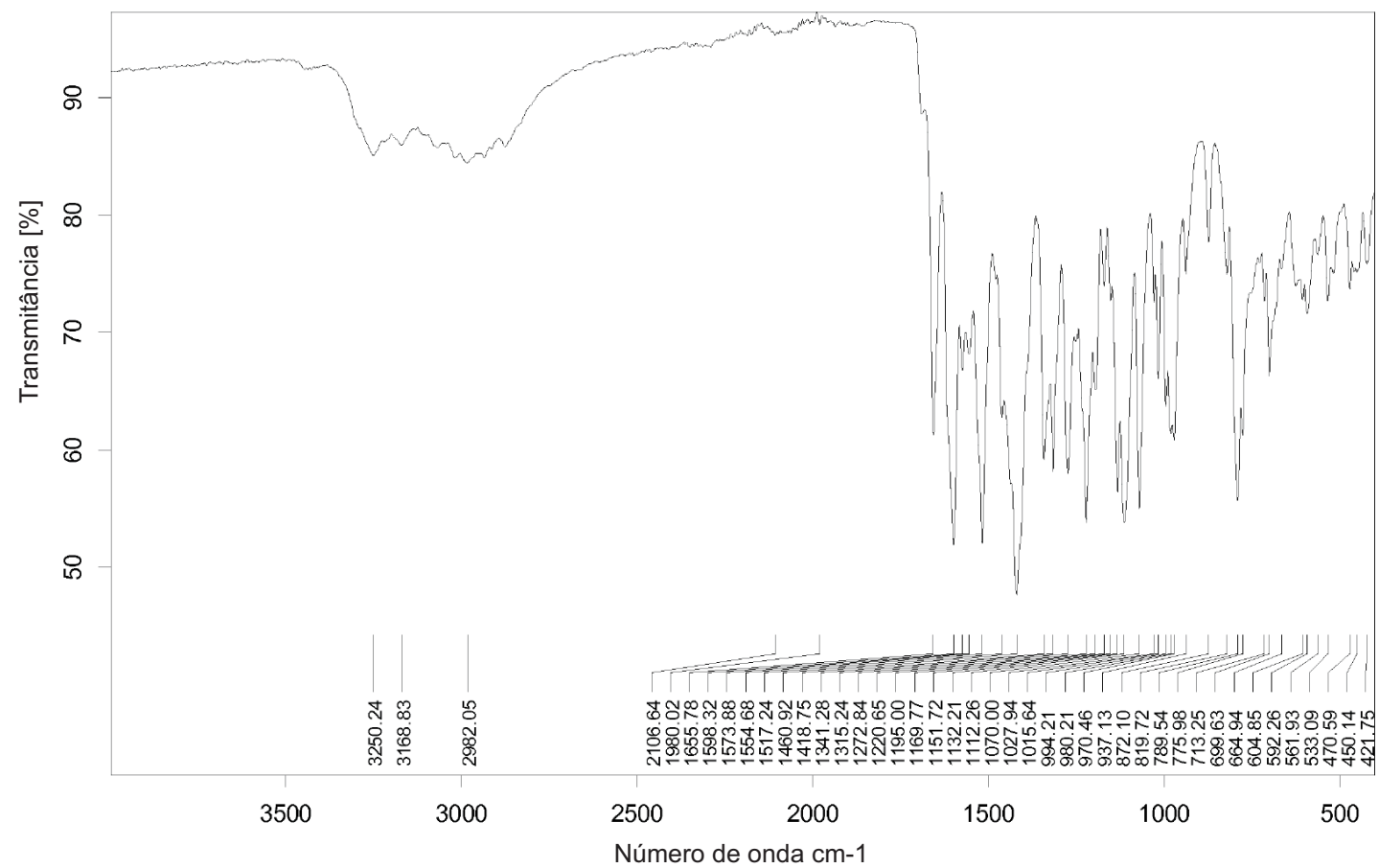


FIG. 35

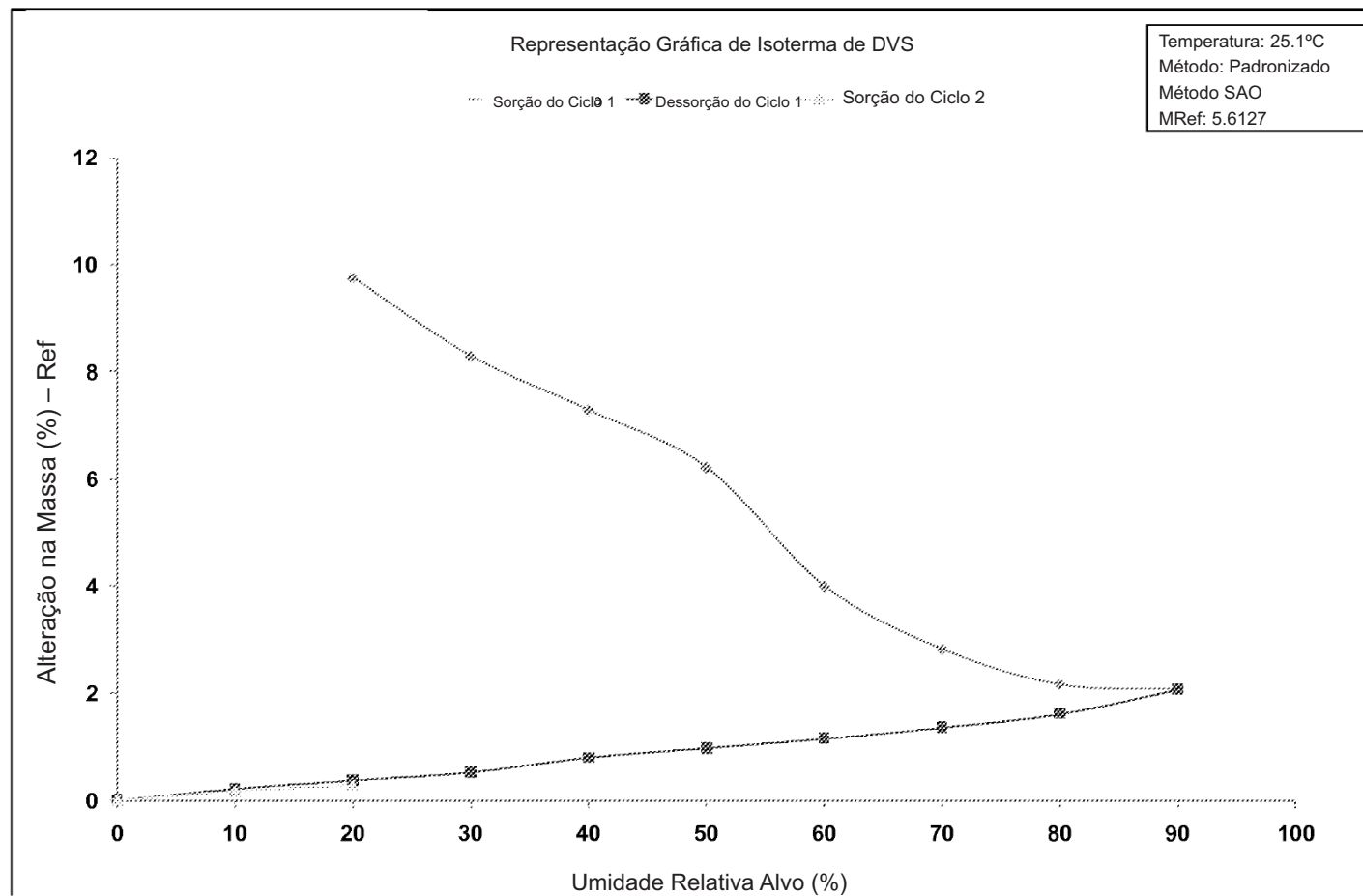


FIG. 36



Contagens

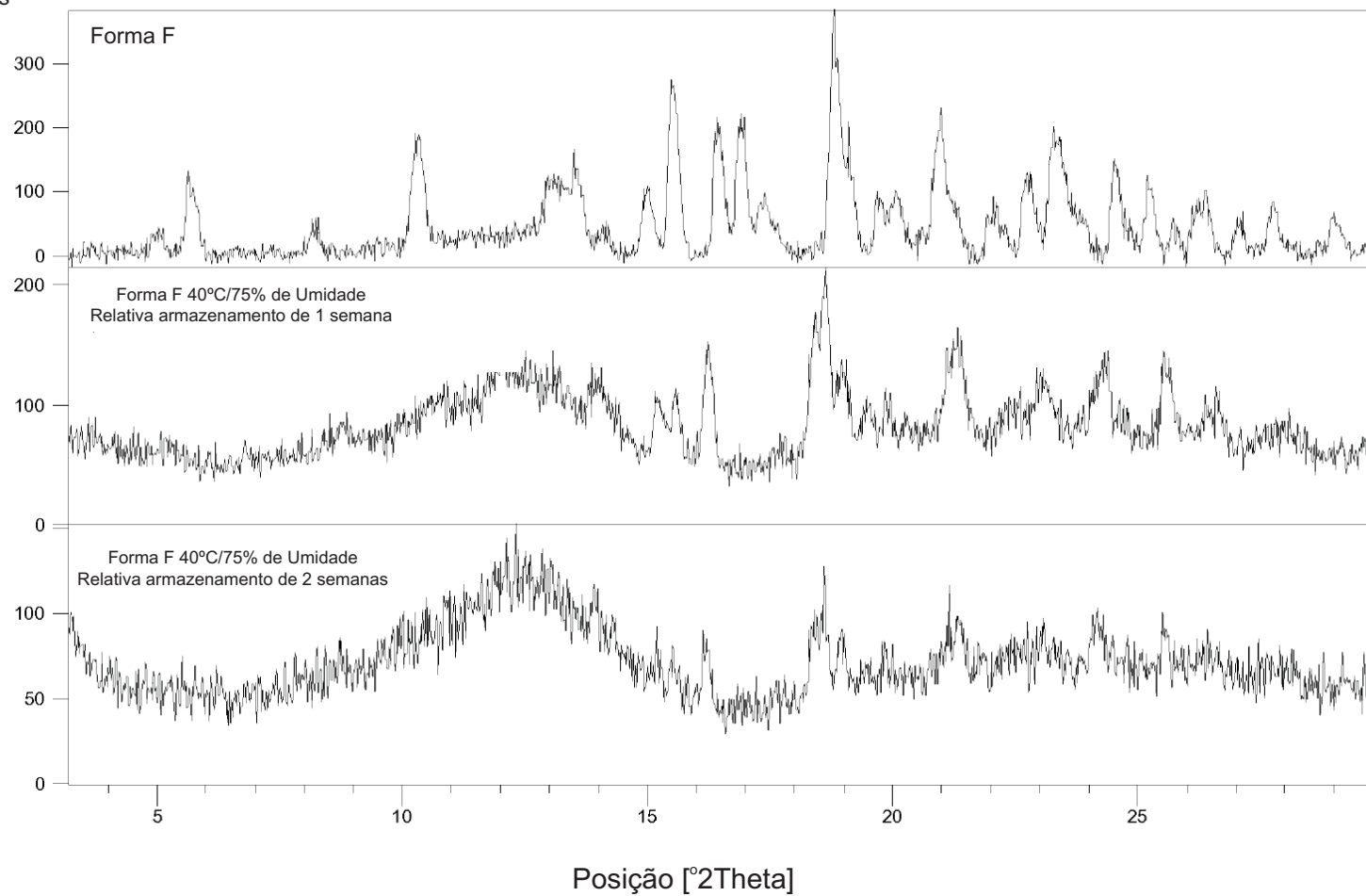
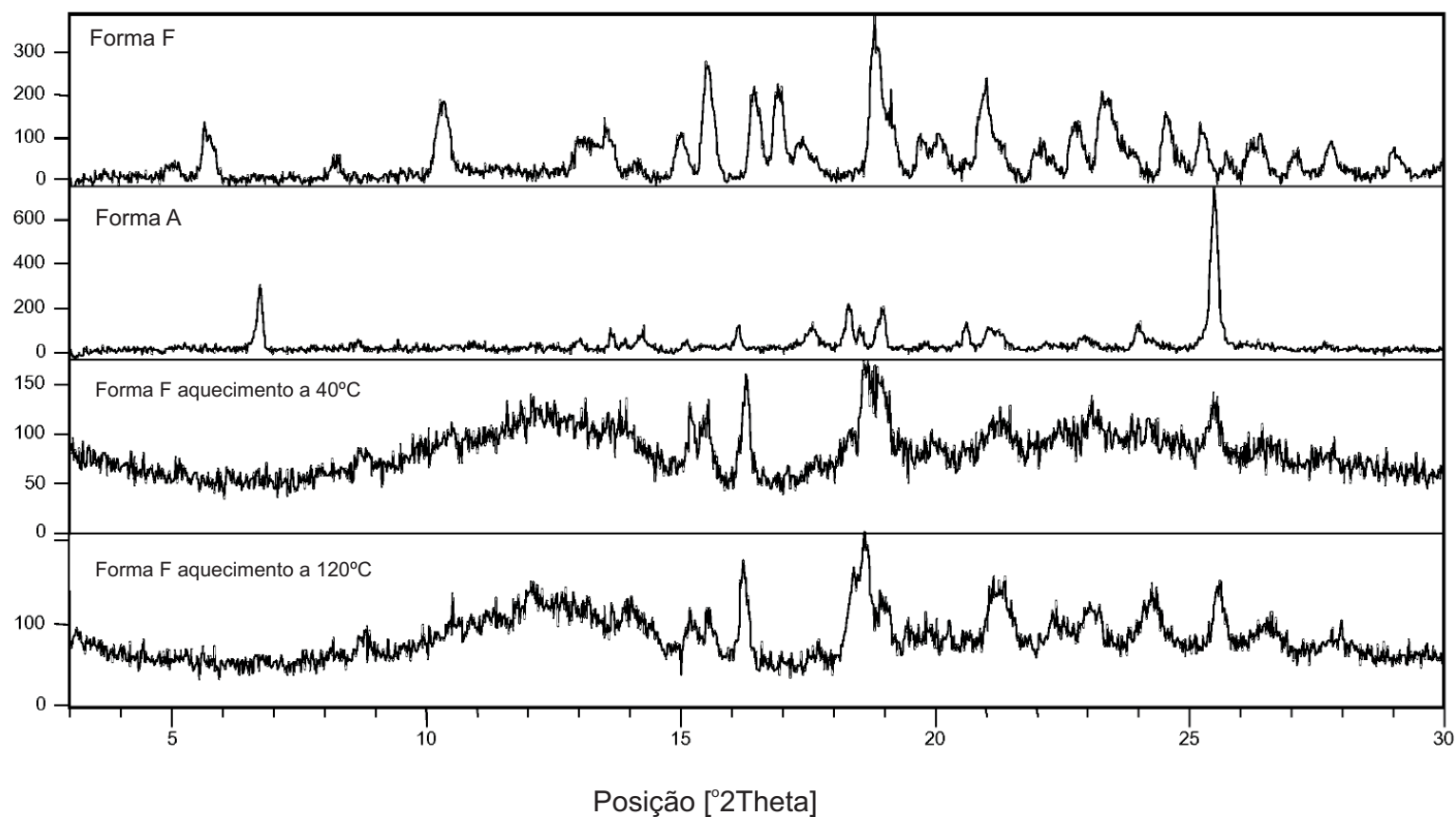


