SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-134651- -00005-0000
Fecha: 2015-09-18 16:47:43 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-222362- -00000-0000
Fecha: 2015-09-18 16:47:44 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 6

HLF

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TITULO** COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE 7-(6-(2-HIDROXIPROPAN-2- IL) PIRIDIN-3-IL)-1-((TRANS)-4-METOXICICLOHEXIL)-3,4- DIHIDROPIRAZINO [2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA, UNA FORMA SÓLIDA DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE SU USO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

DOMICILIO SAN DIEGO, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-134651- -00005-0000

Fecha 2015-09-18 16:47:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-222362- -00000-0000

Fecha 2015-09-18 16:47:44 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 6

esivo de radicación

AS. 134.638

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC
Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
US	4550 Towne Centre Court, 92121, CA	San Diego

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☒ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO — 80.410.337 — 57492
Apellidos y Nombre — **Documento de identificación** — **Tarjeta profesional**

Dirección y domicilio		Ciudad
Calle 70 A #4–41		Bogotá, D.C.
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
notificaciones@bc.com.co	742-2200	744-2200

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

2

4. Datos del trámite

CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente:	Expediente: 14 134.651	Expediente:
De:	De:	De:
A:	A:	A:

5. Anexos

Comprobante de pago No. 15-008346 Fecha: 21-01-2015

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
- ☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO	
C.C 80.410.337	Tarjeta Profesional 57492

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

2. La Forma A Solida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

3. La Forma A sólida de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con uno o más picos expresados en dos teta en aproximadamente 8.3, 13.2, 18.2 ó 21.7 grados.

4. La Forma A sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque tiene un termograma DSC con un endoterma en una temperatura pico de alrededor de 199°C.

5. La Forma A sólida de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 0.1% de pérdida de peso de entre alrededor de 25°C a alrededor de 100°C en un termograma termogravimétrico.

6. La Forma A sólida de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la Forma A es anhidra.

7. La forma A sólida de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la Forma A es sustancialmente pura.

134638

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 008346

Bogotá D.C., Enero 21 de 2015 - 17:17:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	7820	21/01/2015		82.379.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-222362- -00000-0000
Fecha 2015-09-18 16:47:44 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-134651- -00005-0000
Fecha 2015-09-18 16:47:43 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 851 DIVISIONAL Folios 6

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	**TESTIGO DOCUMENTAL**	Folio: 5

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL	**Código**	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES	**Código**	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X** Salida: □ Traslado: □ Convenio: □		
Radicador:		

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 14-134651-05 15-222362-0	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: CD	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

el CD contiene
4 archivos PDF procesados
y cargados al sistema

Andrés

Unidad de Conservación

- ○ Bolsa
- ○ Caja
- ○ Libro
- ○ Sobre
- ○ Tomo
- ○ Otro

Soporte Documental

- ✓ CD
- ○ Disquete
- ○ DVD
- ○ Folleto
- ○ Periódico
- ○ Plano
- ○ Publicación Periódica
- ○ USB
- ○ Otro

MH

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-134651- -00005-0000

Fecha 2015-09-18 16:47:43 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 851 DIVISIONAL Folios 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-222362- -00000-0000

Fecha 2015-09-18 16:47:44 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 6

ELO DE I

6

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned Terrence Joseph Connolly, Kevin Joseph Klopfer, William Wei-Hwa Leong, Anil Menon, Amanda Nicole Miklos, Matthew Michael Kreilein; Juan Antonio Gamboa; Jean Xu; Nathan Boersen; Ho-Wah Hui; Thomas Lee; Ying Li and Benjamin Cohen

acting as Inventors

of Colombian Patent Application No.

Titled: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF 7-(6-(2-HYDROXYPROPAN-2-YL)PYRIDIN-3-YL)-1-((TRANS)-4-METHOXYCYCLOHEXYL)-3,4-DIHYDROPYRAZINO[2,3-B] PYRAZIN-2(1H)-ONE, A SOLID FORM THEREOF AND METHODS OF THEIR USE

with domicile in 104 Wawayanda Road, Warwick, NY 10990; 255 Old Farm Road, Flemington, NJ 08822; 342 Edgewood Avenue, Westfield, NJ 07090; 1717 Merriam Drive, Martinsville, NJ 07090; 1325 Adams Street, Unit 604, Hoboken, NJ 07030; 14307 Crystal Ridge Dr., Watchung, NJ 07069; 65 Morton St., # 5K, New York City, NY 10014; 2 Cherry Tree Lane, Warren, NJ 07059; 105 New England Ave., Apt. G-1, Summit, NJ 07901; 10 Heritage Court, Baskin Ridge, NJ 07920; 11 Four Oaks Road, Bedminster, NJ 07921; 20 Rahway Road, Millburn, NJ 07041 and 32 Hillcrest Avenue, Cranford, NJ 07016

hereby declare that they assign all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia:
No.

to **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciled in 10300 Campus Point Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121.

The assignor and the assignees sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the day of
of 2014

DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESION

Los Suscritos Terrence Joseph Connolly, Kevin Joseph Klopfer, William Wei-Hwa Leong, Anil Menon, Amanda Nicole Miklos, Matthew Michael Kreilein; Juan Antonio Gamboa; Jean Xu; Nathan Boersen; Ho-Wah Hui; Thomas Lee; Ying Li and Benjamin Cohen

en calidad de Inventores

de la solicitud de patente en Colombia No.

Titulada:

con domicilio en 104 Wawayanda Road, Warwick, NY 10990; 255 Old Farm Road, Flemington, NJ 08822; 342 Edgewood Avenue, Westfield, NJ 07090; 1717 Merriam Drive, Martinsville, NJ 07090; 1325 Adams Street, Unit 604, Hoboken, NJ 07030; 14307 Crystal Ridge Dr., Watchung, NJ 07069; 65 Morton St., # 5K, New York City, NY 10014; 2 Cherry Tree Lane, Warren, NJ 07059; 105 New England Ave., Apt. G-1, Summit, NJ 07901; 10 Heritage Court, Baskin Ridge, NJ 07920; 11 Four Oaks Road, Bedminster, NJ 07921; 20 Rahway Road, Millburn, NJ 07041 and 32 Hillcrest Avenue, Cranford, NJ 07016

declaran por el presente documento que ceden todos los derechos de propiedad que le correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia No.

Titulada:

a **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciliada en 10300 Campus Point Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de
de 200_

Signature of Assignor
Terrence Joseph Connolly

Signature of Assignor
Kevin Joseph Klopfer

Signature of Assignor
William Wei-Hwa Leong

Signature of Assignor
Anil Menon

Signature of Assignor
Amanda Nicole Miklos

Signature of Assignor
Matthew Michael Kreilein

Signature of Assignor
Juan Antonio Gamboa

Signature of Assignor
Jean Xu

Signature of Assignor
Nathan Boersen

Signature of Assignor
Ho-Wah Hui

Signature of Assignor
Thomas Lee

Signature of Assignor
Ying Li

Signature of Assignor
Benjamin Cohen

Signature of Assignee
SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia No.

Titulada:

a **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciliada en 10300 Campus Point Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de de 200_

Signature of Assignor
Jean Xu

Signature of Assignor
Nathan Boersen

Signature of Assignor
Ho-Wah Hui

Signature of Assignor
Thomas Lee
31 October, 2014

Signature of Assignor
Ying Li

Signature of Assignor
Benjamin Cohen

Signature of Assignee
SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

Signature of Assignor
Terrence Joseph Connolly

Signature of Assignor
Kevin Joseph Klopfer

Signature of Assignor
William Wei-Hwa Leong

Signature of Assignor
Anil Menon

Signature of Assignor
Amanda Nicole Miklos

Signature of Assignor
Matthew Michael Kreilein

Titulada:

a **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciliada en 10300 Campus Point Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de de 200_

Signature of Assignor
Nathan Boersen

Signature of Assignor
Ho-Wah Hui

Signature of Assignor
Thomas Lee

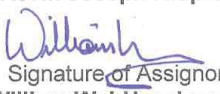
Signature of Assignor
Ying Li

Signature of Assignor
Benjamin Cohen

Signature of Assignee
SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

Signature of Assignor
Terrence Joseph Connolly

Signature of Assignor
Kevin Joseph Klopfer



Signature of Assignor
William Wei-Hwa Leong

Signature of Assignor
Anil Menon

Signature of Assignor
Amanda Nicole Miklos

Signature of Assignor
Matthew Michael Kreilein

Signature of Assignor
Juan Antonio Gamboa

Signature of Assignor
Jean Xu

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de de 200_

Nathan Boersen

Signature of Assignor
Ho-Wah Hui

Signature of Assignor
Thomas Lee

Signature of Assignor
Ying Li

Signature of Assignor
Benjamin Cohen

Signature of Assignee
SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

Signature of Assignor
Terrence Joseph Connolly

Signature of Assignor
Kevin Joseph Klopfer

Signature of Assignor
William Wei-Hwa Leong

Signature of Assignor
Anil Menon

Signature of Assignor
Amanda Nicole Miklos

Amanda N. Miklos 15 Oct 2014

Signature of Assignor
Matthew Michael Kreilein

Signature of Assignor
Juan Antonio Gamboa

Signature of Assignor
Jean Xu

Signature of Assignor

Titulada:

a **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciliada en 10300 Campus Point Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de de 200_

Signature of Assignor
Nathan Boersen

Signature of Assignor
Ho-Wah Hui

Signature of Assignor
Thomas Lee

Signature of Assignor
Ying Li

Signature of Assignor
Benjamin Cohen

Signature of Assignee
SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

Signature of Assignor
Terrence Joseph Connolly

RL 9 Oct 2014

Signature of Assignor
Kevin Joseph Klopfer

Signature of Assignor
William Wei-Hwa Leong

09 Oct 2014

Signature of Assignor
Anil Menon

Signature of Assignor
Amanda Nicole Miklos

Signature of Assignor
Matthew Michael Kreilein

Signature of Assignor
Juan Antonio Gamboa

Signature of Assignor
Jean Xu

Signature of Assignor
Terrence Joseph Connolly

Signature of Assignor
Kevin Joseph Klopfer

Signature of Assignor
William Wei-Hwa Leong

Signature of Assignor
Anil Menon

Signature of Assignor
Amanda Nicole Miklos

Signature of Assignor
Matthew Michael Kreilein

Signature of Assignor
Juan Antonio Gamboa

Signature of Assignor
Jean Xu

Signature of Assignor
Nathan Boersen

Signature of Assignor
Ho-Wah Hui

Signature of Assignor
Thomas Lee

Signature of Assignor
Ying Li

Signature of Assignor
Benjamin Cohen

Signature of Assignee
SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

Titulada:

a **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciliada en 10300 Campus Point Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de de 200_

Signature of Assignor
Nathan Boersen

Signature of Assignor
Ho-Wah Hui

Signature of Assignor
Thomas Lee

Signature of Assignor
Ying Li

Signature of Assignor
Benjamin Cohen

Signature of Assignee
SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

Signature of Assignor
Terrence Joseph Connolly

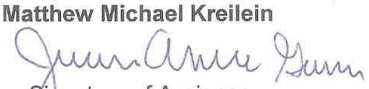
Signature of Assignor
Kevin Joseph Klopfer

Signature of Assignor
William Wei-Hwa Leong

Signature of Assignor
Anil Menon

Signature of Assignor
Amanda Nicole Miklos

Signature of Assignor
Matthew Michael Kreilein



Signature of Assignor
Juan Antonio Gamboa

Signature of Assignor
Jean Xu

Signature of Assignor
Terrence Joseph Connolly

Signature of Assignor
Kevin Joseph Klopfer

Signature of Assignor
William Wei-Hwa Leong

Signature of Assignor
Anil Menon

Signature of Assignor
Amanda Nicole Miklos

Signature of Assignor
Matthew Michael Kreilein

Signature of Assignor
Juan Antonio Gamboa

Signature of Assignor
Jean Xu

Signature of Assignor
Nathan Boersen

Signature of Assignor
Ho-Wah Hui

Signature of Assignor
Thomas Lee

Signature of Assignor
Ying Li

Signature of Assignor
Benjamin Cohen

Signature of Assignee
SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

Signature of Assignor
Terrence Joseph Connolly

Signature of Assignor
Kevin Joseph Klopfer

Signature of Assignor
William Wei-Hwa Leong

Signature of Assignor
Anil Menon

Signature of Assignor
Amanda Nicole Miklos

Signature of Assignor
Matthew Michael Kreilein

Signature of Assignor
Juan Antonio Gamboa

Signature of Assignor
Jean Xu

Signature of Assignor
Nathan Boersen

Signature of Assignor
Ho-Wah Hui

Signature of Assignor
Thomas Lee

Signature of Assignor
Ying Li

Signature of Assignor
Benjamin Cohen



Signature of Assignee
SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE 7-(6-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TRANS)-4-METOXICICLOHEXIL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-*B*]PIRAZIN-2(1*H*)-ONA, UNA FORMA SÓLIDA DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE SU USO

Esta solicitud reclama el beneficio de y la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/566,109, presentada el 2 de diciembre de 2011, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/647,288, presentada el 15 de mayo del 2012, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/653,439, presentada el 31 de mayo de 2012 y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/670,419, presentada el 11 de julio del 2012, todo el contenido de cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia.

1. CAMPO

Se proporcionan en la presente composiciones de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, una forma sólida de las mismas, isotopólogos de los mismos, y métodos de su uso para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o padecimiento.

2. ANTECEDENTE

La conexión entre la fosforilación de proteínas anormales y la causa o consecuencia de enfermedades se conoce desde hace más de 20 años. Por consiguiente, las proteínas cinasas se han convertido en un grupo muy importante de objetos del fármaco. Véase Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Varios inhibidores de proteína cinasa se han utilizado clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tal como el cáncer, padecimientos inflamatorios crónicas, diabetes, y accidente cerebrovascular. Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001), *Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems,* Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005).

La elucidación de la intrincación de las rutas de la proteína cinasa y la complejidad de la relación y la interacción entre las diversas rutas cinasas y las proteínas cinasas y pone de relieve la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores de la proteína cinasa, reguladores, o inhibidores que tienen actividad beneficiosa en múltiples cinasas o múltiples rutas de cinasa. Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de nuevos moduladores de cinasa.

La proteína llamada mTOR (objetivo mamífero de rapamicina), también conocida como FRAP, RAFTI o RAPT1, es

una proteína cinasa Ser/Thr relacionada con las cinasas de lípidos de la familia fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K). Funciona como un sensor de mitógeno, de energía, y los niveles de nutrientes; y es un controlador central del crecimiento celular. La mTOR ha demostrado ser una de las proteínas más críticas en la ruta mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celular. Georgakis y Younes, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006). Existe mTOR en dos complejos, mamíferos objetivo de complejo 1 de rapamicina (mTORC1), el cual forma complejos con raptor y mamíferos objetivo de complejo 2 de rapamicina (mTORC2), los cuales forman complejos con rictor. Mientras que mTORC1 es sensible a análogos de rapamicina (tales como temsirolimus o everolimus), mTORC2 es en gran medida insensible a rapamicina (Kim *et al, Cell* 110(2):163-175 (2002); Sarbassov *et al, Science* 307:1098-1101 (2005)).

Diversos inhibidores de mTOR han sido o están siendo evaluadas en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer. Por ejemplo, el temsirolimus fue aprobado para utilizarse en el carcinoma de células renales en 2007 y el sirolimus fue aprobado en 1999 para la profilaxis del rechazo de trasplante renal. El everolimus fue aprobado en 2009 para los pacientes con carcinoma de células renales que han progresado en los inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, en 2010 para astrocitoma

subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con la esclerosis tuberosa (TS) en pacientes que requieren tratamiento, pero no son candidatos para la resección quirúrgica, y en 2011 para los tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (PNET) en pacientes con irresecable, localmente avanzado o enfermedad metastásica. El éxito clínico interesante pero limitado de estos compuestos mTORC1 demuestra la utilidad de los inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer y el rechazo del trasplante, y el aumento potencial para compuestos con actividad inhibidora tanto mTORC1 como mTORC2.

La preparación y selección de una forma sólida de un compuesto farmacéutico son complejos, dado que un cambio en la forma sólida puede afectar una variedad de propiedades físicas y químicas del compuesto, el cual a su vez puede proporcionar beneficios o inconvenientes en el procesamiento, formulación, estabilidad, y la biodisponibilidad del compuesto. Los sólidos farmacéuticos potenciales incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Un sólido amorfo se caracteriza por una falta de largo alcance de orden estructural, mientras que un sólido cristalino se caracteriza por la periodicidad estructural. La clase deseada de sólidos farmacéuticas depende de la aplicación específica; un sólido amorfo a veces se selecciona sobre la base de, por ejemplo, un perfil de

disolución mejorado, mientras que un sólido cristalino puede ser deseable para las propiedades, tales como la estabilidad física o química. Véase Vippagunta *et al., Adv. Drug. Deliv. Rev.,* 48:3-26 (2001); Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.,* 48:27-42 (2001).

Ya sea cristalino o amorfos, formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico pueden incluir componentes sólidos sencillos. Un componente sólido sencillo contiene esencialmente el compuesto farmacéutico en la ausencia de otros compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos de componentes sencillos puede potencialmente surgir, por ejemplo, desde el fenómeno de polimorfismo, en donde existen múltiples disposiciones tridimensionales para un solo compuesto farmacéutico. Véase Byrn *et al.*, Solid State Chemistry of Drugs, SSCI, West Lafayette (1999). La importancia de polimorfos en productos farmacéuticos fue subrayada por el caso de Ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH que se formuló en forma de cápsulas de gelatina blanda. Alrededor de dos años después del lanzamiento del producto, la precipitación no prevista de un nuevo polimorfo menos soluble en la formulación necesitada, la retirada del producto del mercado hasta una formulación más consistente podría desarrollarse. Véase Chemburkar *et al.*, *Org. proceso Res. Dev.,* 4:413-417 (2000).