FIG. 37

Contagens



39/66

FIG. 38

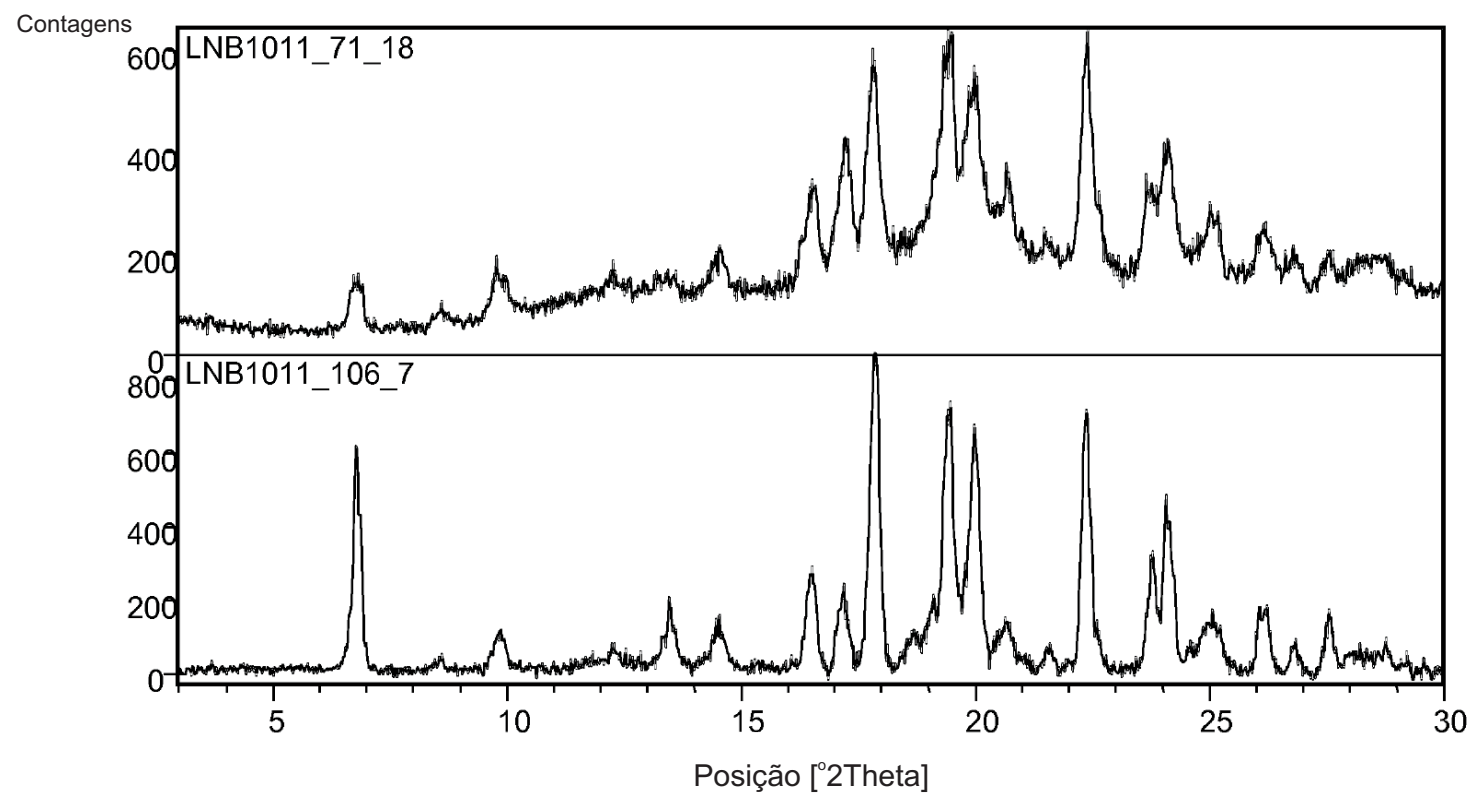


FIG. 39

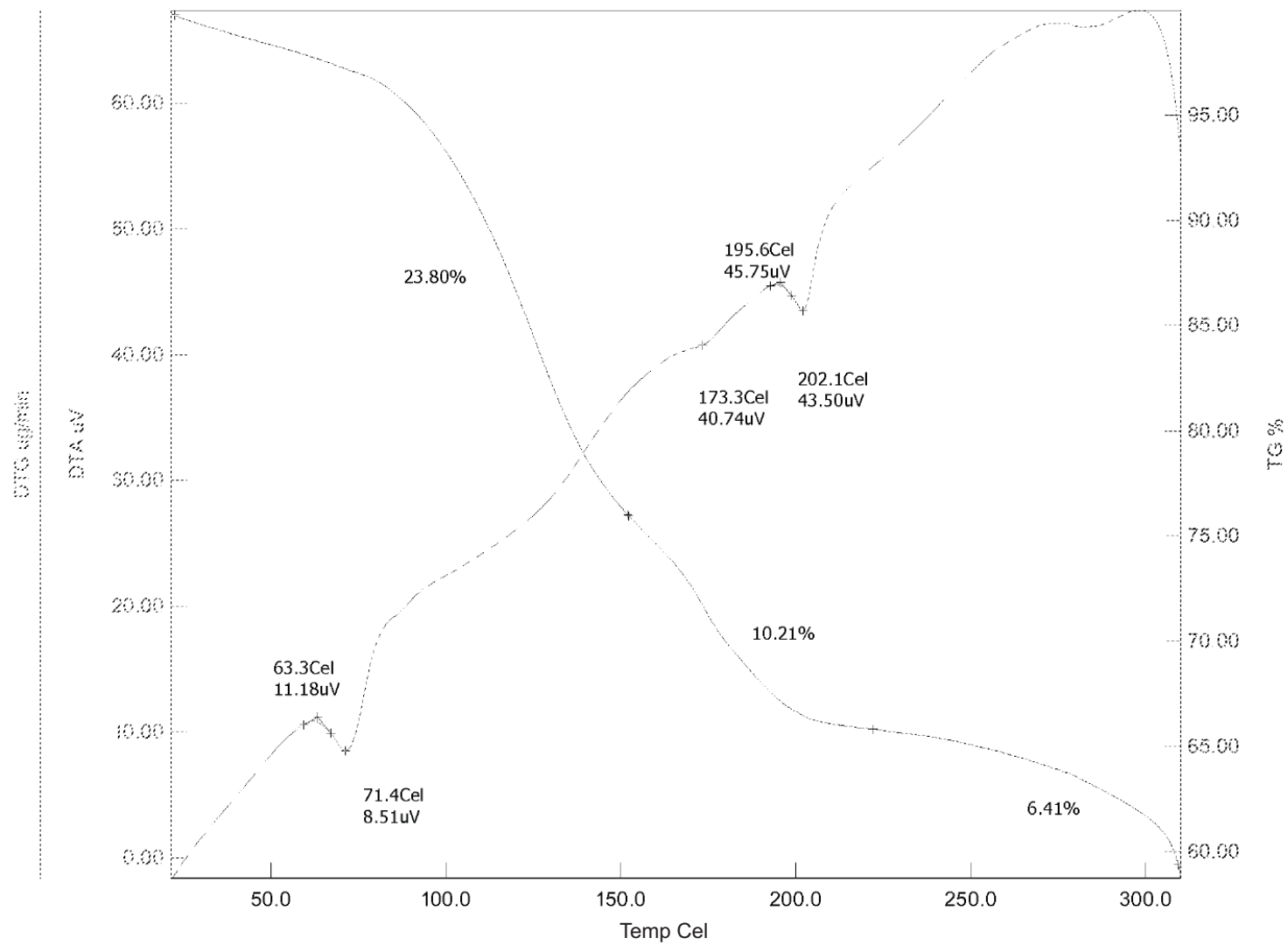


FIG. 40A

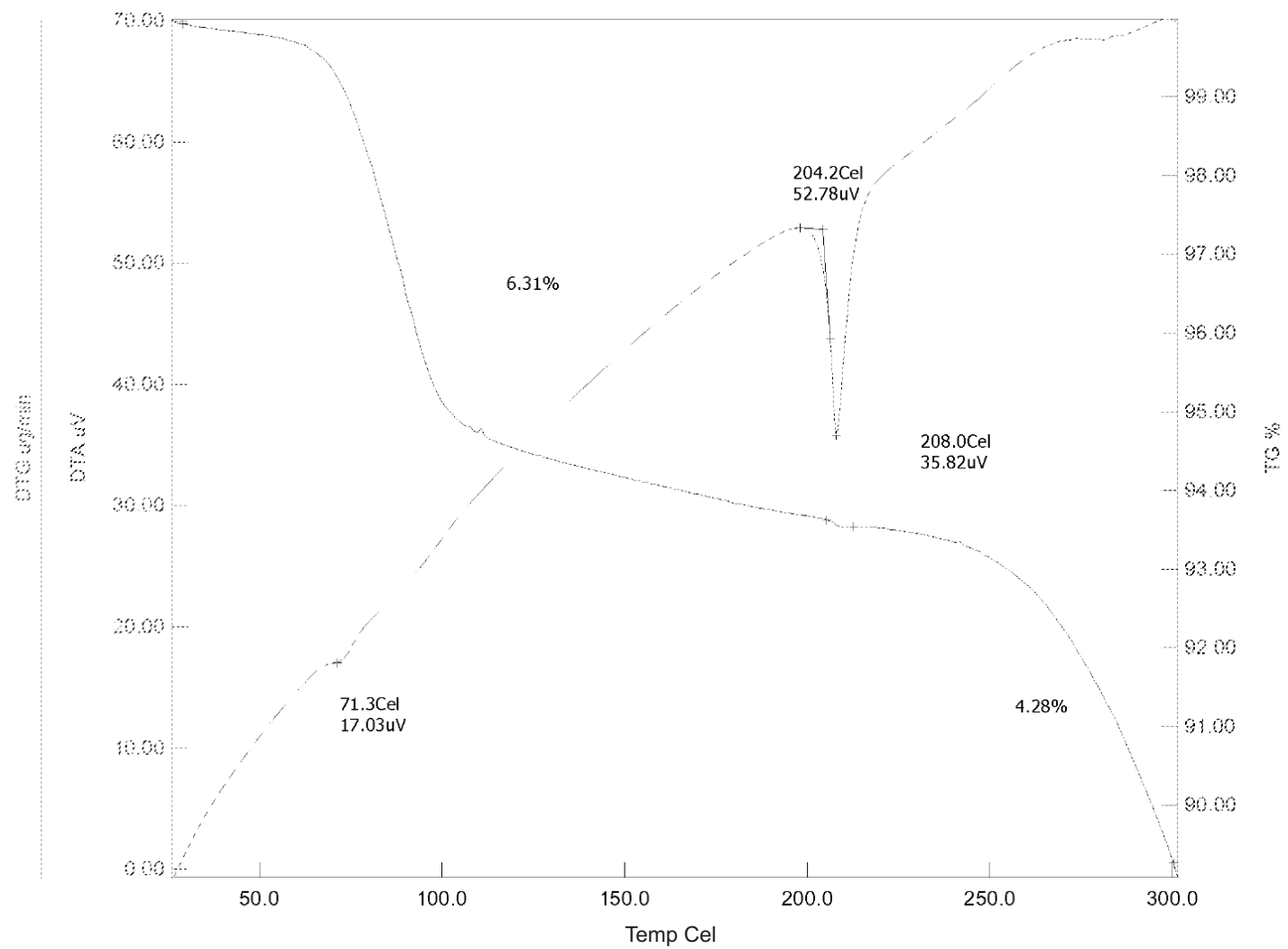


FIG. 40B

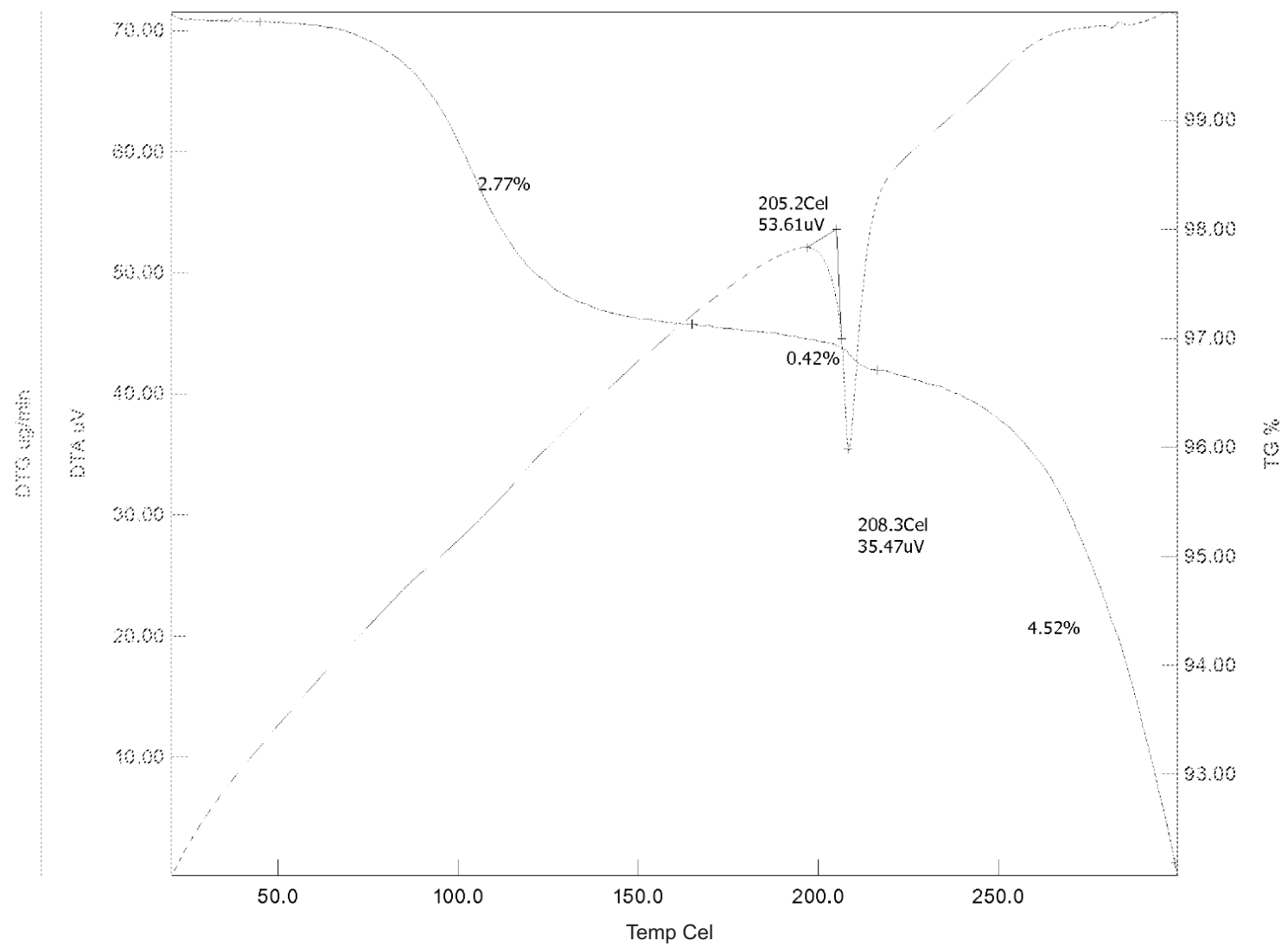


FIG. 40C

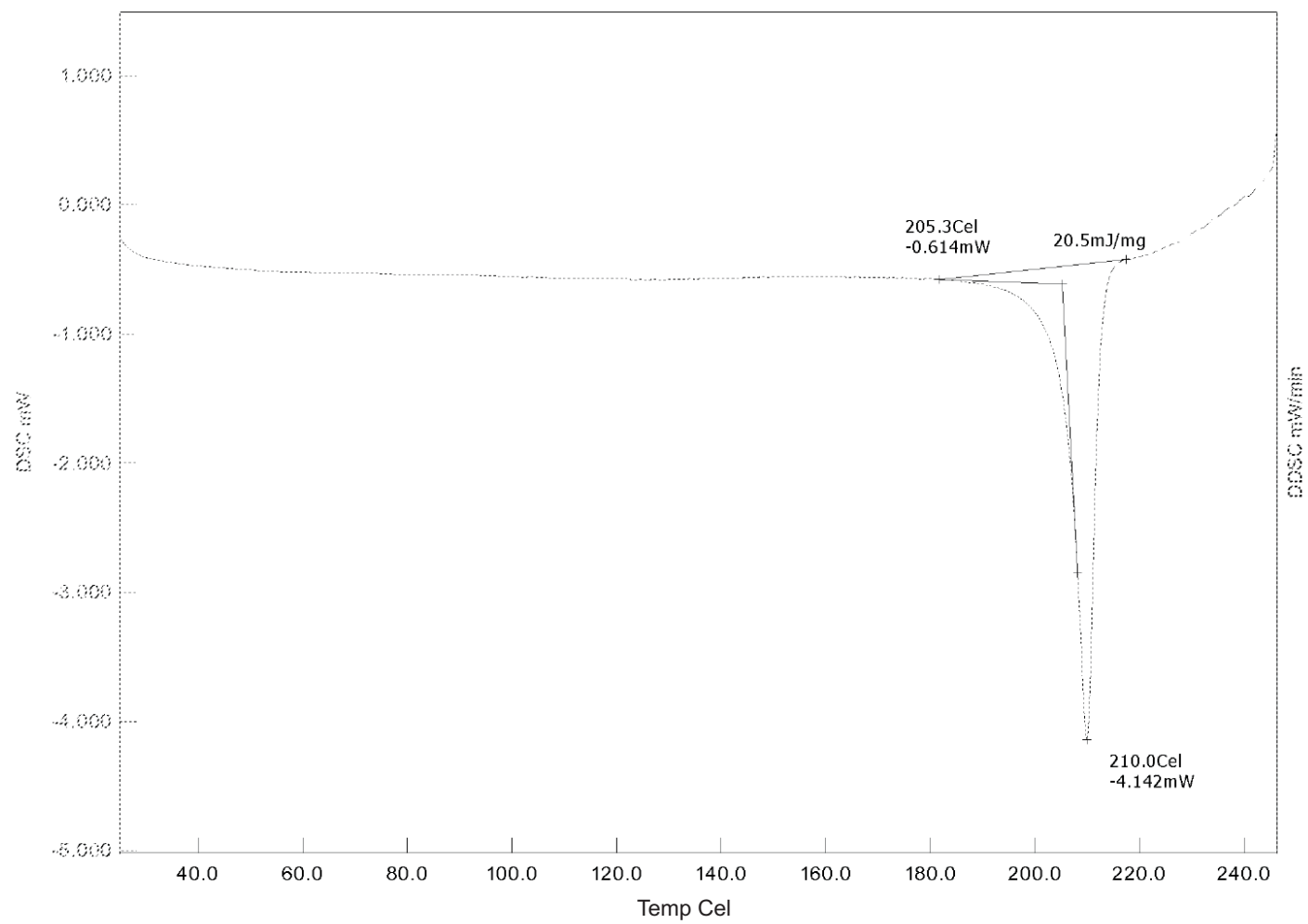


FIG. 41

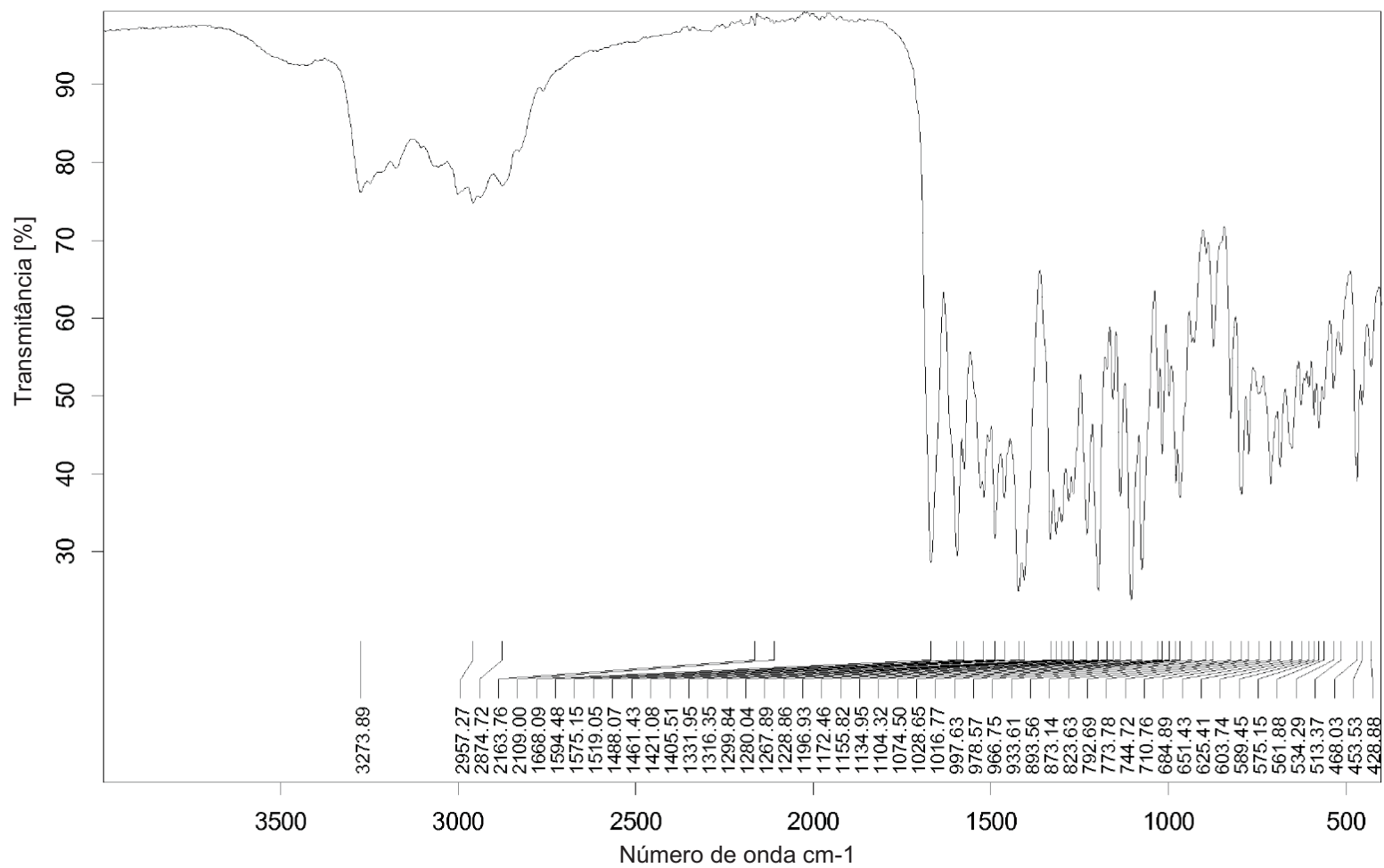


FIG. 42



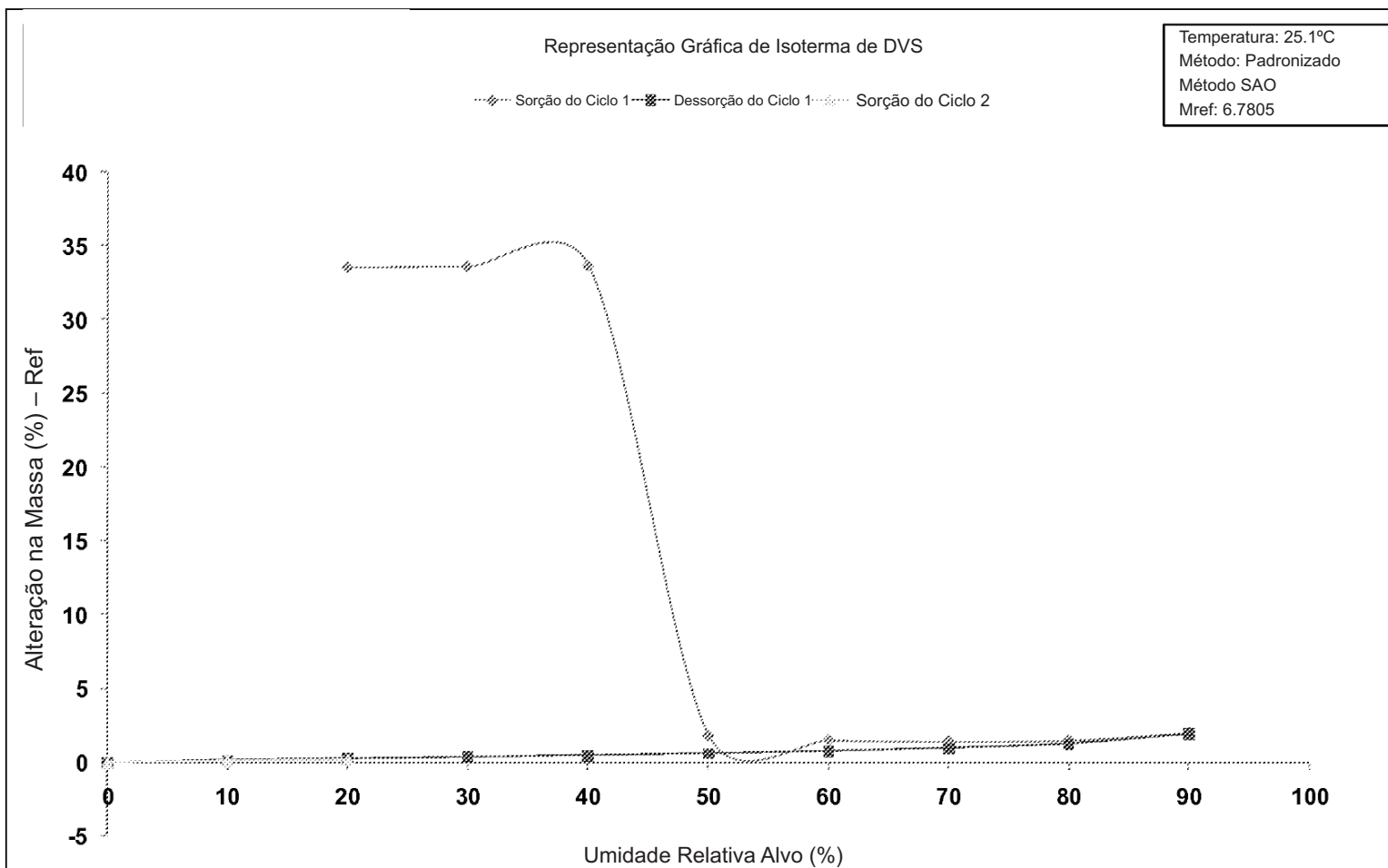


FIG. 43