En particular, no es posible predecir *a priori* si

aún existen formas cristalinas de un compuesto, mucho menos cómo prepararlo con éxito (véase, por ejemplo, Braga and Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism", *Chem. Commun.*: 3635-3645 (con respecto a la ingeniería de cristal, si las instrucciones no son muy precisas y/o si otros factores externos afectan el proceso, el resultado puede ser impredecible); Jones *et al.*, 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement," *MRS Bulletin 31:*875-879 (En la presente no es generalmente posible predecir computacionalmente el número de polimorfos observables incluso las moléculas más simples), Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism", *Advanced Drug Delivery Reviews 56:*301-319 ("Price"); and Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism", *ACA Transactions 39:*14-23 (aún queda mucho por aprender y hacer antes de poder afirmar con cierto grado de confianza la capacidad de predecir una estructura cristalina, mucho menos las formas polimórficas)). La preparación de formas sólidas es de gran importancia en el desarrollo de un compuesto farmacéutico seguro, efectivo, estable, y comercializable.

La cita o identificación de cualquier referencia en esta descripción, no se debe interpretar como una admisión

de que las referencias son de la técnica anterior a esta descripción.

3. COMPENDIO

Se proporcionan en la presente composiciones de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-6]pirazin-2(1*H)*-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la forma sólida es cristalina. En otra modalidad, la forma sólida es un componente sencillo de forma cristalina de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H)*-ona. En aún otra modalidad, la forma sólida es Forma A cristalina de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-6]pirazin-2(1*H*)-ona.

En aún otra modalidad, la forma sólida es un hidrato. En aún otra modalidad, la forma sólida es Forma B anhidra de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En aún otra modalidad, la forma sólida es anhidra. En aún otra modalidad, la forma sólida es Forma C anhidra de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-

metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-6]pirazin-2(1*H*)-ona.

En aún otra modalidad, la forma sólida es un solvato. En aún otra modalidad, la forma sólida es Forma D de solvato de metanol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-6]pirazin-2(1*H*)-ona.

En aún otra modalidad, la forma sólida es un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En otra modalidad, el isotopólogo se enriquece en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

Sin pretender limitarse por ninguna teoría particular, una forma sólida proporcionada en la presente tiene propiedades físicas y/o químicas de ventajas particulares que las hacen útiles, por ejemplo, para la fabricación, procesamiento, formulación y/o almacenamiento, mientras que también posee propiedades biológicas particularmente ventajosas, tales como, por ejemplo, la biodisponibilidad y/o actividad biológica.

También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-

ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una forma sólida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-

3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un co-cristal de pinacol 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende un isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, el isotopólogo se enriquece en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

Además, se proporcionan en la presente isotopólogos de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona del mismo, incluyendo isotopólogos enriquecidos en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H, incluyendo aquellos establecidos en la presente.

Además, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno, o padecimiento en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-

ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, la enfermedad, trastorno, o padecimiento es cáncer, padecimientos inflamatorios, padecimientos inmunológicos, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y/o padecimientos cardiovasculares, y/o padecimientos tratables o prevenibles por inhibición de una ruta cinasa. En una modalidad, la ruta cinasa es la ruta mTOR/PI3K/Akt.

Se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno, o padecimiento en un sujeto, que comprende inhibir una ruta cinasa en tal sujeto con un metabolito de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*tarns*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. En ciertas modalidades, el metabolito es el metabolito de O-desmetilo (que tiene el nombre 1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona). En ciertas modalidades, la enfermedad, trastorno, o padecimiento es cáncer, padecimientos inflamatorios, padecimientos inmunológicos, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y/o padecimientos cardiovasculares, y/o padecimientos tratables o prevenibles por inhibición de una ruta cinasa. En una

modalidad, la ruta cinasa es la ruta mTOR/PI3K/Akt.

Se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno, o padecimiento en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto que proporciona un metabolito de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona tras la administración a tal paciente. En ciertas modalidades, el metabolito es el metabolito de O-desmetilo (que tiene el nombre 1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona). En ciertas modalidades, la enfermedad, trastorno, o padecimiento es cáncer, padecimientos inflamatorios, padecimientos inmunológicos, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y/o padecimientos cardiovasculares, y/o padecimientos tratables o prevenibles por inhibición de una ruta cinasa. En una modalidad, la ruta cinasa es la ruta mTOR/PI3K/Akt.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar

al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En otra modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. En una modalidad, el isotopólogo se enriquece en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

Además se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma

D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin 3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En otra modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. En una modalidad, el isotopólogo se enriquece en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

Se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir una enfermedad mediada por mTOR en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-

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

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En otra modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-

((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. En una modalidad, el isotopólogo se enriquece en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

Se proporcionan en la presente métodos que inhiben el crecimiento en una célula, que comprende contactar la célula con una composición de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-3-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el método comprende contactar la célula con la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino [2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende contactar la célula con la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona.*

En una modalidad, el método comprende contactar la célula con la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona.*

En una modalidad, el método comprende contactar la célula con la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino

[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona.*

En una modalidad, el método comprende contactar la célula con un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En otra modalidad, el método comprende contactar una célula con un isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. En una modalidad, el isotopólogo se enriquece en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

Se proporcionan en la presente métodos que modulan la actividad de TOR cinasa, que comprende contactar TOR cinasa con una composición de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito, o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el método comprende contactar TOR cinasa con la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona.*

En una modalidad, el método comprende contactar TOR cinasa con la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-

[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona.*

En una modalidad, el método comprende contactar TOR cinasa con la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona.*

En una modalidad, el método comprende contactar TOR cinasa con la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona.*

En una modalidad, el método comprende contactar TOR cinasa con un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*tarns*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En otra modalidad, el método comprende contactar TOR cinasa con un isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. En una modalidad, el isotopólogo se enriquece en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

Se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir un tumor sólido, linfoma o múltiple mieloma de no-Hodgkin que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, isotopólogo, metabolito o una sal o

forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que tiene un tumor sólido, linfoma o múltiple mieloma de no-Hodgkin.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un co-

cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En otra modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. En una modalidad, el isotopólogo se enriquece en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para conseguir una Respuesta del Criterio de Evaluación en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable, mejorar el Criterios de Taller Internacional (IWCI) de la NHL, Criterio para la Respuesta Uniforme Internacional para el Mieloma Múltiple (IURC), del Estado de Desempeño del Grupo Cooperativo Oriental de Oncología (ECOG) o Evaluación de Respuesta de Neuro-Oncología (RANO) Grupo de Trabajo para el GBM que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable a un sujeto que tiene un tumor sólido, linfoma o múltiple mieloma de no-Hodgkin.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

En otra modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]-pirazin-2(1*H*)-ona. En una modalidad, el isotopólogo se enriquece en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona amorfa en tolueno, MTBE (éter de metil ter-butilo), DIPE (éter de diisopropilo), THF (tetrahidrofurano), DME (etandimetoxi), IP Ac (acetato de isopropilo), EtOAc (acetato de etilo), MIBK (metil isobutil cetona), acetona, IPA (alcohol isopropílico), etanol, ACN (acetonitrilo), nitrometano, o IPA:agua (95:5) y permitiendo que la solución resultante se evapore a temperatura ambiente.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-

il)piridin-2-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en una mezcla de BHT (hidroxitolueno butilado), IPA y agua, calentar y luego enfriar a temperatura ambiente.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en una mezcla de BHT y MeOAc (acetato de metilo), calentar, enfriar a temperatura ambiente, destilación bajo vacío y contactar con n-heptano.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en una mezcla de BHT, IPA y agua, calentar la mezcla y agregar agua, enfriar la mezcla, recolectar por filtración, lavar con IPA y agua, y secar. En ciertas modalidades, este proceso además comprende agregar una pequeña cantidad de la Forma B en agua a la mezcla de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona en BHT, IPA y agua.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en una mezcla de BHT, MeOH, destilar para eliminar MeOH, además destilación con IPA, enfriar la mezcla, recolectar por filtración, lavar con IPA y secar.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona en una mezcla de BHT en MeOH, calentar, luego enfriar con agitación, recolectar por filtración, lavar y secar.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprende mezclar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-

il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona* con pinacol en la solución, calentar hasta que los sólidos se disuelvan, destilar la solución y sembrar con un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para preparar una composición proporcionada en la presente, que comprende: (i) pasar la cantidad deseada de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y la cantidad deseada de excipientes; (ii) mezclar o combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y los excipientes; (iii) pasar la mezcla de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y excipientes a través de un tamiz; (iv) mezclar o combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-

metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y los excipientes; (v) pasar la cantidad deseada de agentes de lubricación; (vi) pasar los agentes de lubricación a través de un tamiz; (vii) mezclar o combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes de lubricación; (viii) comprimir la mezcla de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes de lubricación; y (ix) recubrir la mezcla comprimida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes de lubricación.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para preparar una composición proporcionada en la presente, que comprende: (i) pasar la cantidad deseada de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-

ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y la cantidad deseada de excipientes; (ii) pasar los excipientes a través de un tamiz; (iii) mezclar o combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-*((trans)-3*-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y los excipientes; (iv) pasar la mezcla de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y excipientes a través de un tamiz; (v) mezclar o combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y los excipientes; (vi) pasar la cantidad deseada de agentes de lubricación; (vii) pasar los agentes de lubricación a través de un tamiz; (viii) mezclar o combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes de lubricación; (ix) comprimir la mezcla de 7-(6-(2-

hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes de lubricación; y (x) recubrir la mezcla comprimida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes de lubricación.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 representa un diafragma de polvo de rayos X de la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino [2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona*.

La FIGURA 2 representa una fotografía microscópica de luz polar de la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona*.

La FIGURA 3 representa un termograma termogravimétrico (superior) y un termograma calorimétrico de barrido diferencial (inferior) de la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-

ona.

La FIGURA 4 representa una cinética (superior) y curvas isoterma DVS (inferior) de la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona*.

La FIGURA 5 representa perfiles de disolución de tabletas de 20 mg de la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona (Núcleo vs Recubrimiento).

La FIGURA 6 representa un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) de un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

La FIGURA 7 representa un diafragma de polvo de rayos X de un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-*ona*.

La FIGURA 8 proporciona perfiles de tiempo de concentración en plasma en varones adultos saludables que se les administró una dosis oral sencilla de 20 mg del Compuesto A.

La FIGURA 9 representa un diafragma de polvo de rayos X de la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

La FIGURA 10 representa un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) de la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H)-ona.*

La FIGURA 11 representa un diafragma de polvo de rayos X de la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

La FIGURA 12 representa un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) de la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

La FIGURA 13 representa un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) de la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona.

La FIGURA 14 representa un diafragma de polvo de rayos X de la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-

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

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

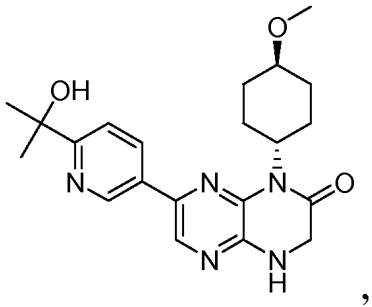
5.1 DEFINICIONES

Para facilitar la comprensión de la descripción establecida en la presente, un número de términos se definen a continuación.

En general, la nomenclatura utilizada en la presente y los procedimientos de laboratorios en química orgánica, química médica, y la farmacología descrita en la presente son bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente generalmente tienen el mismo significado se entiende comúnmente por alguien con experiencia ordinaria de en la técnica a la cual pertenece esta descripción.

Debe señalarse que si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a la estructura, la estructura representada debe concedérsele más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de esta.

El término "Compuesto A" se refiere a 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, también tiene los nombres químicos 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona y 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R*,4R*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, el cual tiene la siguiente estructura:



,

incluyendo sales, isotopólogos, formas sólidas y metabolitos de los mismos farmacéuticamente aceptables

El Compuesto A puede prepararse de acuerdo a los métodos descritos en Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense Nos. 2010/0216781 y 2011/0137028, la descripción de cada uno de los cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. El Compuesto A también puede sintetizarse de acuerdo con otros métodos aparentes para aquellos con experiencia en la técnica basándose en la enseñanza de la presente.

El término "sujeto" se refiere a un animal,

incluyendo, pero no limitado a, un primate (por ejemplo, humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan en la presente de manera intercambiable en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una modalidad, un humano. En una modalidad, el sujeto tiene o es susceptible a tener una enfermedad, trastorno, o padecimiento proporcionado en la presente.

El término "tratar", "que trata", o "tratamiento", significa un alivio, total o en parte, de una enfermedad, trastorno, o padecimiento proporcionado en la presente, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno, o padecimiento, o disminución o detención de la progresión o empeoramiento de la enfermedad, trastorno, o padecimiento, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno, o padecimiento.

El término "prevenir", "que previene", o "prevención" significa prevención de la aparición, recurrencia, o propagación de una enfermedad, trastorno, o padecimiento proporcionado en la presente, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno, o padecimiento, en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno, o padecimiento.

El término "cantidad efectiva" o "cantidad

terapéuticamente efectiva" se refiere a, en una modalidad, una cantidad del Compuesto A capaz de aliviar, total o en parte, uno o más síntomas asociados con una enfermedad, trastorno, o padecimiento proporcionado en la presente, o disminuir o detener la progresión o empeoramiento de uno o más de los síntomas de la enfermedad, trastorno, o padecimiento; en otra modalidad, una cantidad capaz de prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad, trastorno, o padecimiento en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno, o padecimiento, tal como cáncer, padecimientos inflamatorios, padecimientos inmunológicos, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y/o padecimientos cardiovasculares, y/o enfermedades, trastornos, y padecimientos tratables o prevenibles por inhibición de una ruta cinasa, por ejemplo, la ruta mTOR/PI3K/Akt. En una modalidad, una cantidad efectiva de un compuesto es una cantidad que inhibe una cinasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo.* En una modalidad la cinasa es cinasa TOR. En ciertas modalidades, la cantidad efectiva de un compuesto que inhibe la cinasa en una célula por alrededor de 10%, alrededor de 20%, alrededor de 30%, alrededor de 40%, alrededor de 50%, alrededor de 60%, alrededor de 70%, alrededor de 80%, alrededor de 90%, o alrededor de 99%, comparada con la

actividad de la cinasa en una célula no tratada. En una modalidad, "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad del Compuesto A capaz de aliviar, total o en parte, síntomas asociados con un tumor sólido (ejemplo por, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de salivar, cáncer pancreático, cáncer de adenoquístico, cáncer suprarrenal, cáncer de esófago, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma, incluyendo tumores sólidos avanzados), linfoma o mieloma múltiple de no-Hodgkin, o disminuir o detener la progresión o empeoramiento de los síntomas, o tratar o prevenir un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de salivar, cáncer pancreático, cáncer de adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer de esófago, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma o mieloma múltiple de no-Hodgkin en un sujeto que tiene o en riesgo de tener tumores sólido, linfoma o mieloma múltiple de no-Hodgkin. Como será evidente para aquellos con experiencia en la técnica, es de esperar que la cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente puede variar dependiendo de la indicación que se está tratando, por ejemplo, la cantidad efectiva del compuesto sería

probablemente diferente para tratar pacientes que sufren de o en riesgo de padecimientos inflamatorios en relación con las cantidades efectivas del compuesto para tratar pacientes que sufren de, o en riesgo de un trastorno diferente, por ejemplo, un trastorno proporcionado en la presente.

En el contexto de un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de salivar, cáncer de páncreas, cáncer de adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer de esófago, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma, incluyendo tumores sólidos avanzados), linfoma o mieloma múltiple de no- Hodgkin, la inhibición se puede evaluar por la inhibición o retardar la progresión de la enfermedad, la inhibición del crecimiento del tumor, reducción o regresión de tumores primarios y/o secundarios, de alivio de síntomas relacionados con el tumor, mejora en la calidad de vida, la inhibición de factores secretados tumorales (incluyendo las hormonas secretadas tumorales, tal como aquellas que contribuyen al síndrome carcinoide), las reducciones en los marcadores hormonales endocrinos (por ejemplo, cromogranina, gastrina, serotonina, y/o glucagón), retraso en aparición o recurrencia de tumores primarios o secundarios, desacelera el desarrollo de tumores primarios y/o secundarios, disminución de ocurrencia de tumores

primarios y/o secundarios, se desacelera o disminuye la gravedad de efectos secundarios de la enfermedad, detenido el crecimiento del tumor y/o regresión de tumores, aumento del Tiempo Hasta la Progresión (TTP), aumento de Supervivencia Libre de Progresión (PFS), aumento de la supervivencia global (OS), entre otros . La OS como se utiliza en la presente significa el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, y se mide en la población por intención de tratar. El TTP como se utiliza en la presente significa el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión tumoral objetivo; el TTP no incluye las muertes. Como se utiliza en la presente, la PFS significa el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o la muerte. En una modalidad, las tasas de PFS se calcularán utilizando las estimaciones de Kaplan-Meier. En el extremo, la inhibición completa, se refiere a la presente como prevención o quimioprevención. En este contexto, el término “prevención” incluye ya sea prevenir la aparición de tumores sólidos clínicamente evidentes (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de salivar, cáncer de páncreas, cáncer de adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer de esófago, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma, incluyendo tumores

sólidos avanzados), linfoma o mieloma múltiple de no-Hodgkin en conjunto o prevenir la aparición de una etapa preclínica evidente de un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de salivar, cáncer de páncreas, cáncer de adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer de esófago, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma, incluyendo tumores sólidos avanzados), linfoma o mieloma múltiple de no-Hodgkin. También se pretende que estén abarcadas en esta definición la prevención de la transformación en células malignas o para detener o revertir la progresión de células premalignas a células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos en riesgo de desarrollar un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de salivar, cáncer de páncreas, cáncer de adenoquístico, cáncer suprarrenal, cáncer de esófago, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma, incluyendo tumores sólidos avanzados), linfoma o mieloma múltiple de no-Hodgkin.

El término “cáncer” se refiere a cualesquiera de las diversas neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células que pueden invadir los tejidos

circundantes y se someten a metástasis a nuevos sitios del cuerpo. Tanto los tumores benignos como malignos se clasifican según el tipo de tejido en el que se encuentran. Por ejemplo, los fibromas son neoplasmas de tejido conectivo fibroso, y los melanomas son de crecimientos anormales de las células de pigmento (melanina). Los tumores malignos que se originan de tejido epitelial, por ejemplo, en la piel, bronquios, y estómago, se denominan carcinomas. Neoplasias malignas del tejido glandular epitelial tal como el que se encuentra en la mama, próstata y colon, se conocen como adenocarcinomas. Los crecimientos malignos del tejido conectivo, por ejemplo, músculo, cartílago, tejido linfático, y huesos, se llaman sarcomas. Los linfomas y las leucemias son tumores malignos que surgen entre las células blancas de la sangre. A través del proceso de la metástasis, la migración de células del tumor a otras áreas del cuerpo establece neoplasias en áreas lejos del sitio de la aparición inicial. Los tejidos de los huesos son uno de los sitios más favorecidos de metástasis de tumores malignos, ocurriendo en alrededor de 30% de todos los casos de cáncer. Dentro de los tumores malignos, los canceres de pulmón, mama, próstata o similares son conocidos particularmente por ser propensos a sufrir metástasis a los huesos.

Un “tumor sólido avanzado” como se utiliza en la presente, significa un tumor sólido que se ha propagado

localmente, o metástasis o propagación a otras partes del cuerpo.

En ciertas modalidades, el tratamiento se puede estimar mediante los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) (véase Thereasse P., y colaboradores, New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216 and Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., y colaboradores, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (versión 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247). Las respuestas totales para todas las posibles combinaciones de respuestas de tumor en lesiones objetivo y no objetivo con los inventores sin la aparición de nuevas lesiones son como sigue:

Lesiones objetivo	**Lesiones no objetivo**	**Nuevas lesiones**	**Respuesta total**
CR	CR	No	CR
CR	Respuesta incompleta/SD	No	PR
PR	Sin PD	No	PR
SD	Sin PD	No	SD
PD	Ninguno	Si o no	PD
Ninguno	PD	Si o no	PD
Ninguno	Ninguno	Si	PD

CR = respuesta completa; PR = respuesta parcial; SD = enfermedad estable; y PD = enfermedad progresiva.

Con respecto a la evaluación de lesiones objetivo, la respuesta completa (CR) es la desaparición de todas las lesiones objetivo, la respuesta parcial (PR) es por lo menos una disminución de 30% en la suma del diámetro más largo de lesiones objetivo, tomando como referencia el diámetro más largo de la suma de línea de base, la enfermedad progresiva (PD) es por lo menos un incremento de 20% en la suma del diámetro más largo de las lesiones objetivo, tomando como referencia el diámetro más largo de la suma más pequeña registrado desde el tratamiento iniciado o la aparición de una o más nuevas lesiones y enfermedad estable (SD) es ninguna contracción suficiente para calificar para respuesta parcial ni incremento suficiente para calificar para enfermedad progresiva, tomando como referencia el diámetro más largo de suma más pequeña desde que inició el tratamiento.

Con respecto a la evaluación de las lesiones no objetivo, la respuesta completa (CR) es la desaparición de todas las lesiones no objetivo, y la normalización del nivel de marcador de tumor; la respuesta incompleta/ enfermedad estable (SD) es la persistencia de una o más lesiones no objetivo y/o el mantenimiento de nivel de marcador de tumor arriba de los límites normales, y la enfermedad progresiva (PD) es la aparición de una o más nuevas lesiones y/o progresión inequívoca de lesiones no objetivo existentes.

En ciertas modalidades, el tratamiento de linfoma se puede estimar mediante los Criterios de Taller Internacional (IWC) para linfoma de no Hodgkin (NHL) (véase Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, y colaboradores, Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586), utilizando la respuesta y las definiciones de punto final mostradas enseguida:

Respuesta	**Definición**	**Masas Nodales**	**Bazo, hígado**	**Médula Ósea**
CR	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	(a) FDG-avid o PET positivo antes de la terapia; masa de cualquier tamaño permitido si PET negativo; (b)Variablemente FDG-avid o PET negativo; regresión al tamaño normal en CT	Desaparecieron los nódulos, no palpables	Infiltrado clarificado en la biopsia de repetición; si es indeterminado mediante morfología, la inmunohis-toquímica debe ser negativa
PR	Regresión de enfermedad medible y nada de nuevos sitios	$\geq$ 50% de disminución de SPD de hasta 6 masas dominantes más grandes; ningún incremento en el tamaño de otros nodos (a) FDG-avid o PET positivo antes de la terapia; uno o más PET positivos en el sitio previamente involucrado; (b)Variablemente FDG-avid o PET negativo; regresión en CT	$\geq$ 50% de disminución de SPD de nódulo (para un solo nódulo en el diámetro transversal más grande); ningún incremento en el tamaño en hígado o el bazo	Irrelevante si es positivo antes de la terapia; el tipo de células debe ser especificado

Respuesta	Definición	Masas Nodales	Bazo, hígado	Médula Ósea
SD	Falla para alcanzar CR/PR o PD	(a) FDG-avid o PET positivo antes de la terapia; PET positivo en los sitios previos de la enfermedad y nada de nuevos sitios en CT o PET (b)Variablemente FDG-avid o PET negativo; sin cambio en el tamaño de lesiones previas sobre CT		
PD o enfermedad recaída	Cualquiera de nueva lesión o incremento por $\geq$ 50% de sitios previamente involucrados desde el nadir	Aparición de una nueva lesión(es) $\geq$ 1.5 cm en cualquier eje, $>$50% de incremento en SDP de más de un nodo, o $\geq$ 50% de incremento en el diámetro más largo de un nodo previamente identificado $\geq$ 1cm en el eje corto Lesiones PET positivas si el linfoma de FDG-avid o PET positivo antes de la terapia	$\geq$ 50% de incremento de nadir en el SPD de cualquiera de las lesiones previas	Nuevo o recurrente involucramiento

Abreviaciones: CR, remisión completa; FDG, [^{18}F]fluorodeoxiglucosa; PET, tomografía de emisión positrónica; CT, tomografía computarizada; PR, remisión parcial; SPD, suma del producto de los diámetros; SD, enfermedad estable; PD, enfermedad progresiva.

Punto final	Pacientes	Definición	Medido desde
Primario			
Supervivencia total	Todos	Muerte como un resultado de cualquier causa	Entrada en el estudio
Supervivencia libre de progresión	Todos	Progresión de la enfermedad o muerte como un resultado de cualquier causa	Entrada en el estudio
Secundario			
Supervivencia libre de evento	Todos	Falla del tratamiento o muerte como el resultado de cualquier causa	Entrada en el estudio
Tiempo a la progresión	Todos	Tiempo a la progresión o muerte como un resultado de linfoma	Entrada en el estudio
Supervivencia libre de enfermedad	En CR	Tiempo para recaída o muerte como un resultado de linfoma o toxicidad aguda del tratamiento	Documentación de respuesta
Duración de respuesta	En CR o PR	Tiempo para recaída o progresión	Documentación de respuesta
Supervivencia específica de linfoma	Todos	Tiempo hasta la muerte como un resultado de linfoma	Entrada en el estudio
Tiempo al siguiente tratamiento	Todos	Tiempo al nuevo tratamiento	Fin del tratamiento primario

Abreviaciones: CR: remisión completa; PR: remisión parcial.

En una modalidad, el punto final para el linfoma es evidencia del beneficio clínico. El beneficio clínico puede reflejar el mejoramiento en la calidad de vida, o la reducción de los síntomas del paciente, requerimientos de transfusión, infecciones frecuentes, u otros parámetros. El tiempo para la reaparición o progresión de síntomas relacionados con el linfoma también se pueden utilizar en este punto final.

En ciertas modalidades, el tratamiento del mieloma múltiple se puede estimar mediante los Criterios Respuesta Uniforme Internacional para Mieloma Múltiple (IURC) (véase Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, y colaboradores, International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10:1-7), utilizando las definiciones de respuesta y punto final mostradas enseguida:

Subcategoría de Respuesta	**Criterios de Respuesta[a]**
sCR	CR como es definido abajo más relación FLC normal y ausencia de células clonales en la médula ósea[b] mediante inmunohistoquímica o inmunofluorescencia[c]
CR	Inmunofijación negativa en el suero y la orina y desaparición de cualquiera de los plasmacitomas de tejido blando <5% de células de plasma en la médula ósea[b]
VGPR	Proteína M en el suero y en la orina detectable por inmunofijación pero no en electroforesis o 90% o reducción más grande en la proteína M del suero más el nivel de proteína M en la orina <100 mg por 24h

Subcategoría de Respuesta	Criterios de Respuesta[a]
PR	≥ 50% de reducción de la proteína M en suero y reducción en la proteína M urinaria en 24 h mediante ≥90% o a <200 mg por 24 h si la proteína M en el suero y la orina no son medibles[d], a ≥50% disminución en la diferencia entre los niveles de FLC involucrado y no involucrado es requerido en lugar de los criterios de proteína M Si la proteína M en el suero y la orina son no medibles, y el ensayo de luz libre de suero también no es medible, ≥50% de reducción en las células de plasma es requerido en lugar de la proteína M, proporcionó el porcentaje de células de plasma de médula ósea de línea de base fue ≥30% Además de los criterios listados en lo anterior, si está presente en la línea de base, un ≥50% de reducción en el tamaño de plasmacitomas de tejido blando también es requerido
SD (no recomendado para el uso como un indicador de respuesta; estabilidad de la enfermedad es mejor descrita al proporcionar el tiempo para los estimados de progresión)	No se cumplen los criterios para CR, VGPR, PR o enfermedad progresiva

Abreviaciones: CR, respuesta completa; FLC, cadena ligera libre; PR: respuesta parcial; SD, enfermedad estable; sCR, respuesta completa estringente; VGPR, muy buena respuesta parcial; [a]Todas las categorías de respuesta requieren dos estimaciones consecutivas hechas en cualquier tiempo antes de la institución de cualquier nueva terapia; todas las categorías también no requieren evidencia conocida de nuevas lesiones progresivas o del hueso si se realizaron estudios

radiográficos. Los estudios radiográficos no se requieren para satisfacer estos requerimientos de respuesta; [b]Confirmación con repetición de biopsia de médula ósea no necesaria; [c]Presencia/ausencia de células clonales se basa en la relación κ/λ. Una relación κ/λ anormal mediante inmunohistoquímica y/o inmunofluorescencia requiere un mínimo de 100 células de plasma para análisis. Una relación anormal que refleja la presencia de un clon anormal es κ/λ de > 4:1 o < 1:2. [d]Enfermedad medible definida por lo menos una de las siguientes mediciones: células de plasma de médula ósea ≥30%; Proteína M del suero ≥1 g/dl (≥ 10g/l)[10 g/l]; Proteína M de orina ≥ 200 mg/24 h; Ensayo FLC en el suero: Nivel de FLC involucrado ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l); la relación de FLC en el suero proporcionada es anormal.

Los procedimientos, convenciones y definiciones descritas enseguida proporcionan una guía para implementar las recomendaciones de la estimación de respuesta para el Grupo de Trabajo de Neuro-Oncología (RANO) considerando los criterios de respuesta para gliomas de alto grado (Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA. y colaboradores, Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972). Las modificaciones primarias a los criterios RANO para Criterios para Respuestas de Punto de Tiempo (TPR) pueden incluir la adición de convenciones de

operación para definir cambios en la dosis de glucocorticoide, y la remoción de los componentes de deterioro clínico de los sujetos para enfocarse en las estimaciones radiológicas objetivas. La exploración MRI de línea de base se define como la estimación realizada al final del período de reposo de post-cirugía, antes de reiniciar el tratamiento con el compuesto. El MRI de línea de base se utiliza como la referencia para estimar la respuesta completa (CR) y la respuesta parcial (PR). Mientras que, el SPD más pequeño (suma de los productos de diámetros perpendiculares) obtenido ya sea en la línea de base o en estimaciones subsecuentes será designada la estimación nadir y utilizada como la referencia para determinar la progresión. Durante los 5 días precedentes cualquier exploración de MRI definida por el protocolo, los sujetos no reciben glucocorticoides o están en una dosis estable de glucocorticoides. Una dosis estable se define como la misma dosis diaria para los 5 días consecutivos que preceden la exploración de MRI. Si la dosis de glucocorticoides prescritos se cambia en los 5 días antes de la exploración de línea de base, se requiere una nueva exploración de línea de base con el uso de glucocorticoide que cumple los criterios descritos en lo anterior. Serán utilizadas las siguientes definiciones.

Lesiones Medibles: Las lesiones medibles son

lesiones que aumentan el contraste que pueden ser medidas bidimensionalmente. Una medición se hace del diámetro de tumor de aumento máximo (también conocido como el diámetro más largo, LD). El diámetro perpendicular más grande es medido en la misma imagen. Las cruces filares de mediciones bidimensionales deben cruzar y será calculado el producto de estos diámetros.

Diámetro Mínimo: Imagen ponderada en T1 en el cual las secciones, son de 5 mm con omisión de 1 mm. El LD mínimo de una lesión medible se ajusta como 5 mm por 5 mm. Los diámetros más grandes pueden ser requeridos para la inclusión y/o designación como lesiones objetivo. Después de la línea de base, las lesiones objetivo que llegan a ser más pequeñas que el requerimiento mínimo para la medición o llegan a ser no más largas disponibles para la medición bidimensional serán registradas en el valor de omisión de 5 mm para cada diámetro a bajo de 5 mm. Las lesiones que desaparecen serán registradas como 0 mm por 0 mm.

Lesiones Multicéntricas: Las lesiones que se consideran multicéntricas (como es opuesto a continuo) son lesiones donde hay intervención normal del tejido cerebral entre las dos lesiones (o más). Para lesiones multicéntricas que son focos de aumento discretos, el procedimiento es medir por separado cada lesión que aumenta que cumpla con los criterios de inclusión. Si no hay tejido cerebral normal

entre dos (o más) lesiones, será considerada la misma lesión.

Lesiones No Medibles: Todas las lesiones que no cumplen los criterios para enfermedad medible como se define en lo anterior serán consideradas lesiones no medibles, así como todas las lesiones que no aumentan y de otra manera verdaderamente no mensurables. Las lesiones no medibles incluyen focos de aumento que son menores que el diámetro más pequeño especificado (es decir, menor que 5 mm por 5mm), lesiones que no aumentan (por ejemplo, como se observa en el post-contraste ponderado de T1, ponderado de T2, o las imágenes de recuperación de inversión atenuada en fluido (FLAIR)), lesiones hemorrágicas o predominantemente císticas o necróticas, y tumor leptomeníngeo. Las lesiones hemorrágicas frecuentemente tienen hiperintensidad ponderada en T1 intrínseca que podría ser mal interpretada como aumento de tumor, y por esta razón, la imagen ponderada en T1 de pre-contraste se puede examinar para excluir la línea de base o la hemorragia sub-aguda de intervalo.

En la línea de base, las lesiones serán clasificadas como sigue: Lesiones objetivo: Hasta 5 lesiones medibles se pueden seleccionar como lesiones objetivo con cada medición de por lo menos 10 mm por 5 mm, representativo de la enfermedad del sujeto; Lesiones no objetivo: Todas las otras lesiones, incluyendo todas las lesiones no medibles

(incluyendo los efectos de masa y los descubrimientos T2/FLAIR) y cualquier lesión medible no seleccionada como una lesión objetivo. En la línea de base, las lesiones objetivo se van a medir como se descrito en la definición para lesiones medibles y el SPD de todas las lesiones objetivo se va a determinar. La presencia de todas las otras lesiones va a ser documentada. En todas las evaluaciones de post-tratamiento, la clasificación de línea de base de las lesiones como lesiones objetivo y no objetivo será mantenida y las lesiones serán documentadas y descritas en un aspecto consistente a través del tiempo (por ejemplo, registrado en el mismo orden en documentos de fuente y eCRFs). Todas las lesiones medibles y no medibles deben ser estimadas utilizando la misma técnica como en la línea de base (por ejemplo, los sujetos deben ser formados en imagen en el mismo escáner MRI o por lo menos con la misma intensidad de magneto) durante la duración del estudio para reducir las dificultades en interpretar los cambios. En cada evaluación, las lesiones objetivo serán medias y la SPD calculada. Las lesiones no objetivo serán estimadas cualitativamente y nuevas lesiones, si las hay, serán documentadas por separado. En cada evaluación, una respuesta de punto de tiempo será determinada para lesiones objetivo, lesiones no objetivo, y nueva lesión. La progresión del tumor se puede establecer aun si únicamente un subconjunto de lesiones se

estima. Sin embargo, a menos que se observe progresión, el estado objetivo (enfermedad estable, PR o CR) solamente se puede determinar cuándo se estiman todas las lesiones.

La estimación de confirmación para las respuestas de punto total de CR y PR serán realizadas en la siguiente estimación programada, pero la confirmación no puede ocurrir si las exploraciones tienen un intervalo de < 28 días. La mejor respuesta, incorporando los requerimientos de confirmación, será derivada de la serie de puntos de tiempo.

El término "contactar" o "contacto" se propone para referirse al llevar conjuntamente un agente terapéutico y de célula o tejido tal que un efecto fisiológico y/o químico toma lugar como un resultado de tal contacto. La puesta en contacto puede tomar lugar *in vitro*, *ex vivo*, o *in vivo*. En una modalidad, un agente terapéutico se pone en contacto con una célula en cultivo de célula (*in vitro*) para determinar el efecto del agente terapéutico en la célula. En otra modalidad, el contacto de un agente terapéutico con una célula o tejido incluye la administración de un agente terapéutico a un sujeto que tiene la célula o tejido que va a ser puesta en contacto.

El término "forma sólida" se refiere a una forma física que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otra manera, el término "forma sólida",

cuando se utiliza en la presente para referirse al Compuesto A, se refiere a una forma física que comprende el Compuesto A, que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Una forma sólida puede ser una forma cristalina, una forma amorfa, o una mezcla de los mismos. En ciertas modalidades, una forma sólida puede ser un cristal líquido. En ciertas modalidades, el término "formas sólidas que comprenden el Compuesto A" incluyen formas de cristal que comprenden el Compuesto A, formas amorfas que comprenden el Compuesto A, y mezclas de los mismos.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otra manera, el término "cristalino" cuando se utiliza para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique de otra manera, significa que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto está sustancialmente cristalino como es determinado mediante la difracción de rayos X. Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd edición, 1843-1844 (1995).