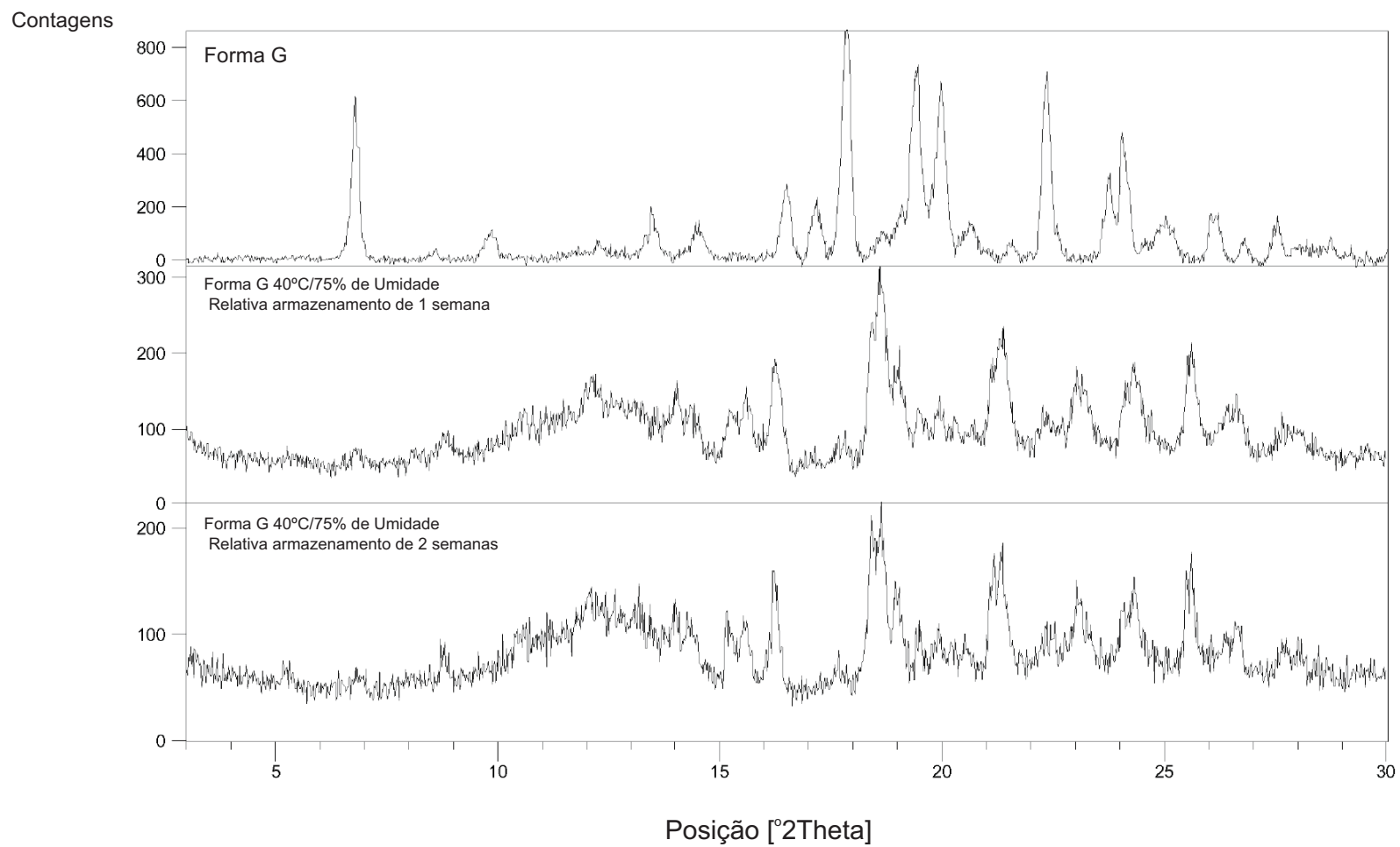


FIG. 44

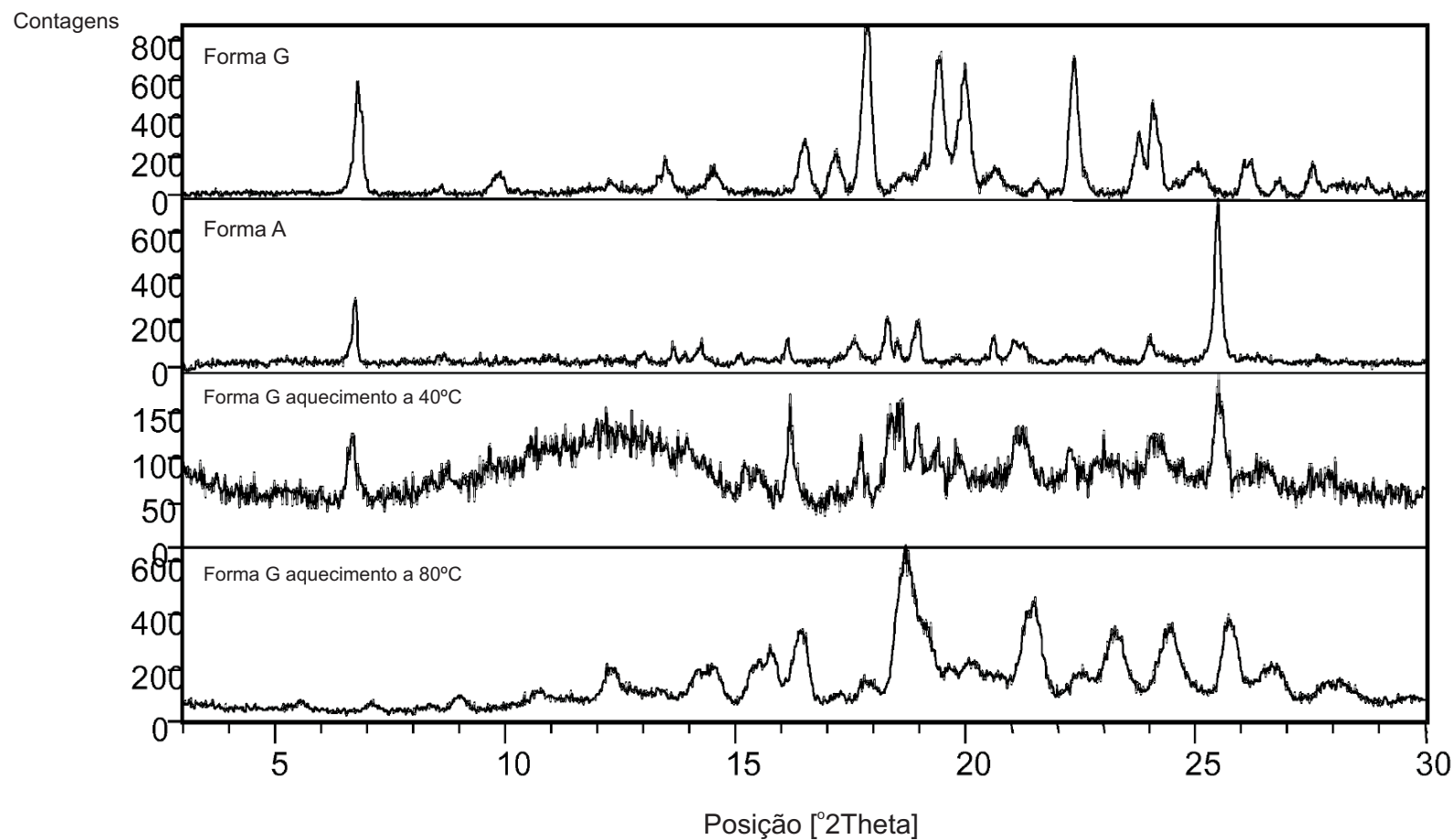


FIG. 45

Contagens

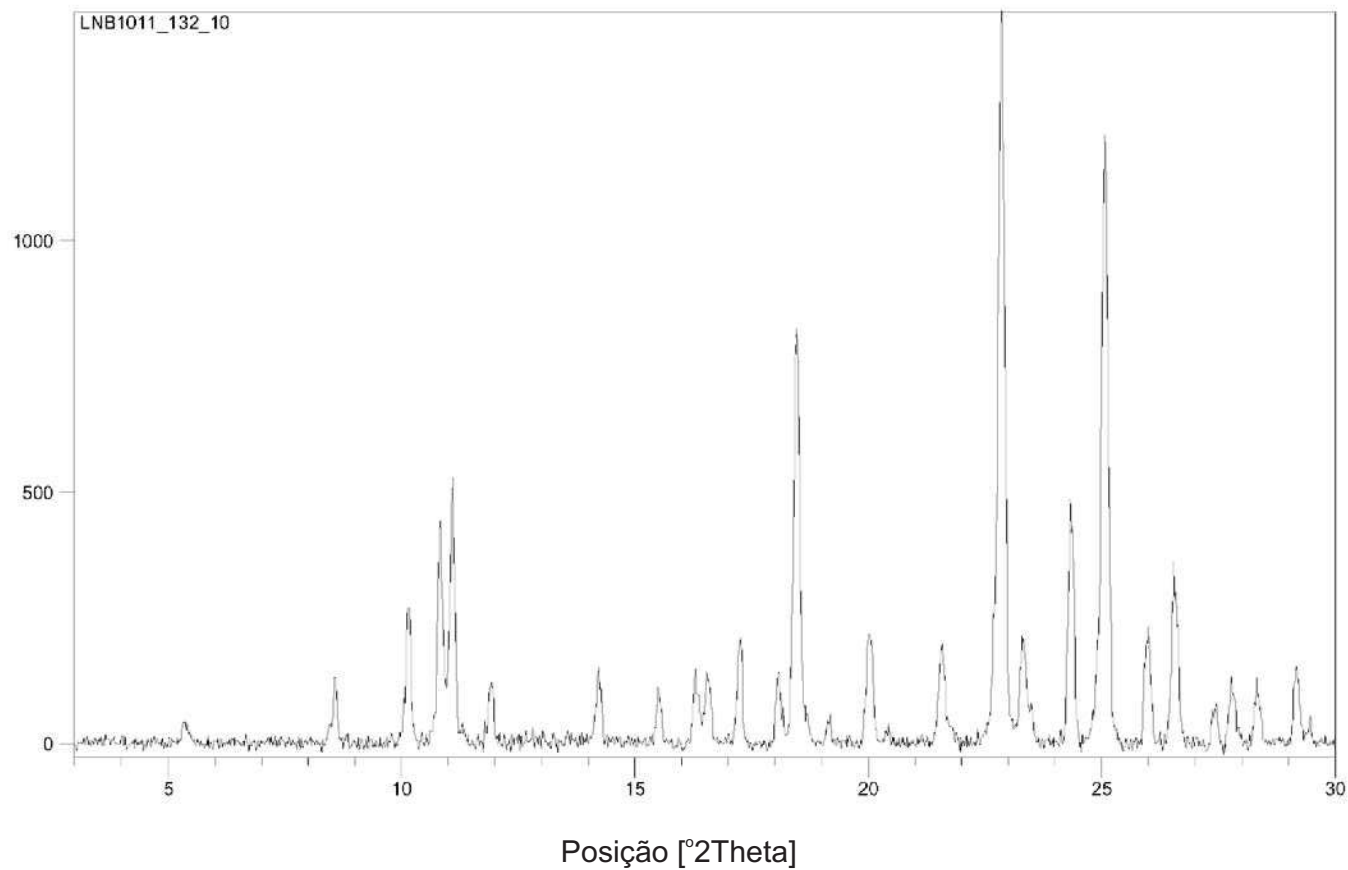


FIG. 46

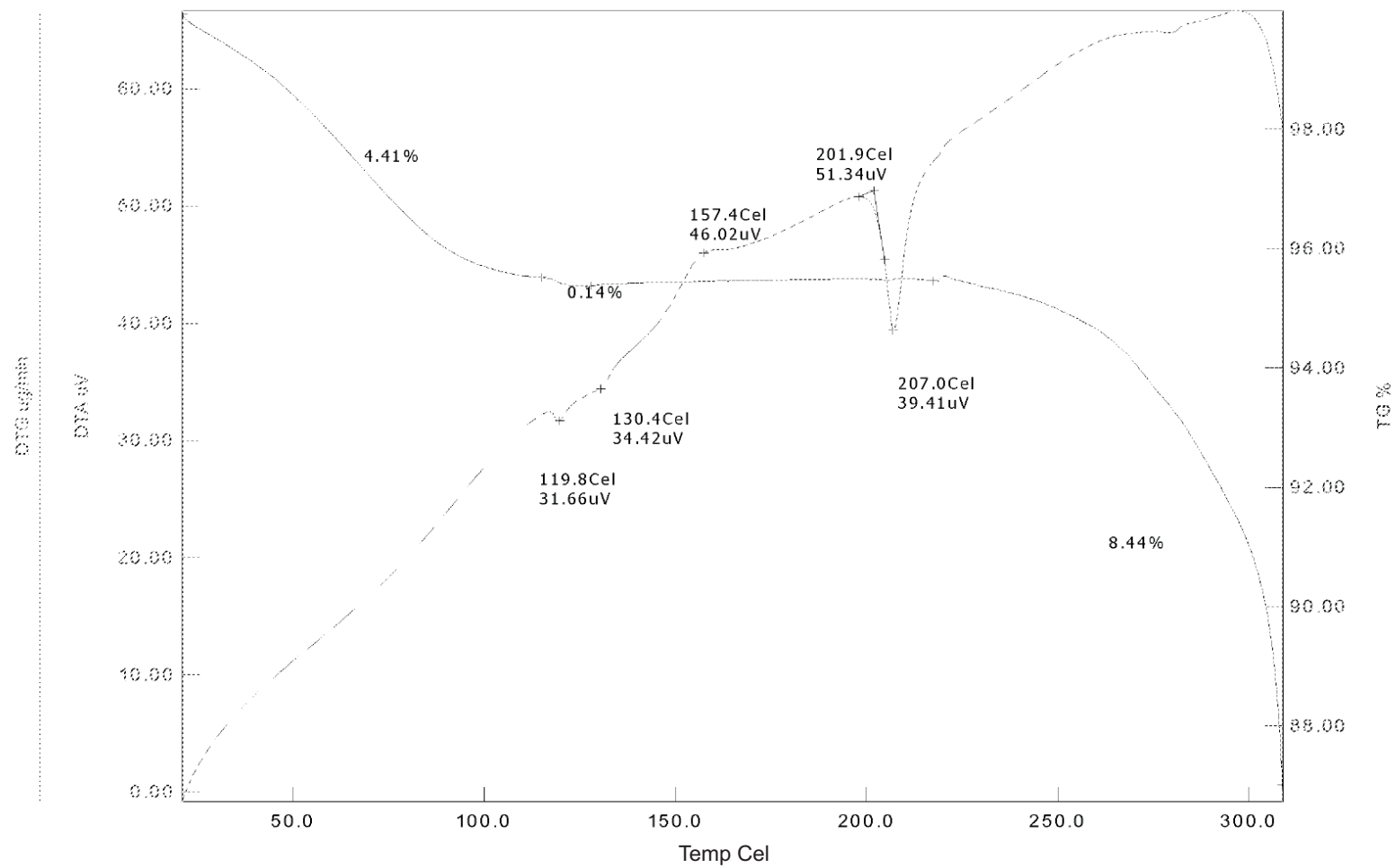


FIG. 47