El término "forma de cristal" o "forma cristalina" se refiere a una forma sólida que es cristalina. En ciertas modalidades, las formas de cristal incluyen sales. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia

puede estar sustancialmente libre de formas amorfas y/u otras formas de cristal. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia puede contener menor que alrededor de 1%, menor que alrededor de 2%, menor que alrededor de 3%, menor que alrededor de 4%, menor que alrededor de 5%, menor que alrededor de 6%, menor que alrededor de 7%, menor que alrededor de 8%, menor que alrededor de 9%, menor que alrededor de 10%, menor que alrededor de 15%, menor que alrededor de 20%, menor que alrededor de 25%, menor que alrededor de 30%, menor que alrededor de 35%, menor que alrededor de 40%, menor que alrededor de 45%, o menor que alrededor de 50% en peso de una o más formas amorfos y/u otras formas de cristal. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia puede ser físicamente y/o químicamente pura. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia puede ser alrededor de 99%, alrededor de 98%, alrededor de 97%, alrededor de 96%, alrededor de 95%, alrededor de 94%, alrededor de 93%, alrededor de 92%, alrededor de 91%, o alrededor de 90% físicamente y/o químicamente pura.

El término “amorfo” o “forma amorfa” significan que la sustancia, componente o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino como es determinado mediante la difracción de rayos X. En particular, el término “forma amorfa” describe una forma sólida desordenada, es decir, una

forma sólida que carece de un orden cristalino de largo intervalo. En ciertas modalidades, una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas de cristal. En ciertas modalidades, una forma amorfa de una sustancia puede contener menor que alrededor de 1%, menor que alrededor de 2%, menor que alrededor de 3%, menor que alrededor de 4%, menor que alrededor de 5%, menor que alrededor de 10%, menor que alrededor de 15%, menor que alrededor de 20%, menor que alrededor de 25%, menor que alrededor de 30%, menor que alrededor de 35%, menor que alrededor de 40%, menor que alrededor de 45%, o menor que alrededor de 50% en peso de una o más de otras formas amorfas y/o formas de cristal en una base de peso. En ciertas modalidades, una forma amorfa de una sustancia puede ser físicamente y/o químicamente pura. En ciertas modalidades, una forma amorfa de una sustancia es alrededor de 99%, alrededor de 98%, alrededor de 97%, alrededor de 96%, alrededor de 95%, alrededor de 94%, alrededor de 93%, alrededor de 92%, alrededor de 91%, o alrededor de 90% físicamente y/o químicamente pura.

El término “co-cristal” significa una estructura cristalina comprendida de dos o más componentes.

El término “solvato” significa una estructura cristalina comprendida de cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de un solvente incorporado dentro de

la estructura cristalina.

El término "hidrato" significa una estructura cristalina comprendida de cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de agua incorporadas dentro de la estructura cristalina.

Las técnicas para caracterizar formas de cristal y formas amorfas incluyen, pero no se limitan a, análisis gravimétrico térmico (TGA), calorimetría exploración diferencial (DSC), difractometría de polvo con rayos X (XRPD), difractometría de rayos X de un solo cristal, espectroscopia vibracional, por ejemplo, espectroscopia infrarroja (IR) y Raman, resonancia magnética nuclear en estado sólido y en solución (NMR) espectroscopia, microscopía óptica, microscopía óptica en etapa caliente, microscopía electrónica de exploración (SEM), análisis de cristalografía electrónica y cuantitativa, análisis de tamaño de partícula (PSA), análisis de área de superficie, mediciones de solubilidad, mediciones de disolución, análisis elemental, y análisis de Karl-Fischer. Los parámetros de celda unitaria característicos se pueden determinar utilizando una o más técnicas tales como, pero no limitadas a, difracción de rayos X y difracción neutrónica, incluyendo la difracción de un solo cristal y la difracción en polvo. Las técnicas útiles para analizar los datos de difracción de polvo incluyen el refinamiento de perfil, tal

como el refinamiento de Rietveld, que se puede utilizar, por ejemplo, para analizar los picos de difracción asociados con una sola fase en una muestra que comprende más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar los datos de difracción de polvo incluyen la indexación de celda unitaria, que permite a uno de habilidad en la técnica determina los parámetros de la celda unitaria a partir de una muestra que comprende polvo cristalino.

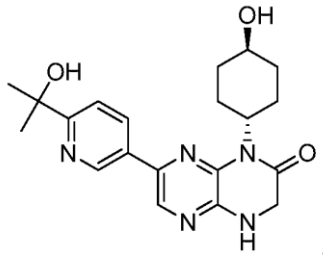
El término "sal o sales farmacéuticamente aceptables" significa una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxica farmacéuticamente aceptable que incluye un ácido inorgánico y base y un ácido orgánico y base. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas del Compuesto A incluyen, pero no se limitan a las sales metálicas hechas aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados se incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico,

nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, y ácido p-toluensulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, y ácidos metansulfónicos. Ejemplos de sales específicas de esta manera incluyen sales de clorhidrato y mesilato. Otros son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edición, Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edición., Mack Publishing, Easton PA (1995).

El término "isotopólogo" significa cualquier forma del Compuesto A, incluyendo metabolitos del mismo, en el cual un átomo de abundancia isotópica natural se reemplaza con una forma isotópicamente enriquecida que difiere de la abundancia natural. Un isotopólogo se puede basar en el remplazo de hidrógeno por deuterio y/o tritio. De manera similar, ^{12}C naturalmente abundante se puede remplazar con ^{13}C o ^{14}C, ^{14}N naturalmente abundantes se pueden remplazar con ^{15}N, y ^{16}O naturalmente abundantes con ^{17}O o ^{18}O, y así sucesivamente en cualquier combinación. Otros isotopólogos se pueden basar en el enriquecimiento isotópico de flúor, azufre, fósforo, boro, y los similares. Los isotopólogos pueden incluir el remplazo de cualquier número de átomos dentro del compuesto con formas isotópicamente enriquecidas.

El enriquecimiento isotópico se puede efectuar a cualquier grado, incluyendo, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 95, y 99, y 100% de enriquecimiento, incluyendo cualquier valor entre los mismos y fracciones de los mismos.

El término "metabolito" significa cualquier forma del Compuesto A producido en la administración a un sujeto. En una modalidad, el metabolito del Compuesto A es el metabolito de O-desmetilo (que tiene el nombre 1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona), que tiene la estructura:



.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular como se determina por alguien con experiencia ordinaria en la técnica, que depende en parte en cómo se mide o determina el valor. En ciertas modalidades, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándares. En ciertas modalidades, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, o

0.05%) de un valor o intervalo dado.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otra manera, una muestra que comprende una forma de cristal particular o forma amorfa que es "sustancialmente pura", por ejemplo, sustancialmente libre de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos, contiene, en modalidades particulares, menor que alrededor de 25%, menor que alrededor de 20%, menor que alrededor de 15%, menor que alrededor de 10%, menor que alrededor de 9%, menor que alrededor de 8%, menor que alrededor de 7%, menor que alrededor de 6%, menor que alrededor de 5%, menor que alrededor de 4%, menor que alrededor de 3%, menor que alrededor de 2%, menor que alrededor de 1%, menor que alrededor de 0.75%, menor que alrededor de 0.5%, menor que alrededor de 0.25%, o menor que alrededor de 0.1% en peso de una o más de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otra manera, una muestra o composición que es "sustancialmente libre" de una o más de otras formas sólidas y/u otros compuestos químicos significa que la composición contiene, en modalidades particulares, menor que alrededor de 25%, menor que alrededor de 20%, menor que alrededor de 15%, menor que alrededor de 10%, menor que alrededor de 9%, menor que alrededor de 8%, menor que alrededor de 7%, menor

que alrededor de 6%, menor que alrededor de 5%, menor que alrededor de 4%, menor que alrededor de 3%, menor que alrededor de 2%, menor que alrededor de 1%, menor que alrededor de 0.75%, menor que alrededor de 0.5%, menor que alrededor de 0.25%, o menor que alrededor de 0.1% en peso de uno o más de otras formas sólidas y/u otros compuestos químicos.

Como se utiliza en la presente, el término "sal o sales farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada de un ácido o base no tóxica farmacéuticamente aceptable que incluye un ácido inorgánico y base y un ácido orgánico y base. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas del Compuesto A incluyen, pero no se limitan a sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, nítrico,

pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, y ácido p-toluensulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, y ácidos metansulfónicos. Ejemplos de sales específicas de esta manera incluyen las sales clorhidrato y mesilato. Otros son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing, Easton PA (1995).

El término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral será sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. En ciertas modalidades, un compuesto estereoméricamente puro comprende mayor que alrededor de 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menor que alrededor de 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, mayor que alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menor que alrededor de 10% en

peso de los otros estereoisómeros del compuesto, mayor que alrededor de 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menor que alrededor de 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o mayor que alrededor de 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menor que alrededor de 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

5.2 FORMAS SÓLIDAS DEL COMPUESTO A

En una modalidad, se proporciona en la presente una forma sólida del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades, la forma sólida es cristalina. En ciertas modalidades la forma sólida es una forma sólida de un solo componente. En ciertas modalidades, la forma sólida es anhidra.

Aunque no se pretende unirse por ninguna teoría en particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, la estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución, adecuado para las formas de dosificación farmacéutica y terapéutica. Por otra parte, aunque no se desea estar unido por ninguna teoría en particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas (por ejemplo, densidad, compresibilidad, dureza, morfología, escisión, adherencia, solubilidad, absorción de agua, propiedades eléctricas, comportamiento

térmico, reactividad de estado sólido, estabilidad física, y estabilidad química) que afectan a procesos particulares (por ejemplo, rendimiento, filtración, lavar, secar, molienda, mezclar, formación de tabletas, fluidez, disolución, formulación, y liofilización) que hacen ciertas formas sólidas adecuadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Tales propiedades pueden determinarse utilizando técnicas químicas analíticas particulares, incluyendo técnicas analíticas de estado sólido (por ejemplo, difracción de rayos X, microscopía, espectroscopía y análisis térmico), como se describe en la presente y conocidos en la técnica.

Las formas sólidas proporcionadas en la presente (por ejemplo, Forma A del Compuesto A) puede caracterizarse utilizando un número de métodos conocidos para una persona con experiencia en la técnica, incluyendo, pero no limitado difracción de rayos X en cristal sencillo, difracción de polvo de rayos X (XRPD), microscopía (por ejemplo, microscopía electrónica de barrido (SEM)), análisis térmico (por ejemplo, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), y microscopía de calentamiento discontinuo), y la espectroscopia (por ejemplo, infrarrojos, Raman, y la resonancia magnética nuclear de estado sólido). El tamaño de partícula y tamaño de distribución de la forma sólida proporcionada en la

presente puede determinarse mediante métodos convencionales, tal como técnica de dispersión de luz láser.

La pureza de las formas solidas proporcionada en la presente puede determinarse mediante métodos analíticos estándar, tal como cromatografía de capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía de gas, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masa(MS).

Debe entenderse que los valores numéricos de los picos de un patrón de difracción de polvo de rayos X pueden variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra, por lo que los valores citados no deben interpretarse como absolutos, pero con una variabilidad admisible, tal como ±0.2 grados dos teta (véase Farmacopea de Estados Unidos, página 2228 (2003)).

En una modalidad, proporcionada en la presente es la Forma A del Compuesto A. En una modalidad, la Forma A del Compuesto A tiene una subestabilidad de patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la FIGURA 1. En una modalidad, la Forma A del Compuesto A tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X comprendido de uno o más de los picos indicados en la Tabla 2. En otra modalidad, la Forma A del Compuesto A tiene una o más características de picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 8.3, 8.8, 12.0, 13.2, 13.9, 14.4,

14.8, 16.5, 17.7, 18.2, 19.3, 19.5, 19.6, 21.0, 21.2, 21.7, 22.5, 24.1, 24.7, 25.0, 25.3, 26.5, 26.7, 28.3, 29.3, 29.5, 29.8, 30.5, 32.1, 33.3, 34.2 ó 34.6 grados. En una modalidad específica, la Forma A del Compuesto A tiene una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 8.3, 8.8, 13.2, 16.5, 17.7, 18.2, 21.7 ó 26.5 grados. En otra modalidad, la Forma A del Compuesto A tiene una, dos, tres o cuatro características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 8.3, 13.2, 18.2 ó 21.7 grados. En una modalidad particular, la Forma A del Compuesto A tiene una o más características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 8.0, 9.0, 12.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5, 22.5, 25.0 o 26.5 grados. En una modalidad específica, la Forma A del Compuesto A tiene una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o ocho características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 8.0, 9.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5 ó 26.5 grados. En otra modalidad, la Forma A del Compuesto A tiene una, dos, tres o cuatro características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 8.0, 13.0, 18.2 ó 21.5 grados. En otra modalidad, la Forma A del Compuesto A tiene una, dos, tres o cuatro características picos de difracción

de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 13.0, 16.5, 18.2 ó 21.5 grados. En otra modalidad, la Forma A del Compuesto A tiene sustancialmente un termograma termogravimétrico como se muestra en la FIGURA 3. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A muestra menos de alrededor de 10%, menos de alrededor de 5%, menos de alrededor de 3%, menos de alrededor de 2%, menos de alrededor de 1%, menos de alrededor de 0.5%, menos de alrededor de 0.2%, menos de alrededor de 0.1%, menos de alrededor de 0.05%, o menos de alrededor de 0.03%, por ejemplo, alrededor de 0.024%, pérdida de peso de entre alrededor de 25°C a alrededor de 100°C en un termograma termogravimétrico. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A muestra menos de alrededor de 0.1% de pérdida de peso de entre alrededor de 25°C a alrededor de 100°C en un termograma termogravimétrico. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A muestra alrededor de 0.025% de pérdida de peso de entre alrededor de 25°C a alrededor de 100°C en un termograma termogravimétrico. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A no muestra pérdida de peso hasta la degradación de alrededor de 260°C en un termograma termogravimétrico. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A es anhidro. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A es no solvatada.

En aún otra modalidad, la Forma A del Compuesto A

tiene una calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente termograma como se muestra en la FIGURA 4. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A tiene un endotermo con una temperatura pico de alrededor de 201°C en un termograma de DSC. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A tiene un endotermo con una temperatura de inicio de alrededor de 197°C en un termograma de DSC. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A tiene un endotermo con una temperatura pico de alrededor de 199°C y una temperatura de inicio de alrededor de 197°C en un termograma de DSC. En una modalidad, la Forma A del Compuesto A tiene una temperatura de fusión de alrededor de 197-199°C. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A tiene una temperatura de fusión de alrededor de 199°C. En una modalidad, la Forma A del Compuesto A tiene un endotermo de alrededor de 195°C en un termograma de DSC.

En aún otra modalidad, la Forma A del Compuesto A no es higroscópica, por ejemplo, muestra una ganancia de masa de menos de alrededor de 0.1% de p/p cuando el sujeto tiene un incremento de humedad de alrededor de 0% a alrededor de 80% de humedad relativa (RH). En otra modalidad, la Forma A del Compuesto muestra una ganancia de masa de alrededor de 0.5% de p/p cuando el sujeto tiene un incremento de humedad de alrededor de 80% a alrededor de 90% de humedad relativa. En ciertas modalidades, la Forma A del

Compuesto A no muestra mayor que alrededor de 2% de p/p, no mayor que alrededor de 1% de p/p, no mayor que alrededor de 0.6% de p/p, no mayor que alrededor de 0.4% de p/p, no mayor que alrededor de 0.2% de p/p, o no mayor que alrededor de 0.1% de p/p de ganancia en peso en respuesta a un incremento de humedad de alrededor de 0% a alrededor de 95% de humedad relativa a alrededor de 25°C. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A muestra alrededor de 0.3% de p/p de ganancia en peso en respuesta a un incremento de humedad de alrededor de 0% a alrededor de 95% de humedad relativa a alrededor de 25°C. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A no muestra mayor que alrededor de 2% de p/p, no mayor que alrededor de 1% de p/p, no mayor que alrededor de 0.6%) p/p, no mayor que alrededor de 0.4% de p/p, no mayor que alrededor de 0.2% de p/p, o no mayor que alrededor de 0.1% de p/p de ganancia en peso en respuesta a un incremento de humedad de alrededor de 0% a alrededor de 50% de humedad relativa a alrededor de 25°C. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A muestra alrededor de 0.1% de p/p de ganancia en peso en respuesta a un incremento de humedad de alrededor de 0% a alrededor de 50% de humedad relativa a alrededor de 25°C.

En una modalidad, proporcionada en la presente es la Forma B del Compuesto A. En una modalidad, la Forma B del Compuesto A tiene una subestabilidad de patrón de difracción

de polvo de rayos X como se muestra en la FIGURA 9. En otra modalidad, la Forma B del Compuesto A tiene una o más características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 14.0, 17.0, 18.0, 20.0, 20.5, 22.5, o 24.5 grados. En una modalidad específica, la Forma B del Compuesto A tiene una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 14.0, 17.0, 18.0, 20.0, 20.5, 22.5, o 24.5 grados. En otra modalidad, la Forma B del Compuesto A tiene una, dos, tres o cuatro características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 14.0, 17.0, 18.0, 20.0, 20.5, 22.5, o 24.5 grados.

En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A muestra menos de alrededor de 10% o menos de alrededor de 7%, por ejemplo, alrededor de 6.4%, pérdida de peso y una temperatura de inicio de alrededor de 50°C en un termograma termogravimétrico. En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A es un hidrato.

En aún otra modalidad, la Forma B del Compuesto A tiene una calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente termograma como se muestra en la FIGURA 10. En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A tiene un

endotermo con una temperatura pico de alrededor de 111.3°C, y un exotermo con una temperatura pico de alrededor de 164.9°C en un termograma de DSC. En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A tiene un endotermo con una temperatura pico de alrededor de 202°C.

En una modalidad, proporcionada en la presente se Forma C del Compuesto A. En una modalidad, la Forma C del Compuesto A tiene una subestabilidad de patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la FIGURA 11. En otra modalidad, la Forma C del Compuesto A tiene una o más características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.5, 9.0, 10.0, 14.5, 16.5, 19.0, 23.0, o 23.5 grados. En una modalidad específica, la Forma C del Compuesto A tiene una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.5, 9.0, 10.0, 14.5, 16.5, 19.0, 23.0, o 23.5 grados. En otra modalidad, la Forma C del Compuesto A tiene una, dos, tres o cuatro características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.5, 9.0, 10.0, 14.5, 16.5, 19.0, 23.0, o 23.5 grados. En una modalidad particular, la Forma C del Compuesto A tiene una o más características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.5, 9.0, 10.0, 14.5, 16.5, 19.0, 23.0, o

23.5 grados.