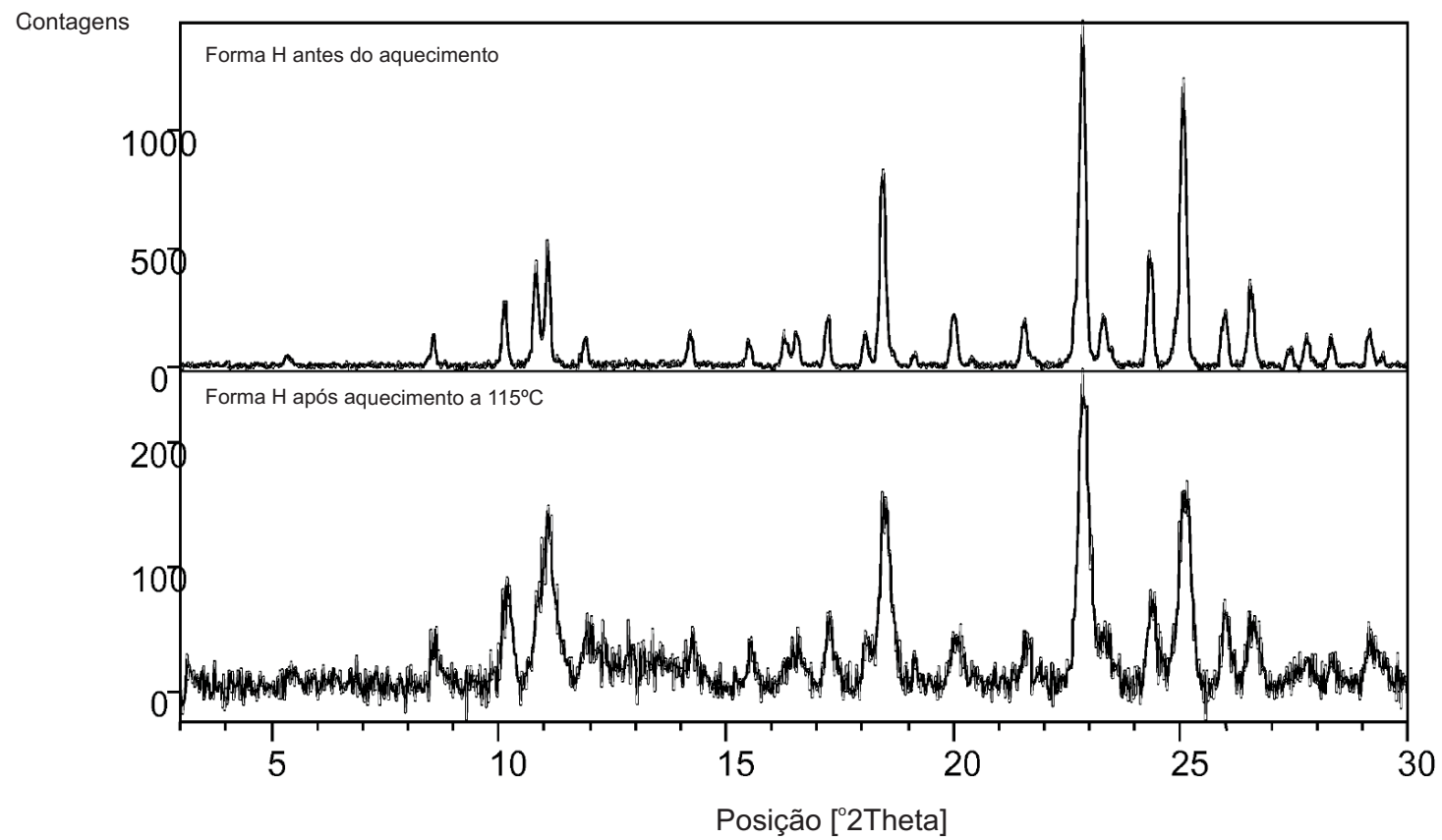


FIG. 48

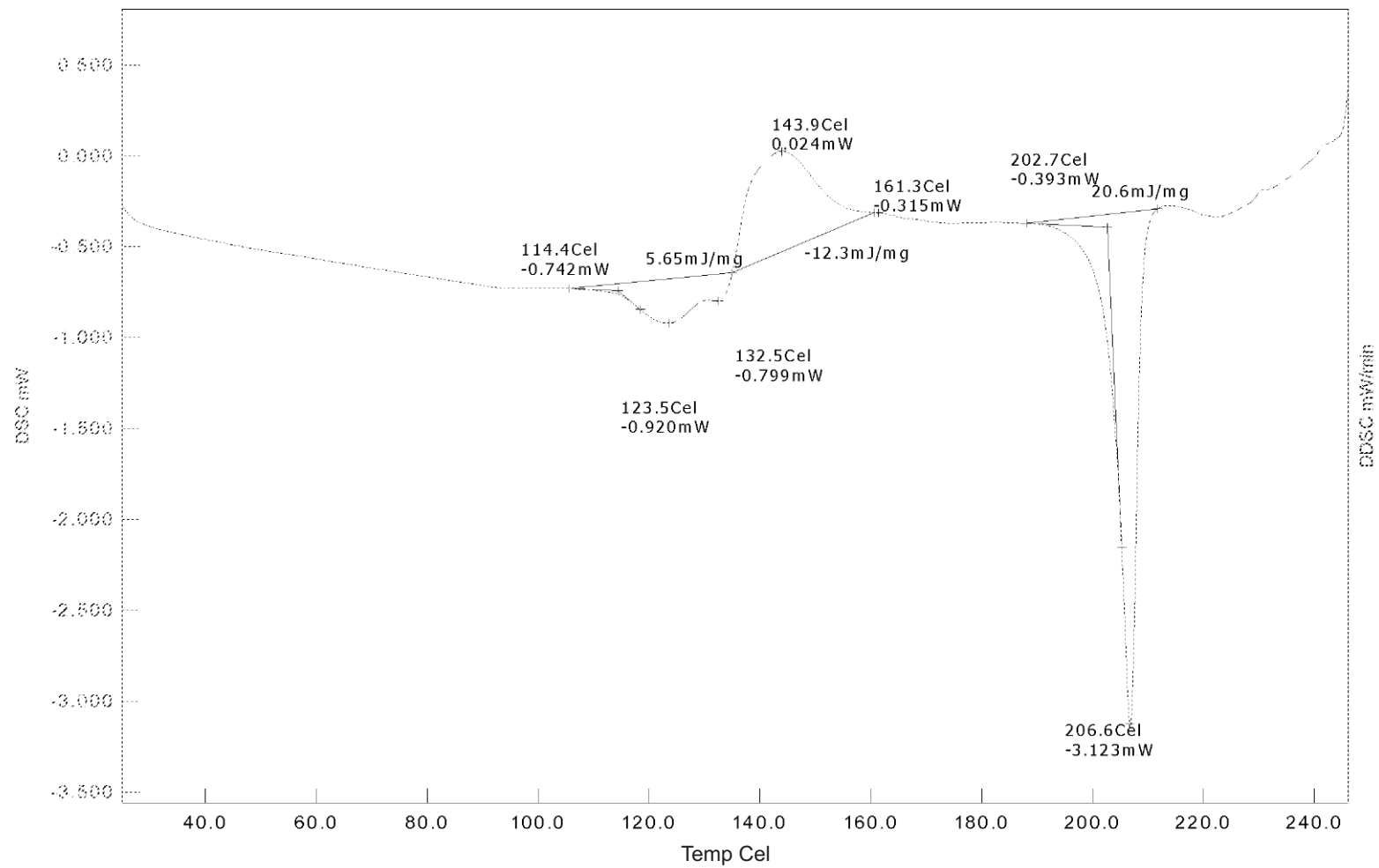


FIG. 49

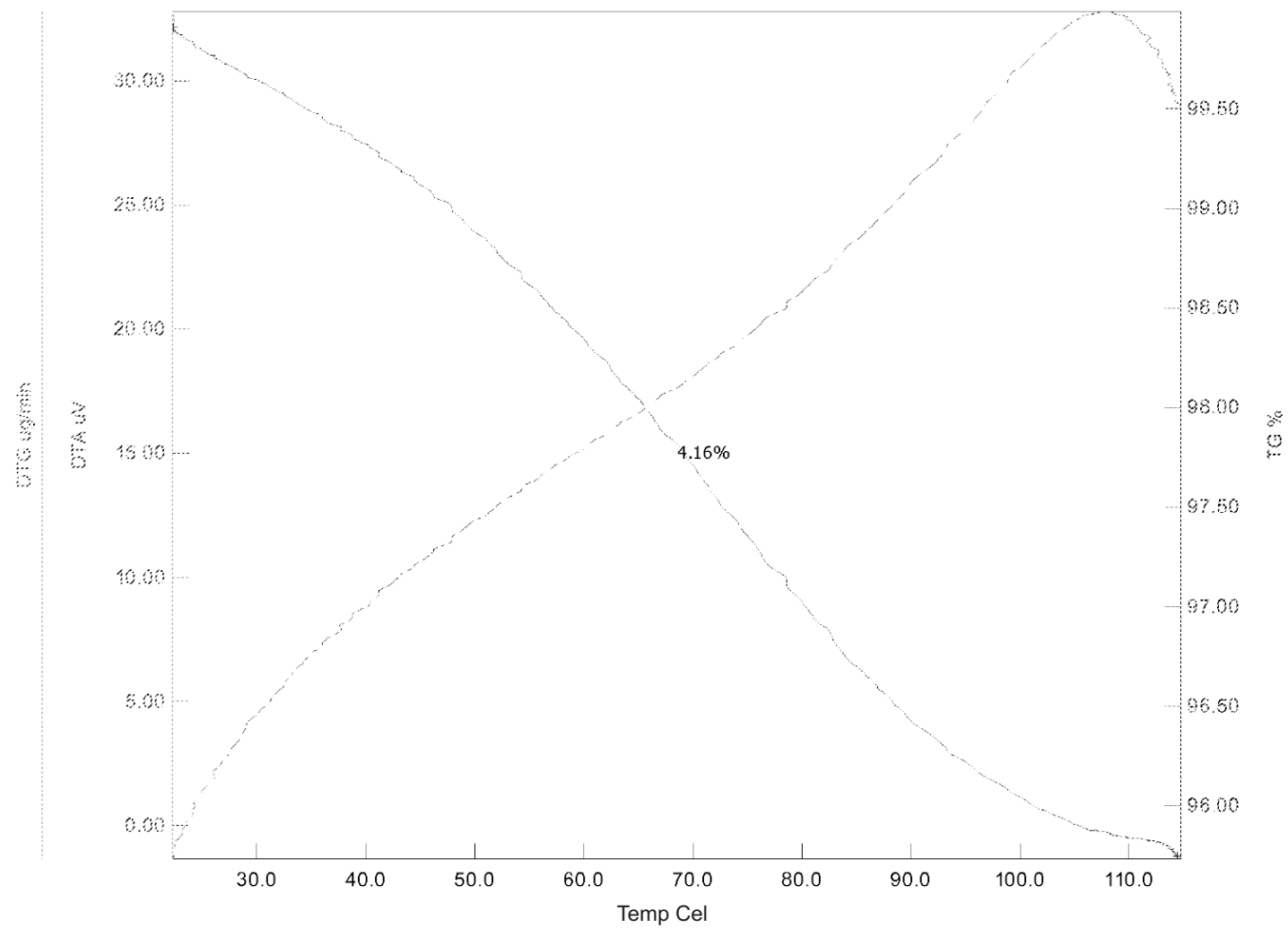


FIG. 50



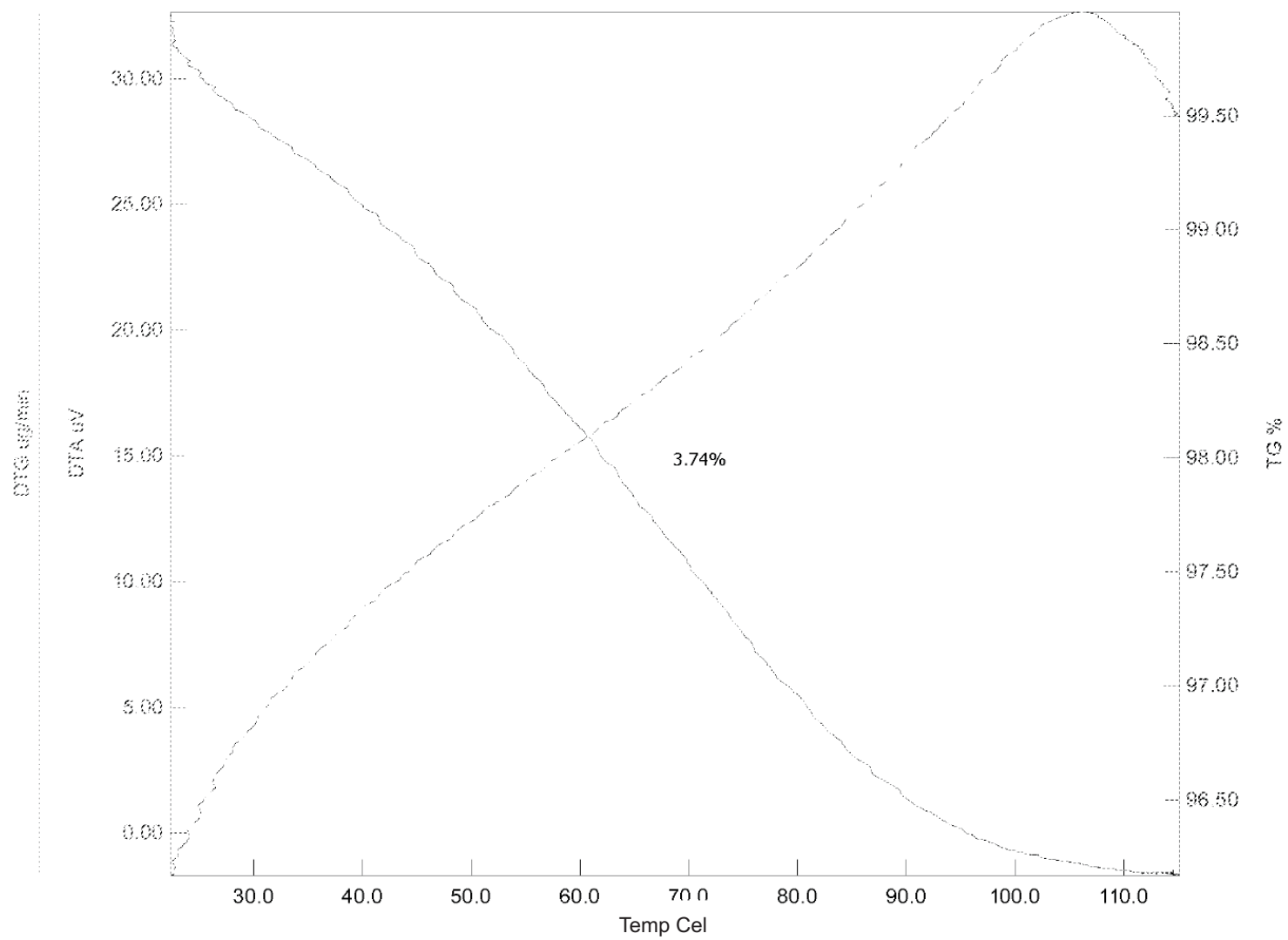


FIG. 51

Contagens