En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A es anhidro.

En aún otra modalidad, la Forma C del Compuesto A tiene una calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente termograma como se muestra en la FIGURA 12. En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A tiene un endotermo y exotermo de alrededor de 160°C y un endotermo de alrededor de 200°C en un termograma de DSC. En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A tiene un endotermo de alrededor de 162°C y un endotermo de alrededor de 200°C en un termograma de DSC.

En una modalidad, proporcionada en la presente se Forma D del Compuesto A. En una modalidad, la Forma D del Compuesto A tiene una subestabilidad de patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la FIGURA 14. En otra modalidad, la Forma D del Compuesto A tiene una o más características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.0, 8.0, 9.0, 10.0, 12.5, 14.5, 16.5, 18.0, 19.0, 19.5, 20.5, 22.5, 23.5, o 27.5 grados. En una modalidad específica, la Forma D del Compuesto A tiene una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, o doce características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.0, 7.5, 8.0, 9.0, 10.0, 12.5, 14.5, 16.5,

19.0, 19.5, 20.5, o 23.0 grados. En otra modalidad, la Forma D del Compuesto A tiene una, dos, tres o cuatro características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.0, 7.5, 8.0, 9.0, 10.0, 12.5, 14.5, 16.5, 19.0, 19.5, 20.5, o 23.0 grados. En una modalidad particular, la Forma D del Compuesto A tiene una o más características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 6.0, 7.5, 8.0, 9.0, 10.0, 12.5, 14.5, 16.5, 19.0, 19.5, 20.5, o 23.0 grados.

En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A muestra menos de alrededor de 10% o menos de alrededor de 8%, por ejemplo, alrededor de 7.4%, pérdida de peso y una temperatura de inicio de alrededor de 80°C en un termograma termogravimétrico. En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A es un solvato.

En aún otra modalidad, la Forma D del Compuesto A tiene una calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente termograma como se muestra en la FIGURA 13. En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A tiene un endotermo con una temperatura pico de alrededor de 98.3°C, y un endotermo con una temperatura pico de alrededor de 159.3°C en un termograma de DSC. En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A tiene un endotermo con una temperatura pico de alrededor de 200.6°C.

En aún otra modalidad, la Forma A del Compuesto A es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A sustancialmente pura está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, forma amorfa. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma A del Compuesto A sustancialmente pura no es menos de alrededor de 95%, no menos de alrededor de 96%, no menos de alrededor de 97%, no menos de alrededor de 98%, no menos de alrededor de 98.5%, no menos de alrededor de 99%, no menos de alrededor de 99.5%, o no menos de alrededor de 99.8%.

En aún otra modalidad, la Forma B del Compuesto A es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A sustancialmente pura está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, forma amorfa. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma B del Compuesto A sustancialmente pura no es menos de alrededor de 95%, no menos de alrededor de 96%, no menos de alrededor de 91%, no menos de alrededor de 98%, no menos de alrededor de 98.5%, no menos de alrededor de 99%, no menos de alrededor de 99.5%, o no menos de alrededor de 99.8%.

En aún otra modalidad, la Forma C del Compuesto A es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A sustancialmente pura está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, forma amorfa. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma C del Compuesto A

sustancialmente pura no es menos de alrededor de 95%, no menos de alrededor de 96%, no menos de alrededor de 91%, no menos de alrededor de 98%, no menos de alrededor de 98.5%, no menos de alrededor de 99%, no menos de alrededor de 99.5%, o no menos de alrededor de 99.8%.

En aún otra modalidad, la Forma D del Compuesto A es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A sustancialmente pura está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, forma amorfa. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma D del Compuesto A sustancialmente pura no es menos de alrededor de 95%, no menos de alrededor de 96%, no menos de alrededor de 91%, no menos de alrededor de 98%, no menos de alrededor de 98.5%, no menos de alrededor de 99%, no menos de alrededor de 99.5%, o no menos de alrededor de 99.8%.

En una modalidad, proporcionada en la presente es un co-cristal de pinacol del Compuesto A. En una modalidad, el co-cristal de pinacol del Compuesto A tiene una subestabilidad de patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la FIGURA 7. En otra modalidad, el co-cristal de pinacol del Compuesto A tiene una o más características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 5.0, 6.0, 12.5, 14.0, 15.0, 15.5, 17.5, 18.5, y 22.5 grados. En una modalidad específica, el co-cristal de pinacol del Compuesto A tiene

una, dos, tres, cuatro, o cinco características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 5.0, 6.0, 12.5, 14.0, 15.0, 15.5, 17.5, 18.5, and 22.5 grados. En otra modalidad, el co-cristal de pinacol del Compuesto A tiene una, dos, tres o cuatro características picos de difracción de polvo de rayos X en un ángulo dos teta de aproximadamente 5.0, 6.0, 12.5, 14.0, 15.0, 15.5, 17.5, 18.5, y 22.5 grados.

En aún otra modalidad, el co-cristal de pinacol del Compuesto A tiene una calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente termograma como se muestra en la FIGURA 6. En ciertas modalidades, el co-cristal de pinacol del Compuesto A tiene un endotermo con una temperatura pico de alrededor de 119°C en un termograma de DSC. En ciertas modalidades, el co-cristal de pinacol del Compuesto A tiene un endotermo con una temperatura de inicio de alrededor de 115°C en un termograma de DSC. En ciertas modalidades, el co-cristal de pinacol del Compuesto A tiene un endotermo con una temperatura pico de alrededor de 119°C y una temperatura de inicio de alrededor de 115°C en un termograma de DSC. En otra modalidad, el co-cristal de pinacol del Compuesto A se comprende de alrededor de 20% en peso de pinacol.

En aún otra modalidad, el co-cristal de pinacol del Compuesto A es sustancialmente puro. En ciertas modalidades, el co-cristal de pinacol del Compuesto A sustancialmente

puro está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, forma amorfa. En ciertas modalidades, la pureza del co-cristal de pinacol del Compuesto A sustancialmente puro no es menos de alrededor de 95%, no menos de alrededor de 96%, no menos de alrededor de 97%, no menos de alrededor de 98%, no menos de alrededor de 98.5%, no menos de alrededor de 99%, no menos de alrededor de 99.5%, o no menos de alrededor de 99.8%.

Las formas sólidas de Compuesto A proporcionadas en la presente (por ejemplo, la Formas A, B, C o D) pueden prepararse por los métodos descritos en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A puede prepararse por evaporación de solventes de una solución o suspensión del Compuesto A en tolueno, MTBE (éter de metil ter-butilo), DIPE (éter de diisopropilo), THF (tetrahidrofurano), DME (etandimetoxi), IP Ac (acetato de isopropilo), EtOAc (acetato de etilo), MIBK (metil isobutil cetona), acetona, IPA (alcohol isopropílico), etanol, ACN (acetonitrilo), nitrometano o IPA:agua (por ejemplo, 95:5).

En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A puede prepararse al someter una solución o suspensión del Compuesto A en tolueno, MTBE (éter de metil ter-butilo), DIPE (éter de diisopropilo), THF (tetrahidrofurano), DME (etandimetoxi), IP Ac (acetato de isopropilo), EtOAc (acetato de etilo), MIBK (metil isobutil cetona), acetona,

IPA (alcohol isopropílico), etanol, ACN (acetonitrilo), nitrometano o IPA:agua (95:5) para ciclos de calentamiento a alrededor de 50°C y enfriar a temperatura ambiente, seguida por evaporación de solventes.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona amorfa en tolueno, MTBE (éter de metil ter-butilo), DIPE (éter de diisopropilo), THF (tetrahidrofurano), DME (etandimetoxi), IP Ac (acetato de isopropilo), EtOAc (acetato de etilo), MIBK (metil isobutil cetona), acetona, IPA (alcohol isopropílico), etanol, ACN (acetonitrilo), nitrometano, o IPA:agua (95:5) y permitiendo que la solución resultante se evapore a temperatura ambiente.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona en una mezcla de BHT

(hidroxitolueno butilado), IPA y agua, calentar y luego enfriar a temperatura ambiente. En algunas modalidades, el método además comprende recolectar por filtración, lavar con IPA y agua y secar.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma A de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en una mezcla de BHT y MeOAc (acetato de metilo), calentar, enfriar a temperatura ambiente, destilación bajo vacío y contactar con n-heptano. En ciertas modalidades, el método además comprende recolectar por filtración y lavar con MeOAc y n-heptano y secar. En ciertas modalidades, este proceso además comprende agregar una pequeña cantidad de la Forma A en MeOAc a la mezcla de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en BHT y MeOAc. En algunas modalidades, el método además comprende filtración de la solución BHT y MeOAc caliente.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma B de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-

metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en una mezcla de BHT, IPA y agua, calentar la mezcla y agregar agua, enfriar la mezcla, recolectar por filtración, lavar con IPA y agua, y secar. En ciertas modalidades, este proceso además comprende agregar una pequeña cantidad de la Forma B en agua a la mezcla de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1*H*)-ona en BHT, IPA y agua.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma C de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en una mezcla de BHT, MeOH, destilar para eliminar MeOH, además de la destilación con IPA, enfriar la mezcla, recolectar por filtración, lavar con IPA y secar.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-

ona, que comprende disolver 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en una mezcla de BHT en MeOH, calentar, luego enfriar con agitación, recolectar por filtración, lavar y secar.

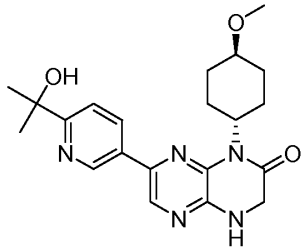
En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para hacer un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*tarns*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprende mezclar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona con pinacol en solución (por ejemplo THF y tolueno), calentar hasta que los sólidos se disuelvan, destilar la solución y sembrar con un co-cristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. En algunas modalidades, el método además comprende recolectar por filtración, lavar con THF/tolueno y secar.

5.3 PROCESO DE PREPARACIÓN DEL COMPUESTO A

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para preparar el Compuesto A, que comprende: (1) contactar etil-2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato con 4-metoxiciclohexilamine clorhidrato y 1-

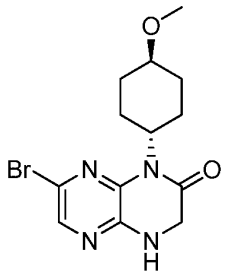
metil-2-pirrolidina y agregar DIPEA para producir 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirazin-2-il)amino)acetato de etilo; (2) contactar 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirazin-2-il)amino)acetato de etilo con un ácido (tal como una solución de ácido fosfórico) para producir 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona; y (3) contactar 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*jpirazin-2(1*H*)-ona con 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol y $PdCl_2(Amfos)_2$.

Se proporcionan en la presente métodos para preparar el Compuesto A



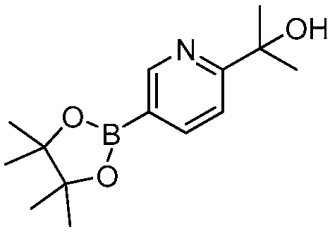
Compuesto A,

el método comprende contactar un compuesto de la Fórmula **b**



b

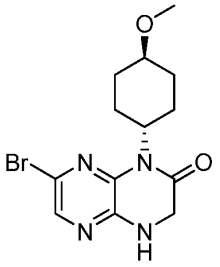
con un compuesto de la fórmula **c**



c

en un solvente (por ejemplo, THF), en la presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3) y un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para proporcionar el Compuesto A. En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo).

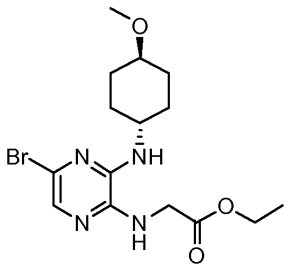
En algunas modalidades, el método además comprende preparar un compuesto de la fórmula **b**



b,

El método comprende contactar un compuesto de la

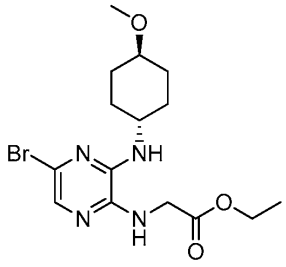
fórmula **d**



d

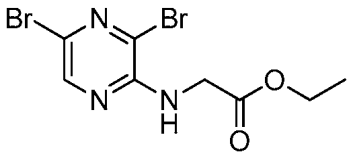
Con un ácido (por ejemplo, ácido fosfórico), en donde el contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la fórmula **b**. En alguna modalidades, el contacto ocurre a temperatura elevada (por ejemplo, 80°C).

En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula **d**



d,

el método comprende contactar un compuesto de la fórmula **e**



e

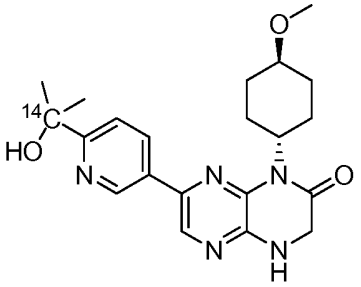
con clorhidrato de 4-metoxiciclohexilamina, en la

presencia de una base (por ejemplo, DIPEA), en un solvente (por ejemplo, NMP), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la fórmula **b**.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, 125-130°C).

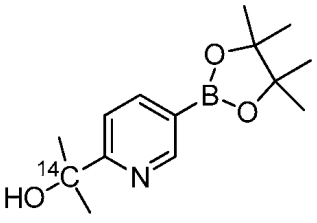
Los isotopólogos del Compuesto A y metabolitos de los mismos pueden prepararse por los métodos proporcionados en la presente.

En una modalidad, se proporcionan en la presente procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:

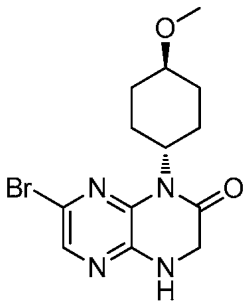


Compuesto A de ^{14}C

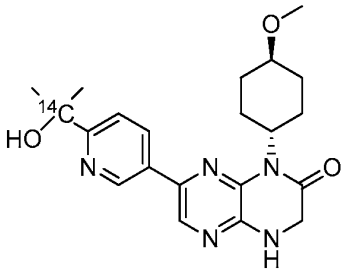
el método comprende contactar



con



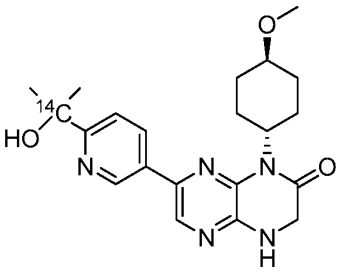
en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (por ejemplo, K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, THF, opcionalmente con agua), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



Compuesto A de ^{14}C

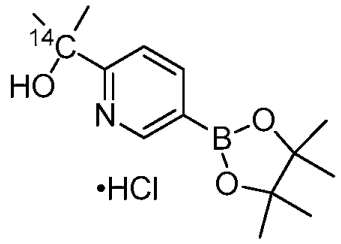
En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, 73°C).

En una modalidad, se proporcionan en la presente procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:

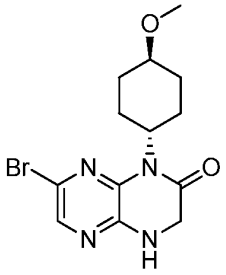


Compuesto A de ^{14}C

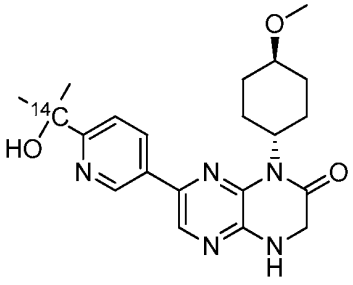
el método comprende contactar



con



en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (por ejemplo, K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, THF, opcionalmente con agua), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

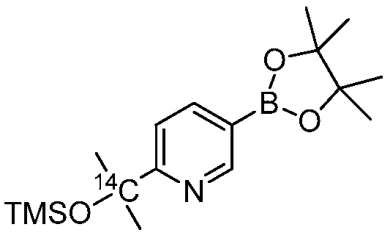


Compuesto A de ^{14}C

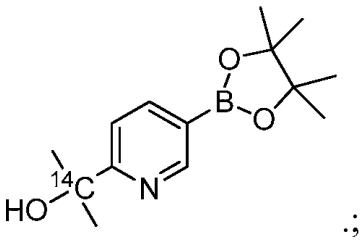
En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, 73°C). En algunas modalidades, el método además comprende la adición de EtOAc, y el aislamiento del compuesto A de ^{14}C sin purificar

utilizando EtOAc, DCM, metanol, y gel de sílice y secado. En algunas modalidades, el compuesto A de ^{14}C sin purificar se disuelve en BHT y ACN y se aísla utilizando EtOAc.

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar

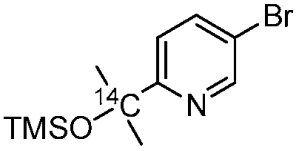


con un ácido (por ejemplo, HCl) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

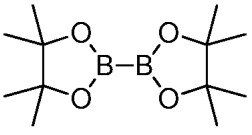


.;

En algunas modalidades, los métodos además comprende contactar

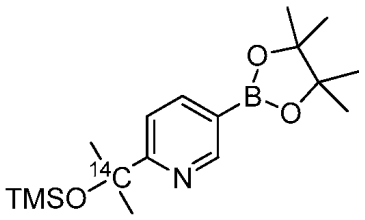


con



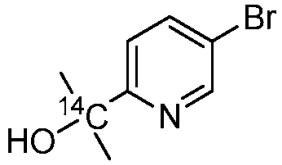
en la presencia de un catalizador de paladio (por

ejemplo, $PdCl_2$(dppf)-complejo de DCM) y una base (por ejemplo, KOAc) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

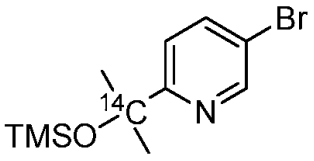


.

En algunas modalidades, los métodos además comprende contactar

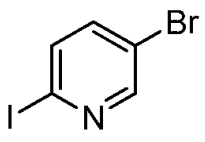


con TMSC1 en la presencia de una base (por ejemplo, TEA) en un solvente (por ejemplo, DCM), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

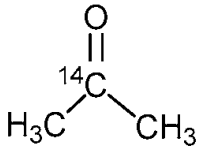


.

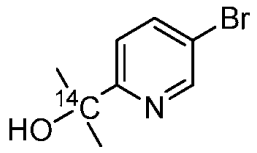
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con

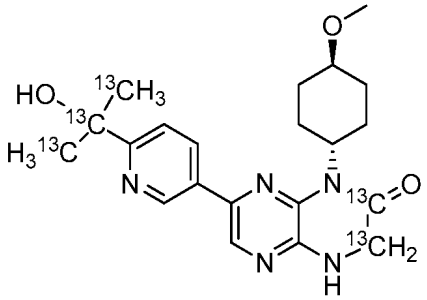


en la presencia de una base (por ejemplo, butil-litio) en un solvente (por ejemplo, DCM) en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

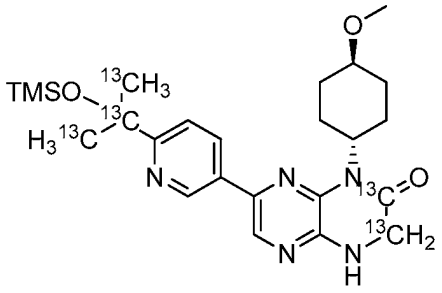


.

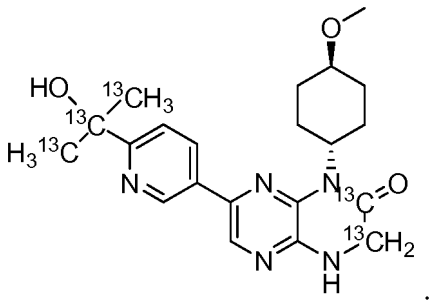
Además se proporcionan en la presente procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



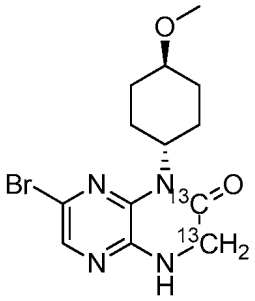
el método comprende contactar



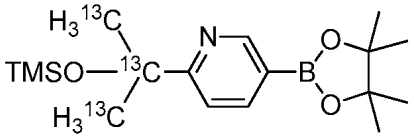
con un ácido (HCl acuoso) en un solvente (por ejemplo, ACN) en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



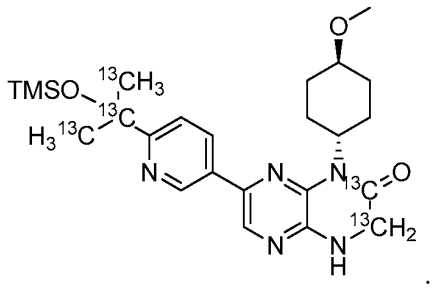
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con

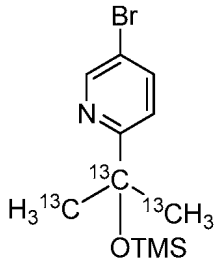


en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (por ejemplo, K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, IPA, opcionalmente en la presencia de agua) en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

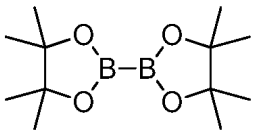


En algunas modalidades, el contacto acurre a temperaturas elevadas (por ejemplo, 69-71°C).

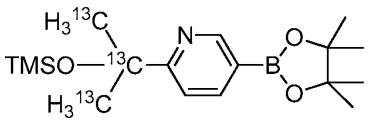
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con

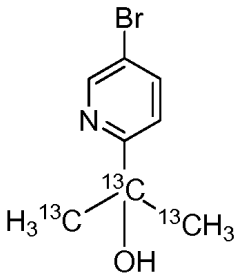


en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2$(dppf)-complejo de DCM) y una base (por ejemplo, K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

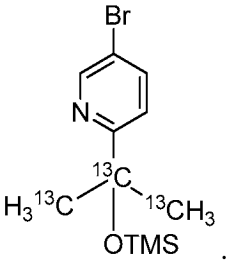


En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, 90-95°C).

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



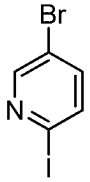
con TMSC1 en la presencia de una base (por ejemplo, TEA, opcionalmente en la presencia de DMAP) en un solvente (por ejemplo, en DCM), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



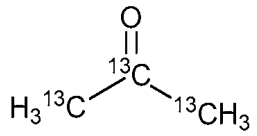
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura baja (por ejemplo, 0-5°C).

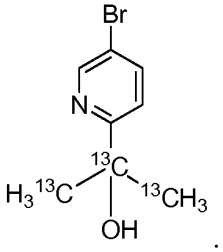
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con



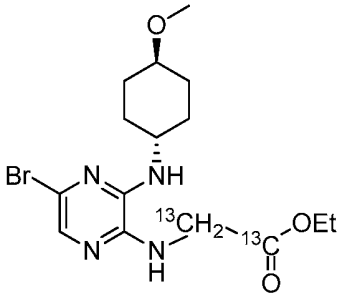
en la presencia de una base (por ejemplo, n-butilitio) en un solvente (por ejemplo, DCM), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



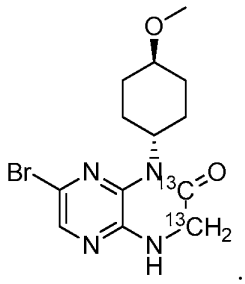
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura baja (por ejemplo, -78°C).

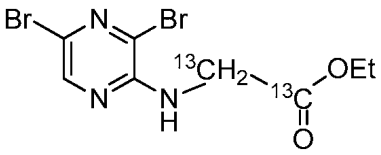
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



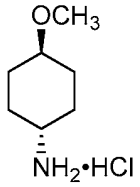
con una base (por ejemplo, ter-butóxido de potasio) en un solvente (por ejemplo, THF), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



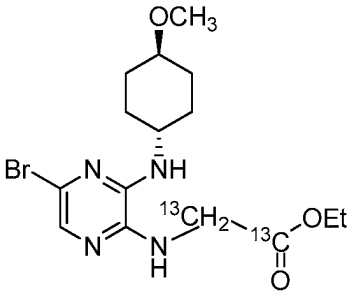
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con



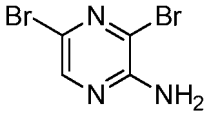
en la presencia de una base (por ejemplo, DIPEA) en un solvente (por ejemplo, NMP), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



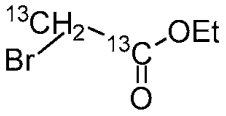
En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, 124-129°C).

En algunas modalidades, los métodos además

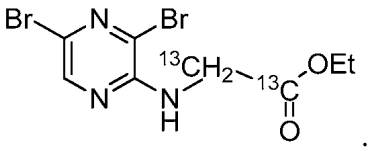
comprenden contactar



con

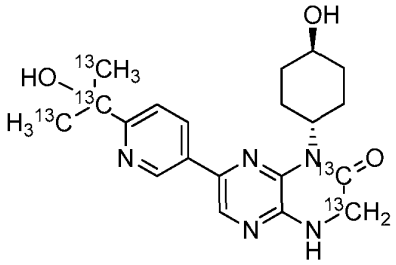


en la presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3) en un solvente por ejemplo acetona), opcionalmente en la presencia de hidrogensulfato de tetrabutilamonio, en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

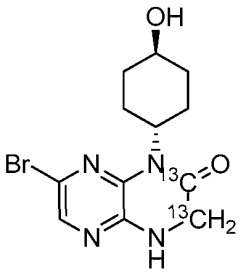


.

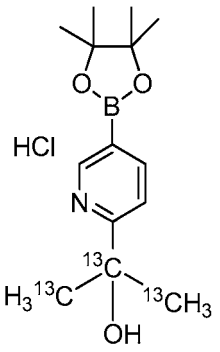
En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



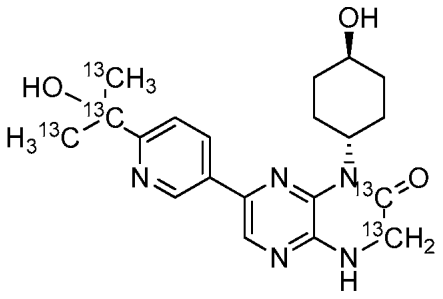
los métodos comprenden contactar



con



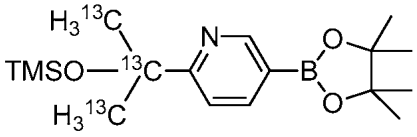
en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (por ejemplo K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, THF, opcionalmente con agua), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



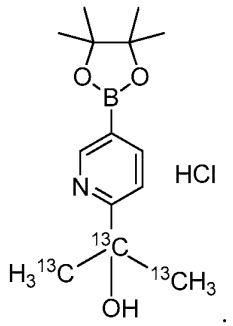
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperaturas elevadas (por ejemplo, reflujo).

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar

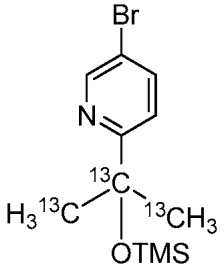


con un ácido (por ejemplo, HCl) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

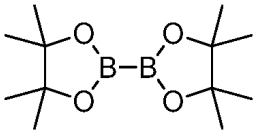


.

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar

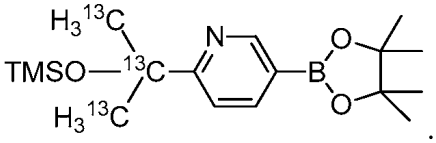


con



en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2$(dppf)-complejo de DCM) y una base (por ejemplo K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

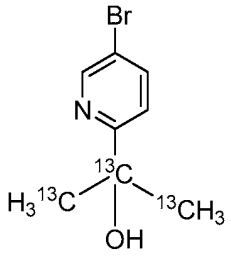
En algunas modalidades, el contacto acurre a



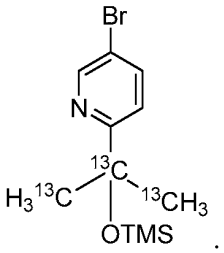
.

temperatura elevada (por ejemplo, reflujo).

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar

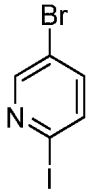


con TMSCl en la presencia de una base (por ejemplo, TEA, opcionalmente en la presencia de DMAP) en un solvente (por ejemplo, DCM), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

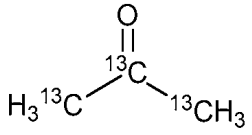


.

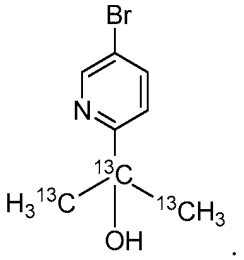
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con



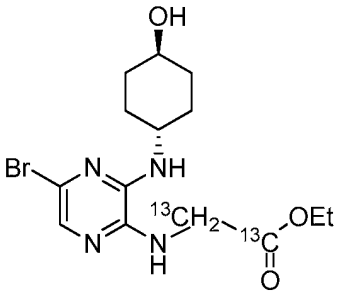
en la presencia de una base (por ejemplo, n-butil-litio) en un solvente (por ejemplo, DCM), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



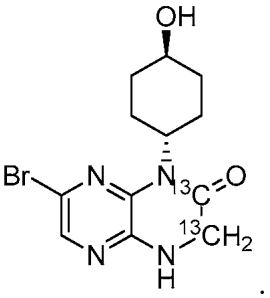
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura baja (por ejemplo, -78° a -72°C).

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con un ácido (por ejemplo, ácido fosfórico acuoso), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

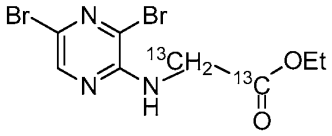


.

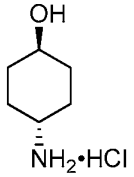
En algunas modalidades, el contacto acurre a

temperatura elevada (por ejemplo, 75-80°C).

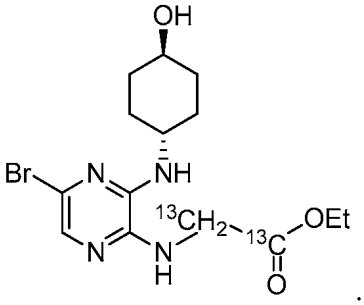
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con



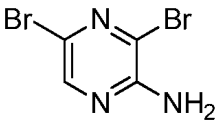
en la presencia de una base (por ejemplo, DIPEA) en un solvente (por ejemplo, NMP), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



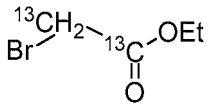
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo).

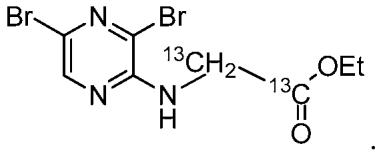
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con



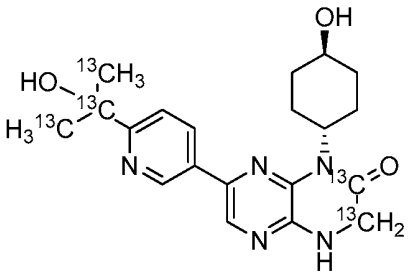
en la presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, acetona), opcionalmente en la presencia de hidrogensulfato de tetrabutilamonio, en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



.

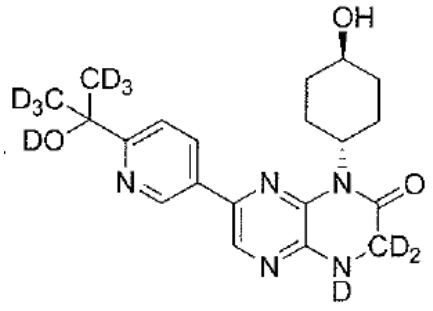
En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo).

En una modalidad, el compuesto tiene la fórmula:

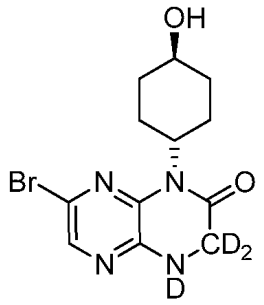


se recristaliza de una mezcla de 2-propanol y agua en la presencia de 2,6-di-ter-butil-4-metilfenol.

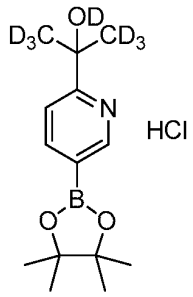
En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



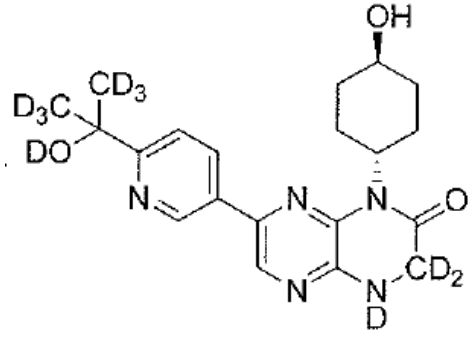
los métodos comprenden contactar



con

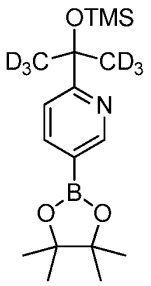


en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (por ejemplo K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, THF opcionalmente con agua), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

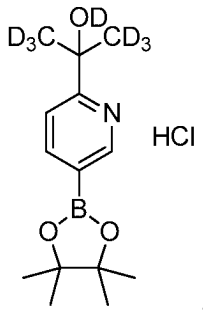


En algunas modalidades, el contacto acurre a temperaturas elevadas (por ejemplo, reflujo).

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar

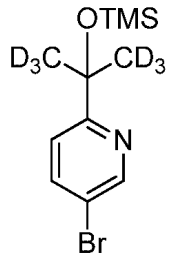


con un ácido (por ejemplo, HCl) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

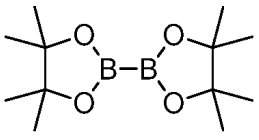


.

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar

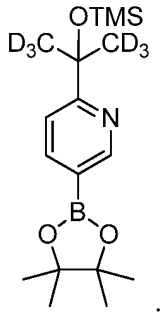


con



en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2$(dppf)-complejo de DCM) y una base (por

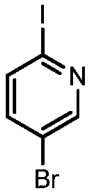
ejemplo, K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



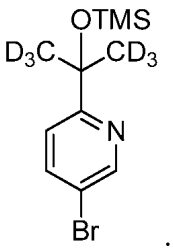
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo).

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



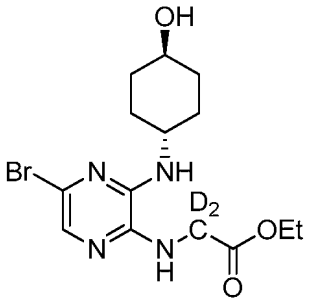
con TMSC1 en la presencia de una base (por ejemplo, n-butil-litio) en un solvente (por ejemplo, d6-acetona), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



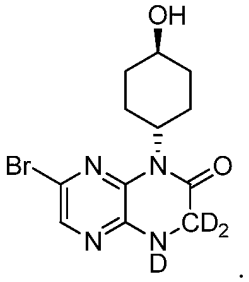
.

En algunas modalidades, los métodos además

comprenden contactar



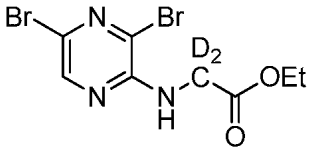
con un ácido (por ejemplo, ácido fosfórico acuoso), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



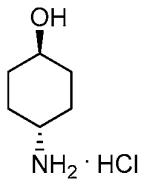
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, 75-80°C).

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar

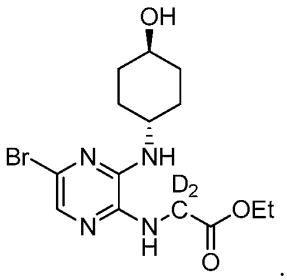


con



en la presencia de una base (por ejemplo, DIPEA) en

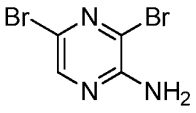
un solvente (por ejemplo, NMP), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



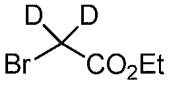
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo).