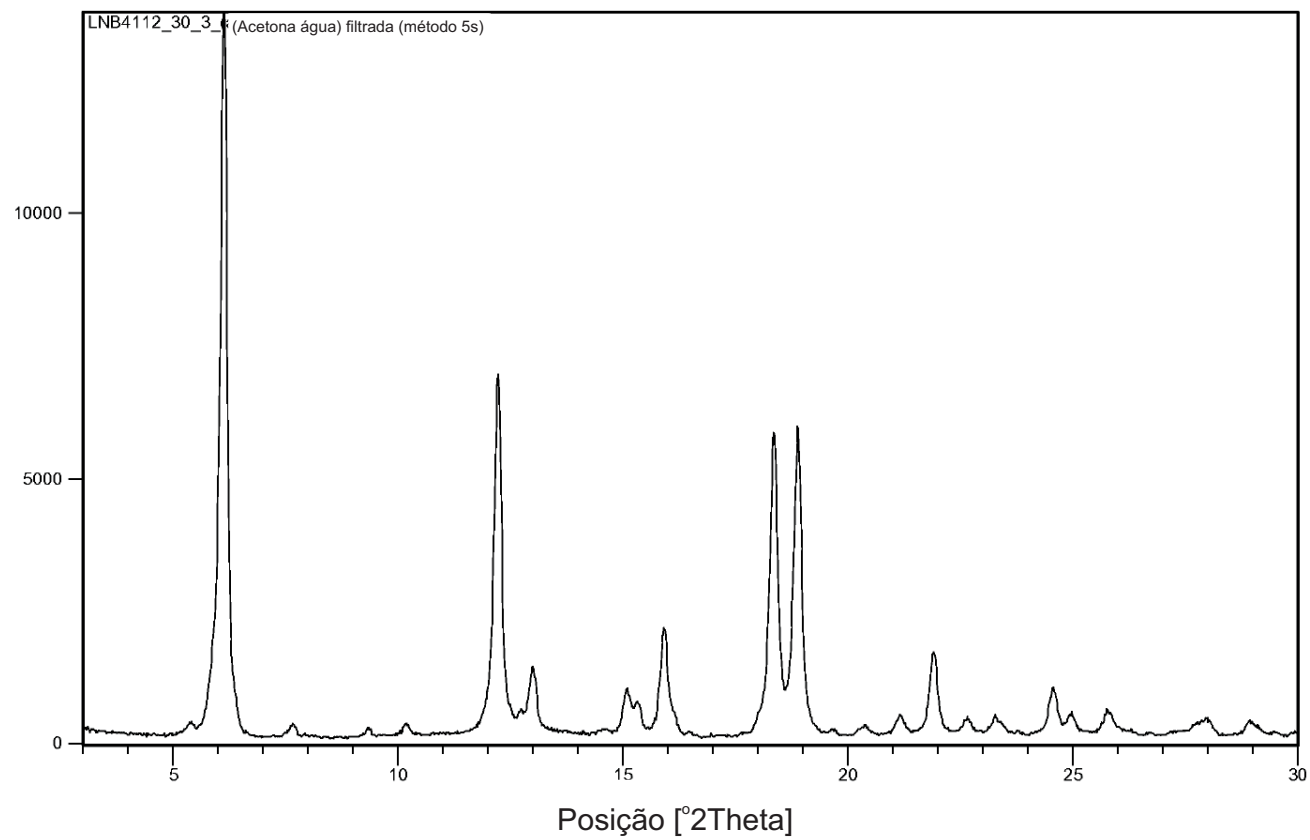


FIG. 52

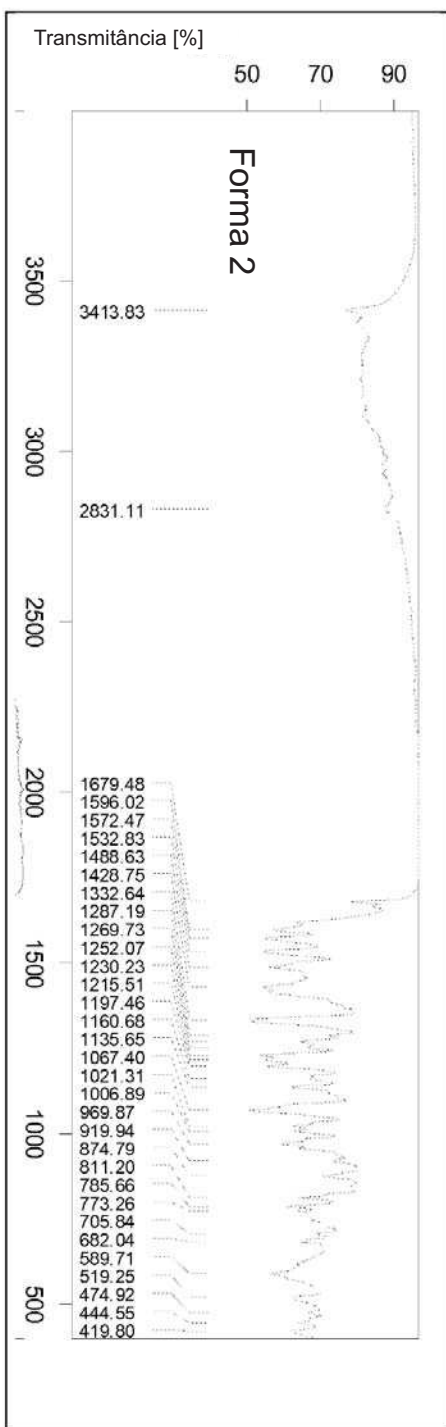


FIG. 53

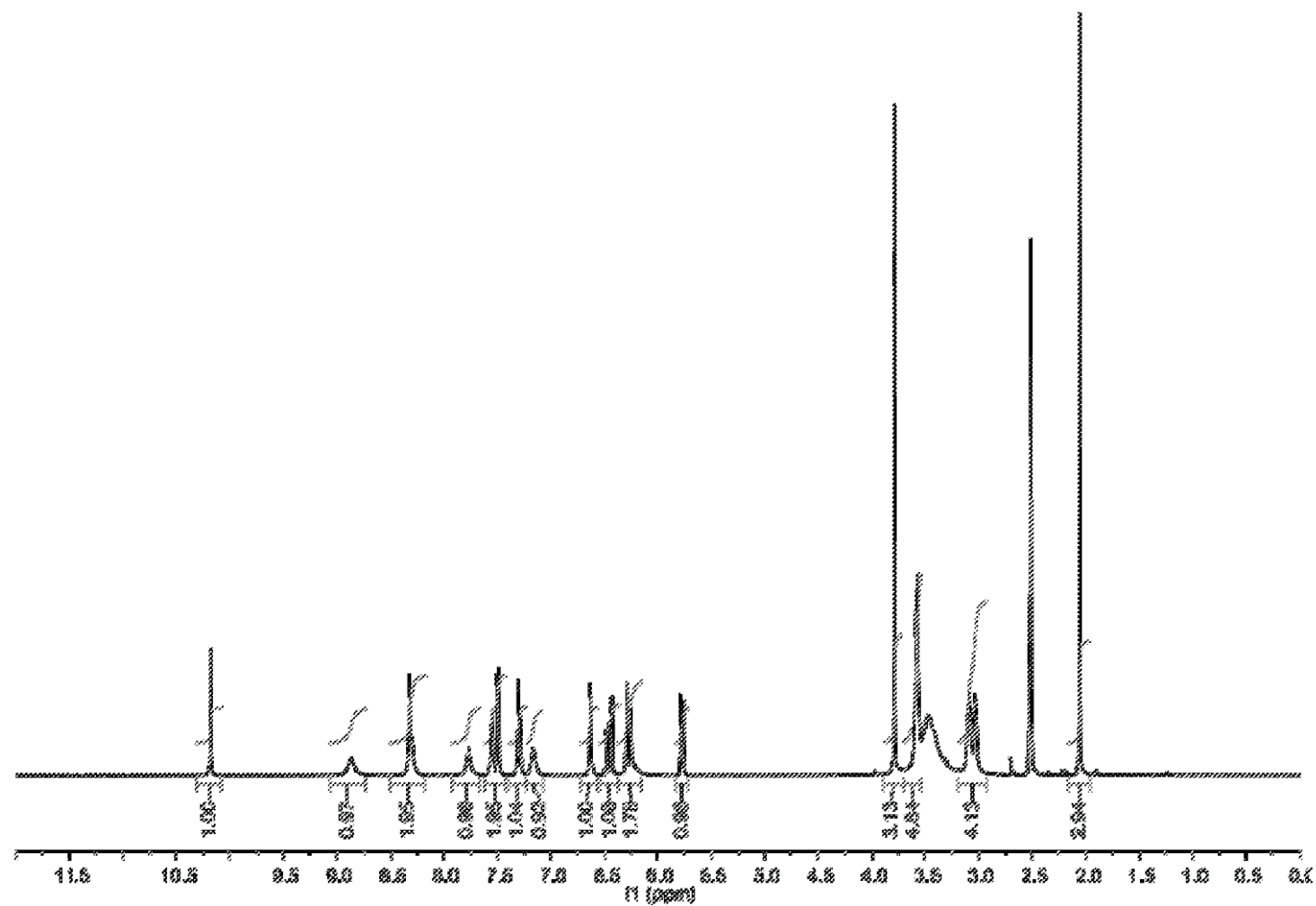


FIG. 54

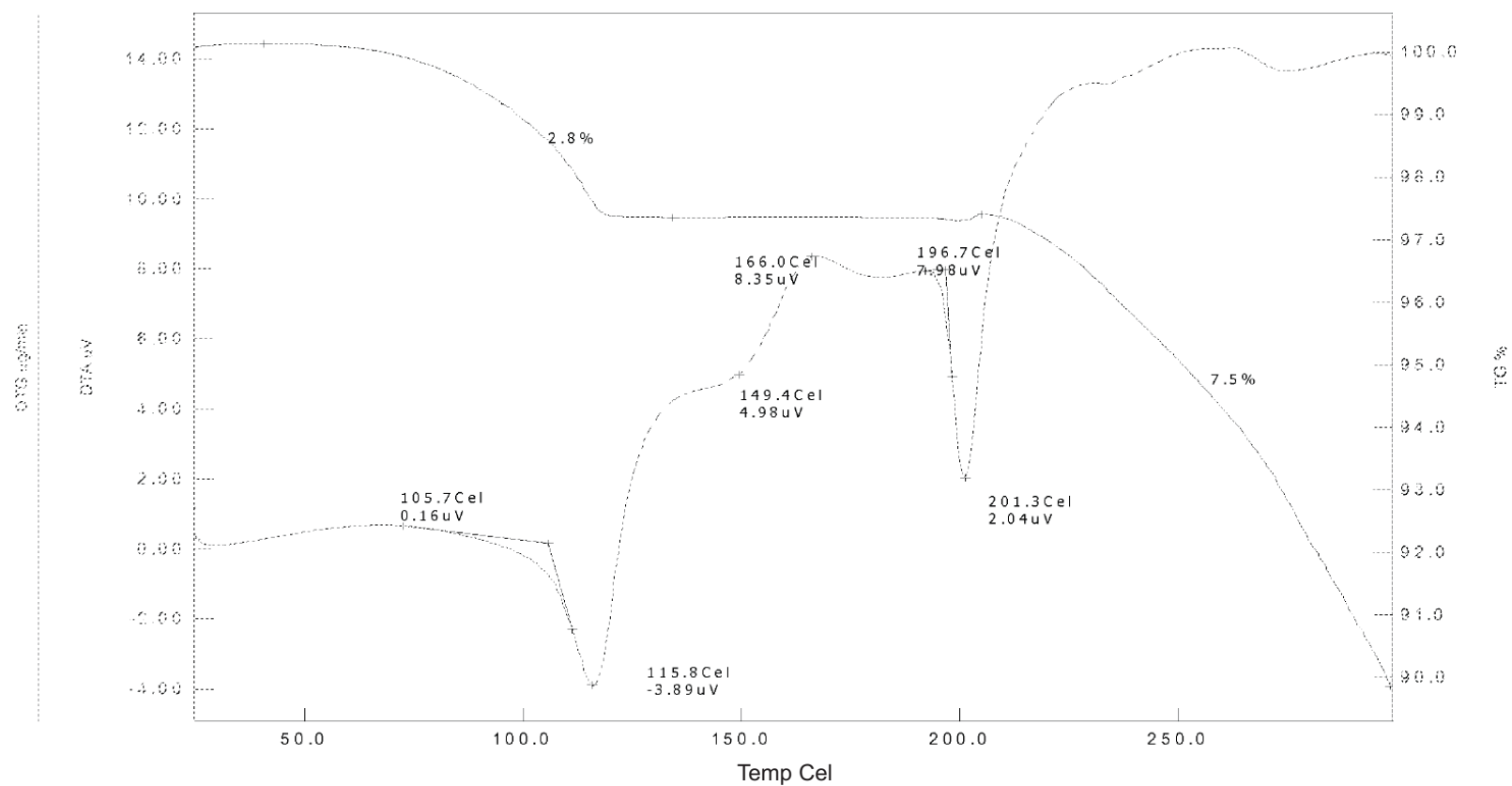


FIG. 55

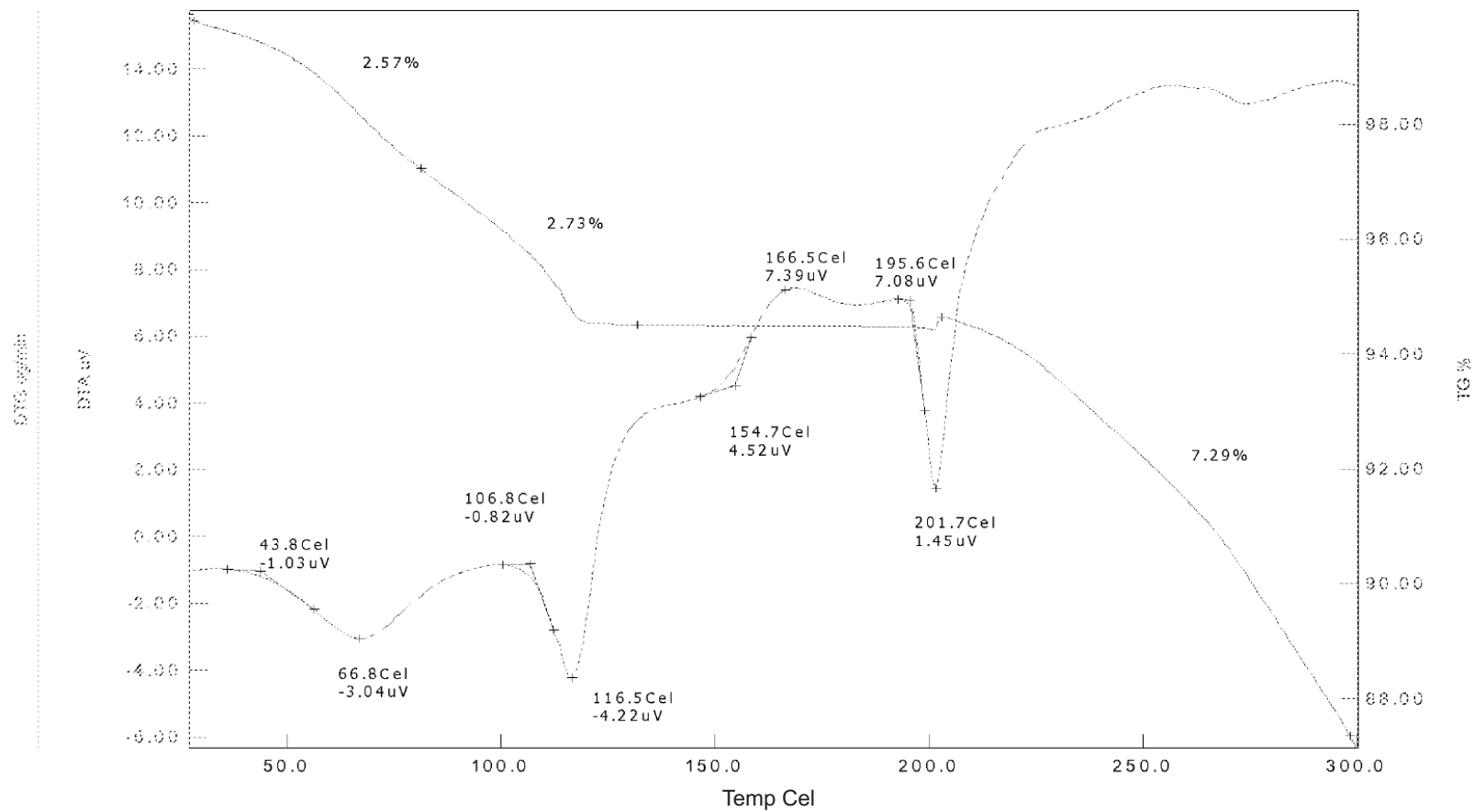


FIG. 56

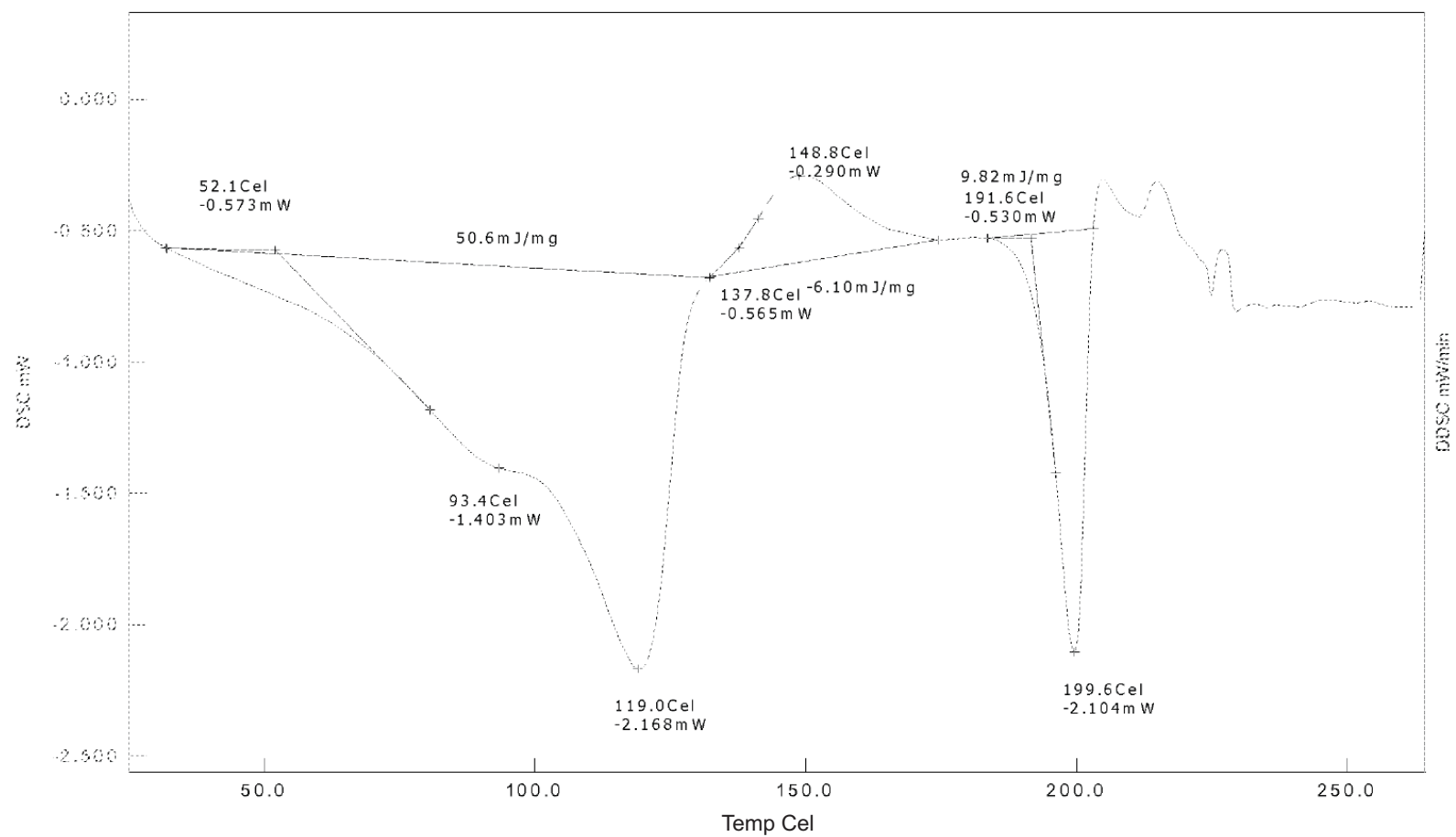


FIG. 57

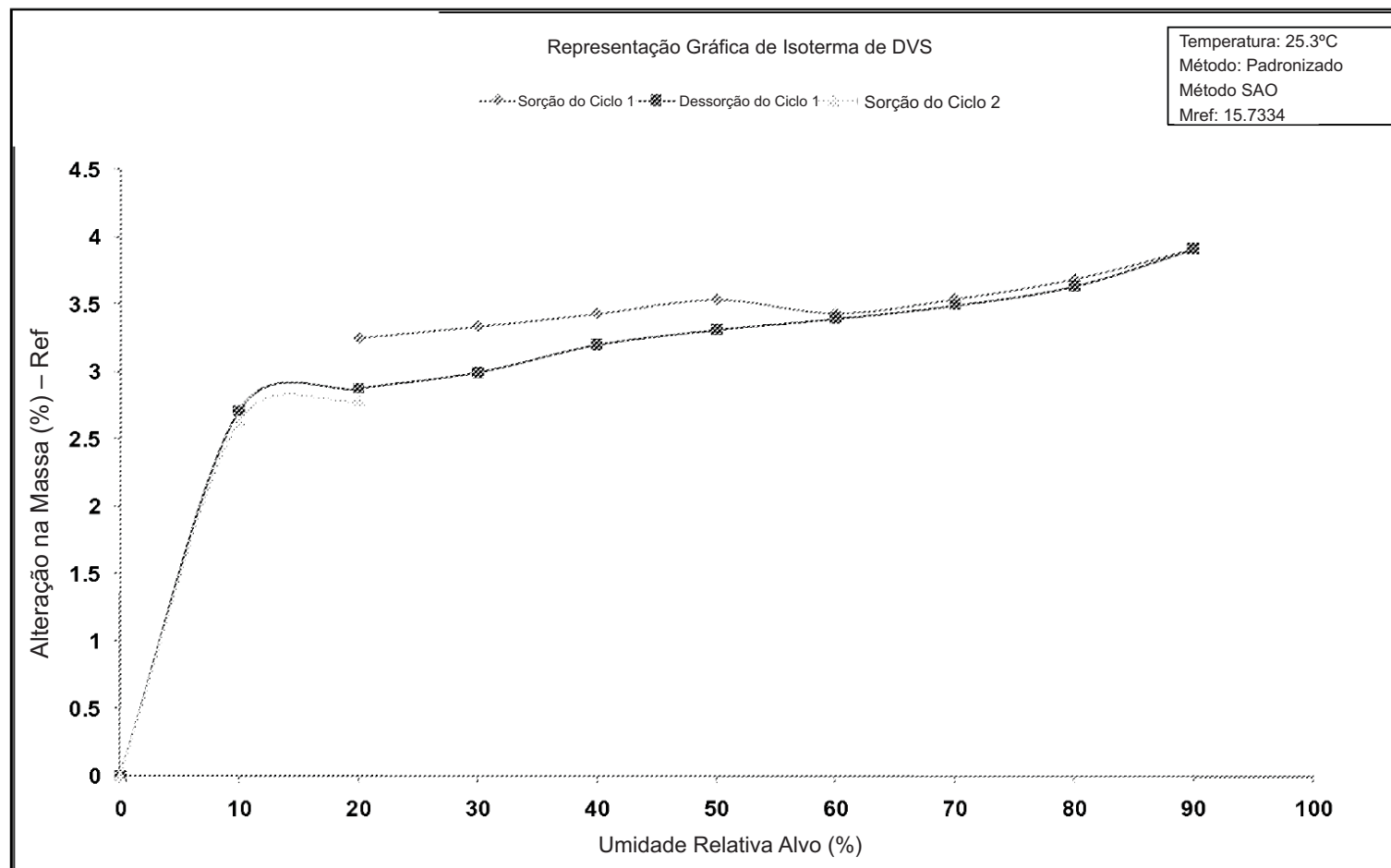


FIG. 58



Contagens

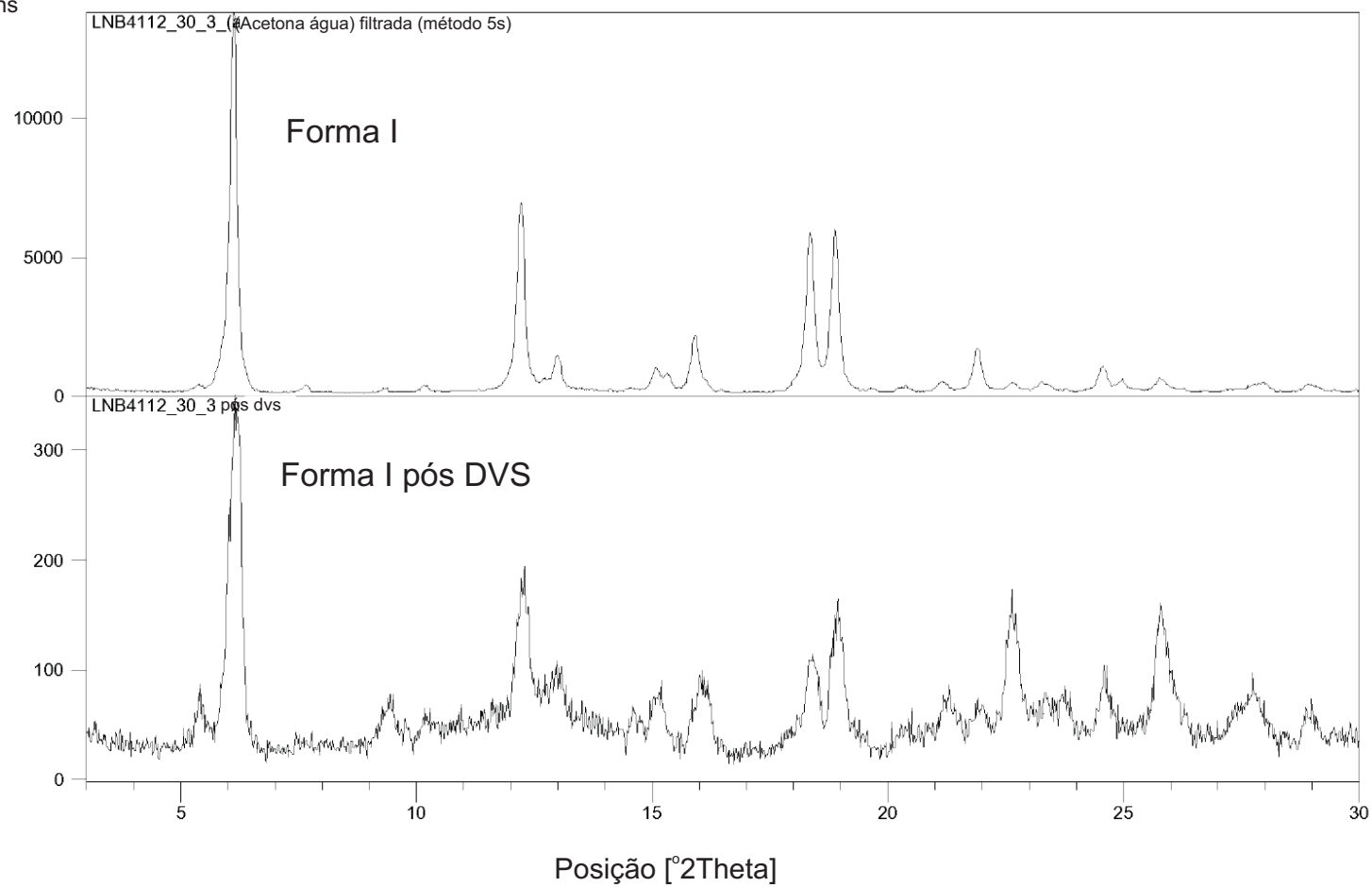


FIG. 59