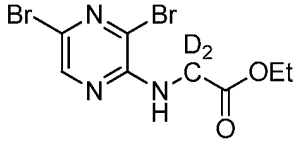
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con



en la presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, acetona), opcionalmente en la presencia de hidrogensulfato de tetrabutilamonio, en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

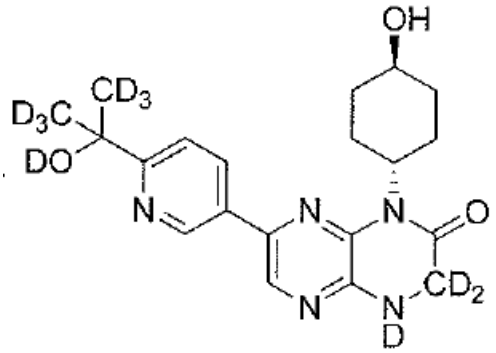


.

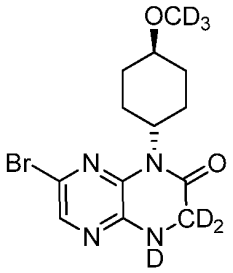
En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo).

En una modalidad, se proporcionan en la presente

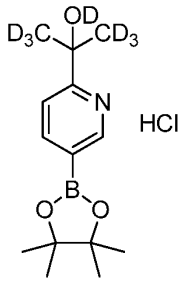
métodos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



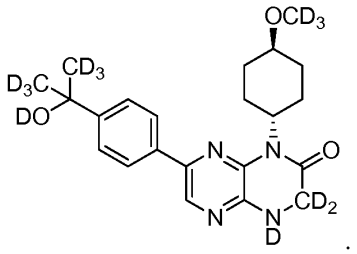
los métodos comprenden contactar



con

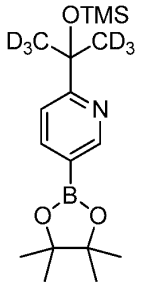


en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (por ejemplo K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, THF opcionalmente con agua), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

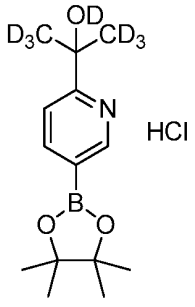


En algunas modalidades, el contacto acurre a temperaturas elevadas (por ejemplo, reflujo).

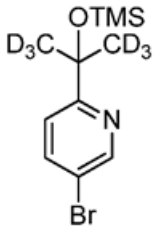
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



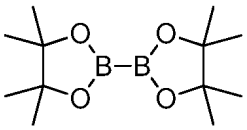
con un ácido (por ejemplo, HCl) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



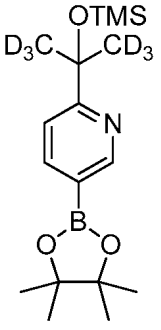
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con



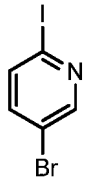
en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2$(dppf)-complejo de DCM) y una base (por ejemplo, K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



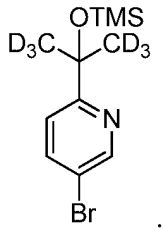
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo).

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar

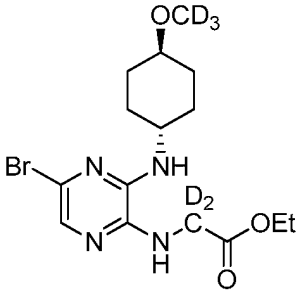


con TMSC1 en la presencia de una base (por ejemplo, n-butil-litio) en un solvente (por ejemplo, d6-acetona), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

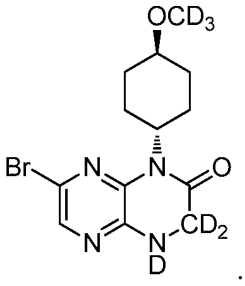


.

En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



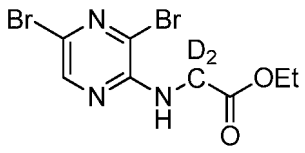
con un ácido (por ejemplo, ácido fosfórico acuoso), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



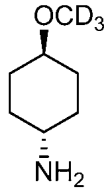
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, 75-80°C).

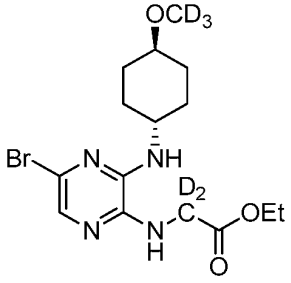
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con



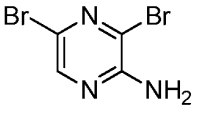
en la presencia de una base (por ejemplo, DIPEA) en un solvente (por ejemplo, NMP), en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir



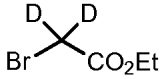
.

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo).

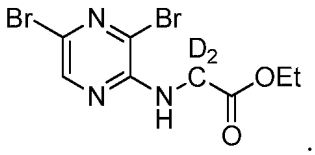
En algunas modalidades, los métodos además comprenden contactar



con



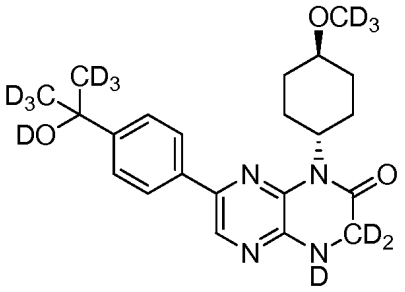
en la presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3) en un solvente (por ejemplo, acetona), opcionalmente en la



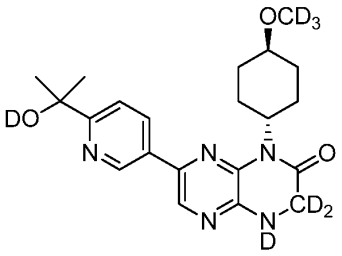
presencia de hidrogensulfato de tetrabutilamonio, en donde el contacto acurre bajo condiciones adecuadas para producir

En algunas modalidades, el contacto acurre a temperatura elevada (por ejemplo, reflujo).

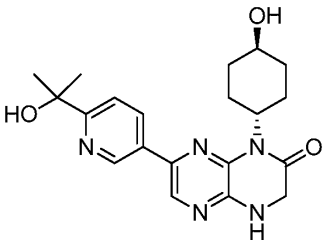
En una modalidad, el compuesto tiene la fórmula:



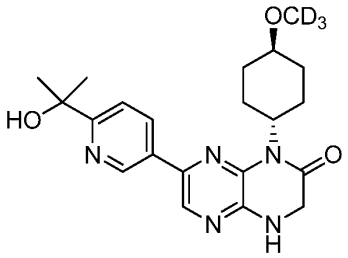
En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



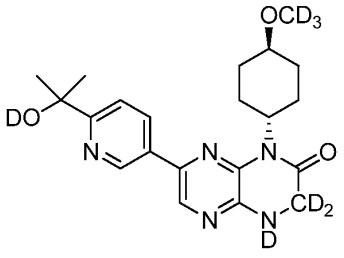
los métodos comprenden contactar



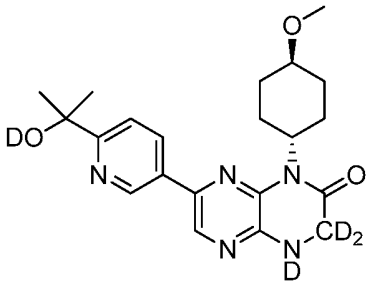
con una base y CD_3I para producir



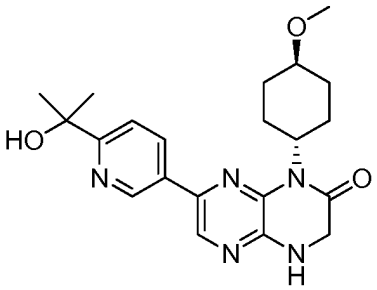
además contactar con una base y ROD/D_2O, en donde el contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para producir



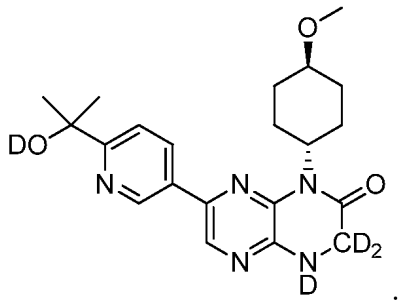
En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



los métodos comprenden contactar



con una base y ROD/D_2O, en donde el contacto ocurre bajo condiciones adecuadas para producir



.

5.4 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En una modalidad, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma A del Compuesto A y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma B (un hidrato) del Compuesto A y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma C (anhidra) del Compuesto A y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la

presente comprenden la Forma D (un solvato de metanol) del Compuesto A y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un isotopólogo del Compuesto A y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un metabolito del Compuesto A y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Con referencia a las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, cada referencia al "Compuesto A" se contempla que incluye sales farmacéuticamente aceptables, formas sólidas, isotopólogos y metabolitos del Compuesto A.

En una modalidad, los excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan a partir de aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

En ciertas modalidades, los aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, tal como AVICEL® PH 101 y AVICEL® PH 102) y almidón (por ejemplo, almidón pregelatinizado (STARCH 1500®)). En una modalidad, el aglutinante es celulosa. En otra modalidad, el aglutinante es celulosa microcristalina. En aún otra modalidad, el aglutinante es AVICEL® PH 101. En aún otra modalidad, el aglutinante es AVICEL® PH 102. En aún

otra modalidad, el aglutinante es almidón. En aún otra modalidad, el aglutinante es almidón pregelatinizado. En aún otra modalidad, el aglutinante es STARCH 1500®.

En ciertas modalidades, los diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa (por ejemplo, lactosa monohidratada (FAST FLO® 316) y lactosa anhidra), celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, tal como AVICEL® PH 101 y AVICEL® PH 102). En una modalidad, el diluyente es lactosa. En otra modalidad, el diluyente es lactosa monohidratada. En aún otra modalidad, el diluyente es FAST FLO® 316. En aún otra modalidad, el diluyente es lactosa anhidra. En aún otra modalidad, el diluyente es celulosa. En aún otra modalidad, el diluyente es celulosa microcristalina. En aún otra modalidad, el diluyente es AVICEL® PH 101. En aún otra modalidad, el diluyente es AVICEL® PH 102).

En ciertas modalidades, los desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, almidón (por ejemplo, almidón de maíz) y carboximetilcelulosa (por ejemplo, croscarmelosa sódica, tal como AC-DI-SOL®). En una modalidad, el desintegrante es almidón. En otra modalidad, el desintegrante es almidón de maíz. En aún otra modalidad, el desintegrante es carboximetilcelulosa. En aún otra modalidad, el desintegrante es croscarmelosa sódica. En aún otra modalidad, el desintegrante es AC-DI-SOL®.

En ciertas modalidades, los lubricantes incluyen, pero no se limitan a, almidón (por ejemplo, almidón de maíz), estearato de magnesio, y ácido esteárico. En una modalidad, el lubricante es almidón. En otra modalidad, el lubricante es almidón de maíz. En aún otra modalidad, el lubricante es estearato de magnesio. En aún otra modalidad, el lubricante es ácido esteárico.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, cada uno independientemente seleccionado a partir de carboximetilcelulosa, celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón, y ácido esteárico.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, cada uno independientemente seleccionado a partir de croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, y ácido esteárico.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, cada uno independientemente

seleccionado a partir de AC-DI-SOL®, AVICEL PH 101®, AVICEL PH 102®, lactosa anhidra, FAST FLO 316®, estearato de magnesio, almidón de maíz, STARCH 1500®, y ácido esteárico.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, un o unos diluyentes/ un o unos aglutinantes, un o unos desintegrantes, y un o unos lubricantes.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, ácido esteárico y lactosa monohidratada.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, ácido esteárico, lactosa monohidratada y celulosa microcristalina.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, y estearato de magnesio.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el

Compuesto A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, AC-DI-SOL®, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 10-20% en peso del Compuesto A, alrededor de 70-90% en peso de un o unos diluyentes/un o unos aglutinantes, alrededor de 1-5% en peso de un o unos desintegrantes, y alrededor de 0.1-2% en peso de un o unos lubricantes.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 80% en peso de un o unos diluyente/un o unos aglutinantes, alrededor de 3% en peso de un o unos desintegrantes, y alrededor de 1.4% en peso de un o unos lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 10-20% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 30-60% en peso de lactosa, alrededor de 20-40% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 1-5% en peso de carboximetilcelulosa, alrededor de 0.1-2% en peso de ácido esteárico y alrededor de 0.5-3% en peso de estearato de magnesio.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 49% en peso

de lactosa, alrededor de 31% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 10-20% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 30-60% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 20-40% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 1-5% en peso de croscarmelosa sódica, alrededor de 0.1-2% en peso ácido esteárico y alrededor de 0.5-3% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 49% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 31% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 10-20% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 30-60% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de

20-40% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 1-5% en peso de AC-DI-SOL®, alrededor de 0.1-2% en peso de ácido esteárico y alrededor de 0.5-3% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 49% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 31% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma A del Compuesto A, lactosa, almidón, carboximetilcelulosa, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma A del Compuesto A, lactosa monohidratada, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, FAST FLO 316®, STARCH 1500®, AC-DI-SOL®, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas

proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, de alrededor de 55% a alrededor de 80% en peso de un o unos diluyentes/un o unos aglutinantes, de alrededor de 20% a alrededor de 30% en peso de un o unos desintegrantes, y alrededor de 1% en peso de un o unos lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 55% en peso de lactosa, alrededor de 25% en peso de almidón, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 55% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 25% en peso de almidón pregelatinizado, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 55% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 25% en peso de STARCH

1500®, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, lactosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, AC-DI-SOL®, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 80% en peso de un o unos diluyentes/un o unos aglutinantes, alrededor de 3% en peso de un o unos desintegrantes, y alrededor de 1% en peso de un o unos lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en

peso del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de lactosa, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 30% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, carboximetilcelulosa, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, almidón de maíz, AC-DI-SOL®, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, de alrededor de 85% a alrededor de 90% en peso de un o unos diluyentes/un o unos aglutinantes, de alrededor de 1% a alrededor de 10% en peso de un o unos desintegrantes, y de alrededor de P/o a alrededor de 6% en peso de lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 45% en peso de lactosa, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de almidón de maíz, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones

farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 88% en peso de lactosa, alrededor de 25% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 4% en peso de almidón de maíz, alrededor de 4% en peso de carboximetilcelulosa, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1.5% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 45% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de almidón de maíz, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 88% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 25% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 4% en peso de almidón de maíz, alrededor de 4% en peso de croscarmelosa sódica, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1.5% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden

alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 45% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 30% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 3% en peso de almidón de maíz, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 88% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 25% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 4% en peso de almidón de maíz, alrededor de 4% en peso de AC-DI-SOL®, alrededor de 0.4% en peso de ácido esteárico y alrededor de 1.5% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, carboximetilcelulosa, ácido esteárico, y estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 5% en peso del Compuesto A, alrededor de 90% en peso de un o unos diluyentes/un o unos aglutinantes, de alrededor de 3% a alrededor de 6% en peso de un o unos desintegrantes, y de alrededor de 1.5% a alrededor de 5% en peso de lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 5% en peso del Compuesto A, alrededor de 60% en peso de lactosa, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de almidón de maíz, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, alrededor de 0.5% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 5% en peso del Compuesto A, alrededor de 60% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de almidón de maíz, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, alrededor de 0.5% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 5% en peso del Compuesto A, alrededor de 60% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 30% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 3% en peso de almidón de maíz, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, alrededor de 0.5% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas

proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, lactosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, ácido esteárico, y estearato de magnesio.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido esteárico, y estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el Compuesto A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, AC-DI-SOL®, ácido esteárico, y estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 12% en peso del Compuesto A, de alrededor de 80% a alrededor de 85% en peso de un o unos diluyentes/un o unos aglutinantes, alrededor de 3% en peso de un o unos desintegrantes, y alrededor de 1.5% en peso de un o unos lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 12% en peso del Compuesto A, alrededor de 52.5% en peso de lactosa, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, alrededor de 0.5% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 12% en peso del Compuesto A, alrededor de 52.5% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, alrededor de 0.5% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 12% en peso del Compuesto A, alrededor de 52.5% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 30% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, alrededor de 0.5% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 12% en peso del Compuesto A, alrededor de 80% en peso de un o unos diluyentes/un o unos aglutinantes, alrededor de 3% en peso de un o unos desintegrantes, y alrededor de 4% en peso de un o unos lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 12% en peso del Compuesto A, alrededor de 63% en peso de lactosa, alrededor de 18% en peso de celulosa microcristalina,

alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, alrededor de 3% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 12% en peso del Compuesto A, alrededor de 63% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 18% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, alrededor de 3% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 12% en peso del Compuesto A, alrededor de 63% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 18% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, alrededor de 3% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 80% en peso de un diluyente/aglutinante, alrededor de 3% en peso de un desintegrante, y alrededor de 1.5% en peso de lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en

peso del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de lactosa, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, alrededor de 0.5% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, alrededor de 0.5% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 15% en peso del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 30% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, alrededor de 0.5% en peso de ácido esteárico, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 80% en peso de un o unos diluyentes/un o unos aglutinantes, alrededor de 3% en peso de un o unos desintegrantes, y alrededor de 1% en

peso de un o unos lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de lactosa, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 30% en peso de AVICEL PH 101®, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, de alrededor de 55% a alrededor de 80% en peso de un o unos diluyentes/un o unos

aglutinantes, de alrededor de 20% a alrededor de 30% en peso de un o unos desintegrantes, y alrededor de 1% en peso de un o unos lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 55% en peso de lactosa, alrededor de 25% en peso de almidón, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 55% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 25% en peso de almidón pregelatinizado, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 55% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 25% en peso de STARCH 1500®, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 80% en peso

de un o unos diluyentes/un o unos aglutinantes, alrededor de 3% en peso de un o unos desintegrantes, y alrededor de 1% en peso de un o unos lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de lactosa, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 50% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 30% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en

peso de la Forma A del Compuesto A, de alrededor de 85% a alrededor de 90% en peso de un o unos diluyentes/un o unos aglutinantes, de alrededor de 3% a alrededor de 9% en peso de un o unos desintegrantes, y de alrededor de 1% a alrededor de 6% en peso de lubricantes.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 45% en peso de lactosa, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3% en peso de almidón de maíz, alrededor de 3% en peso de carboximetilcelulosa, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 88% en peso de lactosa, alrededor de 25% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 4% en peso de almidón de maíz, alrededor de 4% en peso de carboximetilcelulosa, y alrededor de 1.5% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 45% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 30% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 3%

en peso de almidón de maíz, alrededor de 3% en peso de croscarmelosa sódica, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 88% en peso de lactosa monohidratada, alrededor de 25% en peso de celulosa microcristalina, alrededor de 4% en peso de almidón de maíz, alrededor de 4% en peso de croscarmelosa sódica, y alrededor de 1.5% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 45% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 30% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 3% en peso de almidón de maíz, alrededor de 3% en peso de AC-DI-SOL®, y alrededor de 1% en peso de estearato de magnesio.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 17% en peso de la Forma A del Compuesto A, alrededor de 88% en peso de FAST FLO 316®, alrededor de 25% en peso de AVICEL PH 102®, alrededor de 4% en peso de almidón de maíz, alrededor de 4% en peso de AC-DI-SOL®, y alrededor de 1.5% en peso de estearato de magnesio.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden Compuesto A y ácido esteárico. En ciertas modalidades, ácido esteárico se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 0.1-5%, 0.1 a 1%, o 0.4% en peso. Sin estar limitado por la teoría, se encontró que la adición de ácido esteárico mejora la lubricación (pegado reducido) sin impactar la desintegración y capacidad de compactación.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden Compuesto A y lactosa monohidratada. En ciertas modalidades, lactosa monohidratada se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 40-60%, 45-55%, o 49.2% en peso. Sin estar limitado por la teoría, se encontró que la lactosa monohidratada proporciona una mejor capacidad de flujo que la lactosa anhidra.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden Compuesto A y AVICEL PH 102®. En ciertas modalidades, AVICEL PH 102® se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 20-40%, 25-35%, o 31% en peso. Sin estar limitado por la teoría, se encontró que AVICEL PH 102® proporciona mejor capacidad de flujo que AVICEL PH 101®.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden

Compuesto A, ácido esteárico, lactosa monohidratada y AVICEL PH 102®. En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden Compuesto A, ácido esteárico (en una cantidad de alrededor de 0.1-5%, 0.1 a 1%, o 0.4% en peso), lactosa monohidratada (en una cantidad de alrededor de 40-60%, 45-55%, o 49.2% en peso) y AVICEL PH 102® (en una cantidad de alrededor de 20-40%, 25-35%, o 31% en peso).