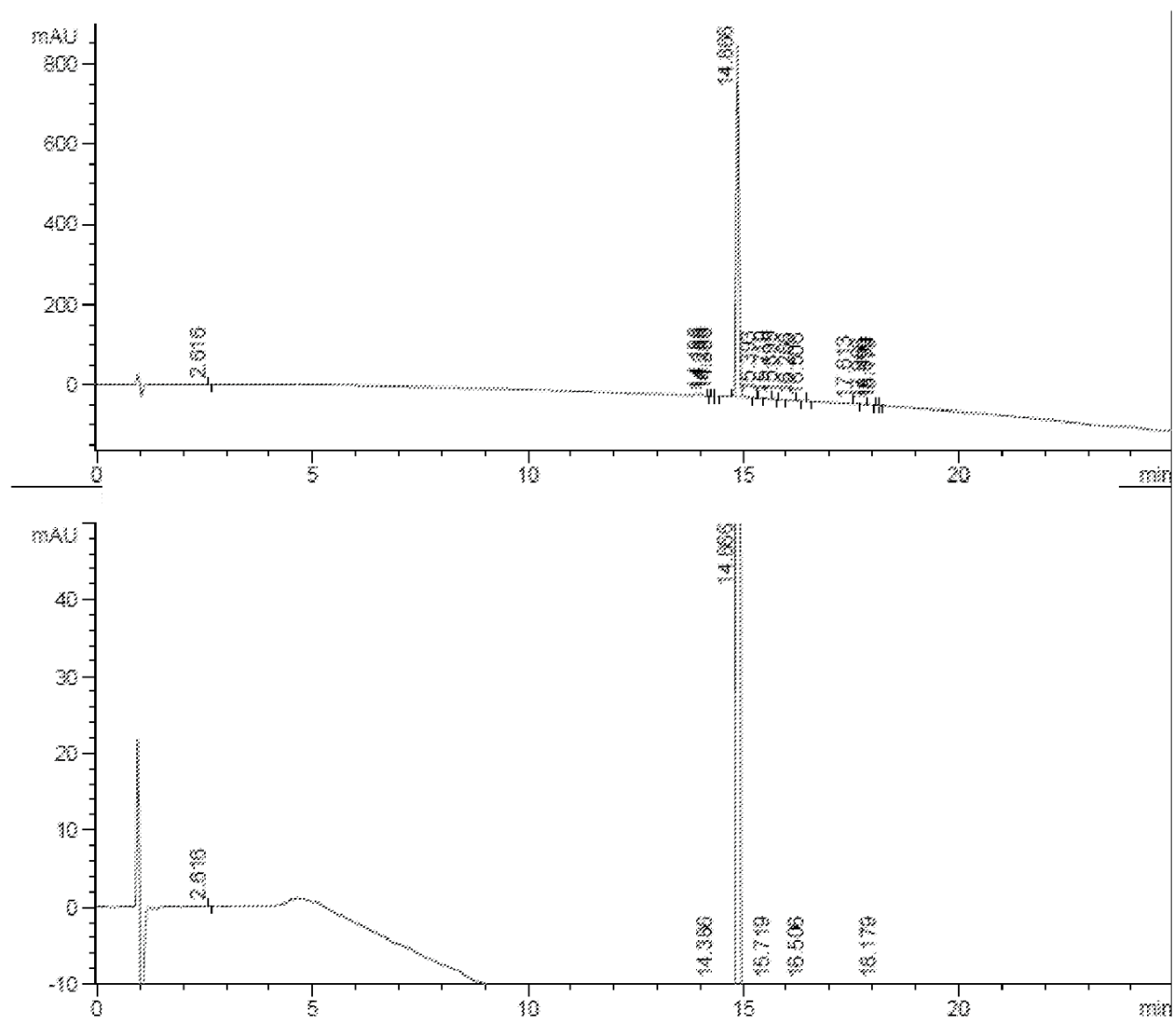


FIG. 60

Contagens

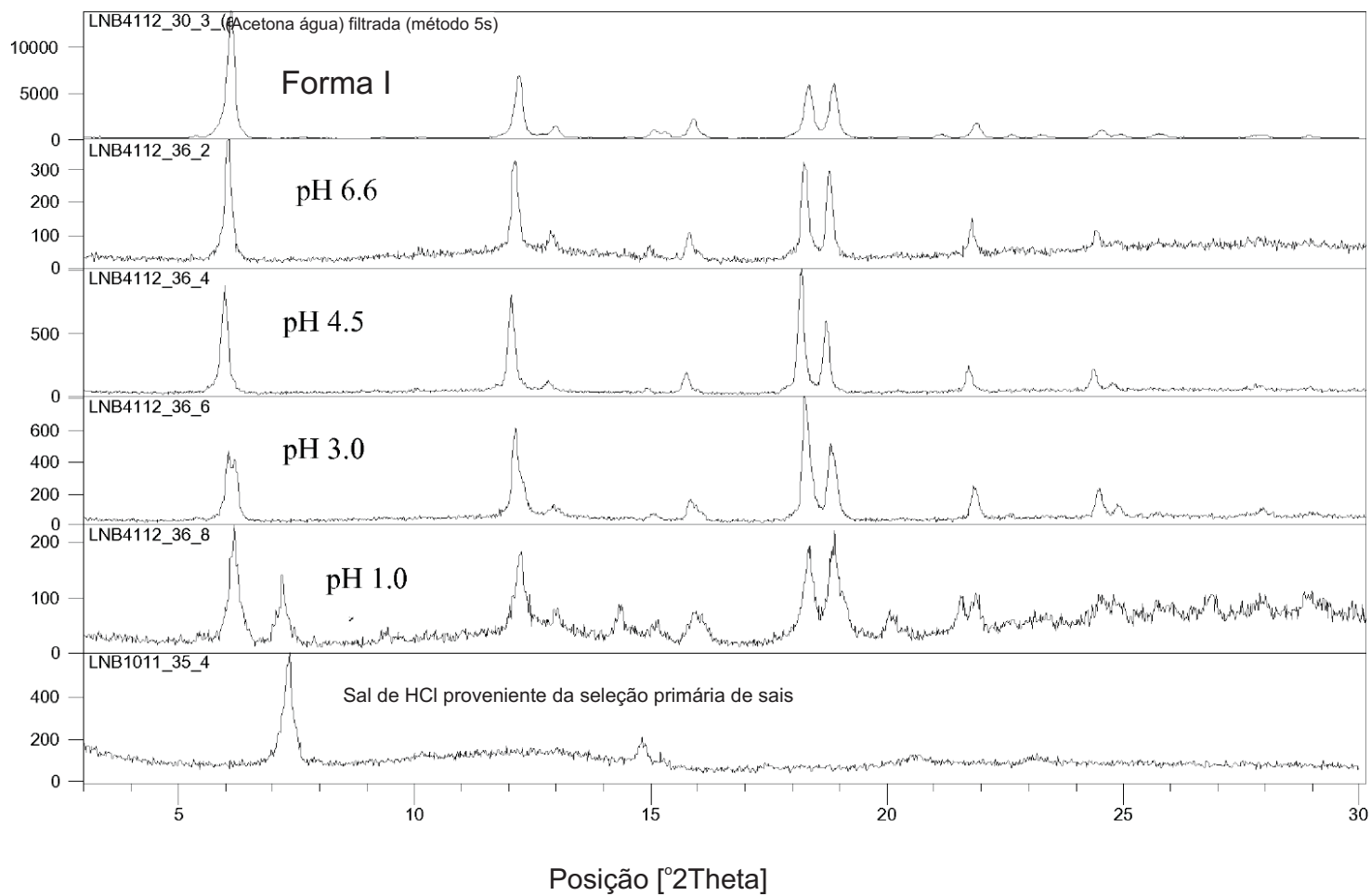


FIG. 61

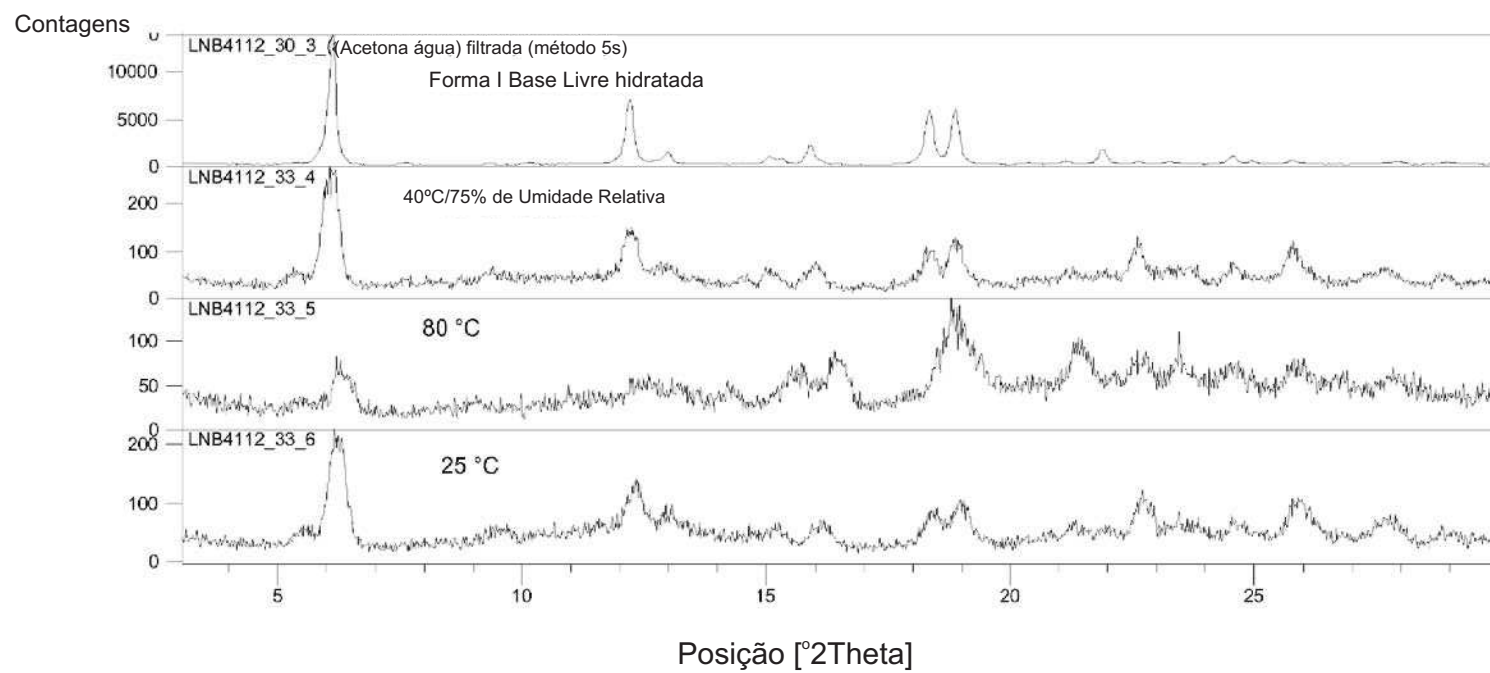


FIG. 62

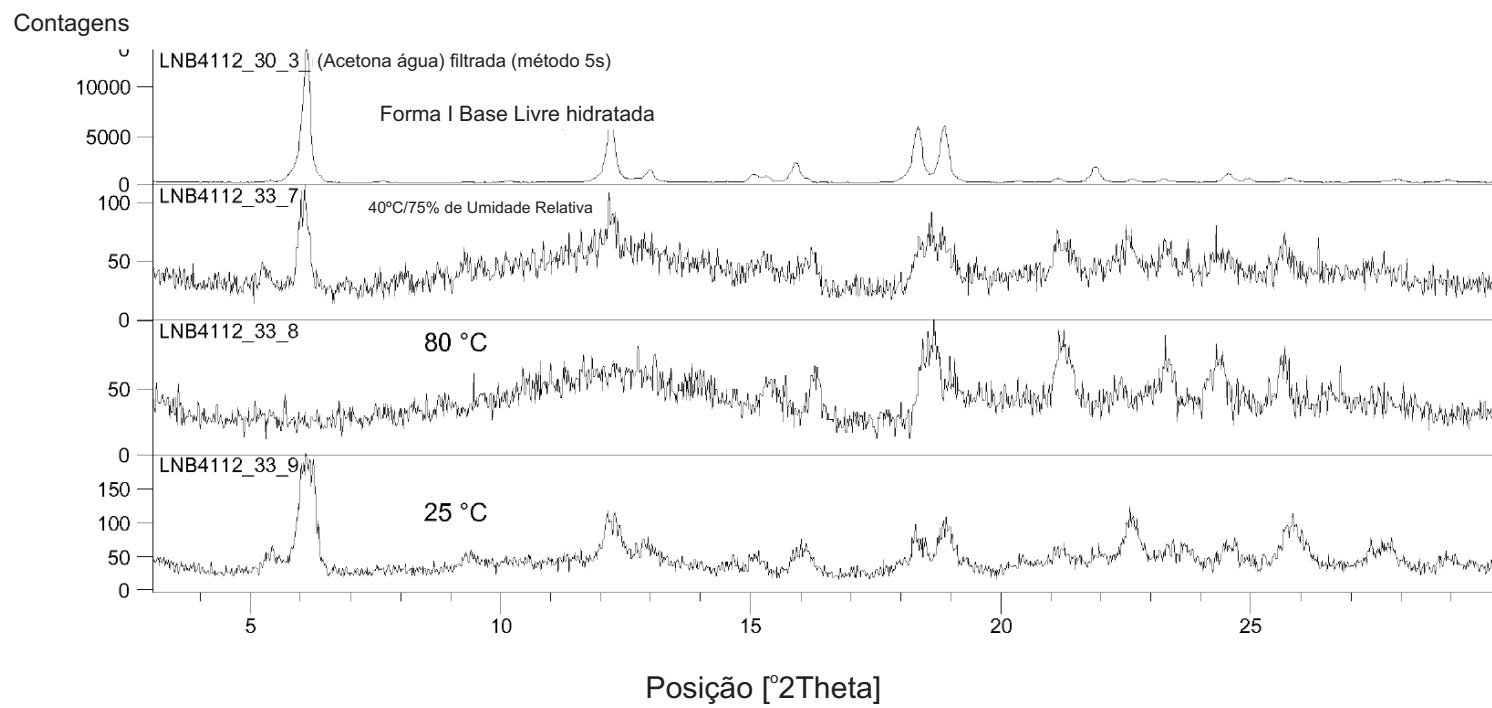


FIG. 63