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un revestimiento opaco. Sin estar limitado por la teoría, se encontró que un revestimiento más opaco protege el producto de fármaco de la degradación. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula como una tableta. En algunas modalidades, la tableta se reviste de película. En algunas modalidades, la tableta se reviste de película para una ganancia de peso de 1-8%. En otros, el revestimiento de película es alrededor de 4% en peso de la tableta.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas como se establece en las Tablas 3-11, 14-16, 23-25, 28 y 29, en donde las cantidades de los componentes mencionados pueden variarse independientemente por 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% o 25%.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la

presente formulaciones líquidas que comprenden el Compuesto A, un alcohol y polietilenglicol. En ciertas modalidades, el alcohol y polietilenglicol se encuentran presentes en una relación de alrededor de 80:20 a alrededor de 20:80. En ciertas modalidades, el alcohol y polietilenglicol se encuentran presentes en una relación de alrededor de 50:50. En ciertas modalidades, el alcohol es etanol. En ciertas modalidades, el polietilenglicol es PEG 400. En una modalidad, se proporcionan en la presente cápsulas cargadas con una formulación líquida que comprende el Compuesto A, un alcohol y polietilenglicol. En una modalidad, el Compuesto A es un isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. En algunas modalidades, el isotopólogo se encuentra enriquecido en ^{14}C.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, como se utiliza en la presente, se refiere a una unidad físicamente discreta para su administración a un humano y un sujeto animal, y se empaca individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un unos ingredientes activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o

excipientes farmacéuticamente aceptables requeridos. Ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una tableta o cápsula empacada individualmente. Una forma de dosificación unitaria puede administrarse en fracciones o múltiples de la misma. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas empacadas en un recipiente simple para administrarse en una forma de dosificación unitaria segregada. En ciertas modalidades, las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg del Compuesto A. En otras modalidades, las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 5 mg a alrededor de 50 mg del Compuesto A. En otras modalidades, las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 1 mg, alrededor de 5 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg o alrededor de 100 mg del Compuesto A. En otras modalidades, las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente comprenden alrededor de 5 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 45 mg, y alrededor de 50 mg del Compuesto A.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para preparar una composición proporcionada en la presente, que comprende: (i) hacer pasar la cantidad

deseada de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida (tal como la Forma A, la Forma B, la Forma C, o la Forma D) del mismo farmacéuticamente aceptable y la cantidad deseada de excipientes (tales como lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina); (ii) mezclar o combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y los excipientes; (iii) hacer pasar la mezcla de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y excipientes a través de un tamiz (tal como una malla 18 o un tamiz de 1000 μm); (iv) mezclar o combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de del mismo farmacéuticamente aceptable y los excipientes después de pasar a través del tamiz; (v) hacer pasar la cantidad deseada de agentes lubricantes (tal como ácido esteárico y estearato de magnesio); (vi) hacer pasar los

agentes lubricantes a través de un tamiz (tal como una malla 30 o un tamiz de 600 μm); (vii) mezclar o combinar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes; (viii) comprimir la mezcla de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes (tales como en forma de una tableta); y (ix) recubrir la mezcla comprimida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes con un agente de revestimiento (tal como Opadry rosa, amarillo o beige).

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para preparar una composición proporcionada en la presente, que comprenden: (i) hacer pasar la cantidad deseada de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidro-pirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o

forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y la cantidad deseada de excipientes (tales como lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina); (ii) hacer pasar los excipientes a través de un tamiz (tal como una malla 18 o tamiz de 1000 μm); (iii) mezclar o combinar (tal como a 26 revoluciones por minuto durante 20 minutos) 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida (tal como la Forma A, la Forma B, la Forma C, o la Forma D) farmacéuticamente aceptable del mismo y los excipientes; (iv) hacer pasar la mezcla de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y excipientes a través de un tamiz (tal como una malla 18 o tamiz de 1000 μm); (v) mezclar o combinar (tal como a 26 revoluciones por minuto durante 10 minutos) 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable y los excipientes; (vi) hacer pasar la cantidad deseada de agentes lubricantes (tal como ácido esteárico y estearato de magnesio); (vii) hacer pasar los agentes lubricantes a

través de un tamiz (tal como una malla 30 o tamiz de 600 μm); (viii) mezclar o combinar (tal como a 26 revoluciones por minuto durante 3 minutos) 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes; (ix) comprimir la mezcla de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes (tal como en forma de una tableta); y (x) recubrir la mezcla comprimida de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida del mismo farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes con un agente de revestimiento (tal como Opadry rosa, amarillo o beige).

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma A del Compuesto A, incluyendo la Forma A sustancialmente pura.

En ciertas modalidades, las composiciones

farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma B del Compuesto A, incluyendo la Forma B sustancialmente pura.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma C del Compuesto A, incluyendo la Forma C sustancialmente pura.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma D del Compuesto A, incluyendo la Forma D sustancialmente pura.

Además, se proporcionan en la presente kits que comprenden una composición farmacéutica del Compuesto A proporcionado en la presente. En modalidades particulares, se proporcionan en la presente kits que comprenden una forma de dosificación unitaria del Compuesto A proporcionado en la presente. En ciertas modalidades de los kits proporcionados en la presente, se proporciona en el Compuesto A como la Forma A. En ciertas modalidades de los kits proporcionados en la presente, se proporciona en el Compuesto A como la Forma B. En ciertas modalidades de los kits proporcionados en la presente, se proporciona en el Compuesto A como la Forma C. En ciertas modalidades de los kits proporcionados en la presente, se proporciona en el Compuesto A como la Forma D. En ciertas modalidades de los kits proporcionados

en la presente, se proporciona en el Compuesto A como un co-cristal de pinacol. En algunas modalidades, de los kits proporcionados en la presente se proporciona en el Compuesto A como un isotopólogo de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona. En algunas modalidades, el isotopólogo se enriquece en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

5.5 MÉTODOS DE USO

Las formas sólidas del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente tienen utilidad como sustancias farmacéuticos para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto, por ejemplo, una enfermedad proliferativa. Además, las formas sólidas del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son activas contra cinasas (por ejemplo, proteína cinasa), incluyendo aquellas involucradas en cáncer, padecimientos inflamatorios, padecimientos inmunológicos, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, desórdenes

neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y/o padecimientos cardiovasculares. Sin que sea limitado por la teoría, se exigen las formas sólidas del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son efectivas para tratar y prevenir enfermedades y padecimientos debido a su habilidad para modular (por ejemplo, inhibir) cinasas que están involucradas en la etiología de las enfermedades y padecimientos. Por consiguiente, se proporciona en la presente usos de las formas sólidas del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, incluyendo el tratamiento o prevención de aquellas enfermedades expuestas aquí. En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de una forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, en donde la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, forma B, forma C, o forma D), isotopólogo del Compuesto A,

metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o la composición farmacéutica proporcionada aquí es parte de un equipo proporcionado en la presente.

En una modalidad, se proporciona en la presente un método para tratar y prevenir una enfermedad o padecimiento en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto.

Los padecimientos inmunológicos representativos que las formas sólidas del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son útiles para tratar o prevenir los que incluye, pero no limitado a, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad de intestino inflamatorio, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, enfermedad de Graves, encefalomielitis, diabetes de tipo II, dermatomiositis, y rechazo de trasplante (por ejemplo, en el tratamiento de recibidores de transplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado,

hígado, riñón, pancreáticos, de la piel, o cornéales, o enfermedad de injerto contra huésped, tal como después del trasplante de médula ósea).

Los padecimientos inflamatorios representativos de las formas sólidas del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no limitadas a, soriasis, asma y rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis cística, enfermedad de intestino inflamatorio, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa y obesidad.

Las enfermedades cardiovasculares representativas que las formas sólidos del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son útiles para tratar o prevenir, incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, Síndrome de Wolf-Parkinson-White, ataque apoplético, infarto al miocardio o daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

Las enfermedades neurodegenerativas representativas que las formas sólidas del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencias causadas por mutaciones tau, ataxia espinocerebelar tipo 3, enfermedad de neurona motora causada por mutaciones SODI, lipofucinosas ceroides neuronales/enfermedad de Batten (relación neurodegenerativa pediátrica) y encefalitis asociada con HIV.

Las enfermedades relacionadas con la edad representativas que las formas sólidas del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cáncer, obesidad, diabetes mellitus tipo II, enfermedad autoinmune, enfermedades cardiovasculares y degeneración neuronal.

En ciertas modalidades, la enfermedad o padecimiento es una enfermedad o trastorno fibrótico. De esta manera, en una modalidad, se proporciona en la presente

un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno fibrótico en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para tratar o prevenir escleroderma, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis quística, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis o esteatohepatitis en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto.

Los cánceres representativos que las formas sólidas del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cánceres de la cabeza, cuello, ojo, boca,

garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cerviz, mama, ovario, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas y cerebro o sistema nervioso central. Las formas sólidas del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente también son útiles para tratar o prevenir tumores sólidos y tumores portados en la sangre.

En algunas modalidades, los cánceres dentro del alcance de los métodos proporcionados en la presente incluyen aquellos asociados con las rutas que involucran mTOR, PI3K, o Akt cinasas y mutantes o isoformas de las mismas. En algunas modalidad, los cánceres dentro del alcance de los métodos proporcionados en la presente incluyen aquellos asociados con las rutas de las siguientes cinasas: PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ, KDR, GSK3α, GSK3β, ATM, ATX, ATR, cFMS y/o DNA-PK cinasas y mutantes o isoformas de las mismas. En algunas modalidades, los cánceres asociados con las rutas mTOR/PI3K/Akt incluyen tumores sólidos y portados por la sangre, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de célula de manto, linfoma de célula B grande difundida, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia

linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrial, ovárico, gástrico, cervical, y de próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendocrinos; tumores de cabeza y cuello; y sarcomas.

En una modalidad, se proporciona en la presente un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con la activación de la señalización de mTOR, que comprende la administración de una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad del mismo. Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la activación de la señalización mTOR incluyen, pero no se limitan a, síndromes de tumor que resultan directa o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (fosfatasa y homologo tensina suprimido en el cromosoma 10), TSC1 (Esclerosis tuberosa 1), TSC2 (Esclerosis tuberosa 2), NF1 (Neurofibromina 1), AMPK (proteína cinasa dependiente de AMP, STK11, serina/treonina cinasa 11), LKB1, VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau) y PKD1 (policistina 1). Sin ser limitado por la teoría, se cree que los defectos genéticos asociados con estas proteínas das por resultado la hiperactivación de la ruta de

mTOR/PI3K/Akt. En ciertas modalidades, las enfermedades que son tratables o prevenibles a través de la inhibición de la ruta de mTOR/PI3K/Akt incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome similar a Cowden, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, enfermedad de Lhermitte-Duclos, carcinoma endometrial, complejo de esclerosis tuberosa, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis 1, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma de célula renal, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus, y enfermedad de riñón policístico.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con la señalización de mTOR, PI3K, Akt, y/o DNA-PK, que comprende la administración de una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un sujeto en necesidad del mismo. Ejemplos de enfermedades que son tratables o prevenibles al inhibir la señalización mTOR, PI3K, Akt y/o DNA-PK, incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis cística;

enfermedad intestino inflamatorio; síndrome de intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; aterosclerosis; restenosis después de la angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto al miocardio; ataque apoplético; daños isquémicos del corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplante de órgano agudo o crónico; preservación del órgano para trasplante; falla del órgano o pérdida de un miembro (por ejemplo, que incluye, pero no limitado a, aquel que resulta de la lesión por reperfusión de isquemia, trauma, lesión corporal grave, accidente de carro, lesión por choque o falla del trasplante); enfermedad de injerto contra huésped; choque de endotoxina; falla de órgano múltiple; soriasis; quemaduras de la exposición al fuego, sustancias químicas o radiación; eccema; dermatitis; injerto de la piel; isquemia; padecimientos isquémicos asociados con la cirugía o lesión traumática (por ejemplo, accidente de vehículo, herida de bala o aplastamiento de un miembro); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a la infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas (incluyendo retinitis pigmentosa), tumores sólidos, y cánceres de una variedad de tejidos tal como

colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquio, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cerviz, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o uterino.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para inhibir una cinasa en una célula que expresa la cinasa, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En una modalidad, la cinasa es TOR cinasa. En ciertas modalidades, la célula está en un sujeto. En ciertas modalidades, la célula es de un sujeto.

En todavía otra modalidad, se proporciona en la presente un método para tratar o prevenir un padecimiento tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta de cinasa, en una modalidad, la ruta de mTOR/PI3K/Akt y/o DNA-PK, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, forma B, forma C, o forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente. Los

padecimientos tratables o prevenibles mediante la inhibición de la ruta de mTOR/PI3K/Akt incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos y portados en la sangre, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de célula de manto, linfoma de célula B grande difundida, linfoma mieloide aguda, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrial, ovárico, gástrico, cervical, y de próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendocrinos; tumores de cabeza y cuello; sarcomas; síndromes de tumor que resultan directa o indirectamente de defectos genéticos en el PTEN (fosfatasa y homólogo de tensina suprimido en el cromosoma 10), TSC1 (Esclerosis tuberosa 1), TSC2 (Esclerosis tuberosa 2), NF1 (Neurofibromina 1), AMPK (proteína cinasa dependiente de AMP, STK11, serina/treonina cinasa 11), y LKB1, VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau) y PKD1 (policistina-1); enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome similar a Cowden, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, enfermedad de Lhermitte-Duclos, carcinoma endometrial, complejo de esclerosis tuberosa, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis 1, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma de célula renal, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus, y enfermedad de riñón policístico; artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota;

asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis cística; enfermedad de intestino inflamatorio; síndrome de intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; aterosclerosis; restenosis después de la angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto al miocardio; ataque apoplético; daños isquémicos del corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplante de órgano agudo o crónico; preservación del órgano para trasplante; falla de órgano o pérdida de miembro (por ejemplo, incluyendo, pero no limitado a, aquel que resulta de la lesión de reperfusión por isquemia, trauma, lesión corporal grave, accidente de carro, lesión por aplastamiento o falla del trasplante); enfermedad de injerto contra huésped; choque de endotoxina; fallo de órgano múltiple; psoriasis; quemaduras por exposición al fuego, sustancias químicas o radiación; eccema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; padecimientos isquémicos asociados con la cirugía o lesión traumática (por ejemplo, accidente vehicular, herida o disparo o aplastamiento de miembro); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a la infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades

angiogénicas y proliferativas, que incluyen retinitis pigmentosa, tumores sólidos, y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquio, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cerviz, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o uterino.

Se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir un tumor sólido, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple. En una modalidad, el tumor sólido, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, es resistente a la rapamicina.

En una modalidad, el linfoma no de Hodgkin es linfoma de células B grande difusa (DLBCL), linfoma folicular (FL), leucemia mieloide aguda (AML), linfoma de célula de manto (MCL), o linfoma de célula grande anaplásico ALK^+. En una modalidad, el linfoma no de Hodgkin es linfoma no de Hodgkin sólido avanzado.

En una modalidad, el tumor sólido es un tumor neuroendocrino. En ciertas modalidades, el tumor

neuroendocrino es un tumor neuroendocrino de origen intestinal. En ciertas modalidades, el tumor neuroendocrino es de origen no pancreático. En ciertas modalidades, el tumor neuroendocrino es no pancreático de origen intestinal. En ciertas modalidades, el tumor neuroendocrino es de origen primario desconocido. En ciertas modalidades, el tumor neuroendocrino es un tumor que produce endocrina sintomática o un tumor no funcional. En ciertas modalidades, el tumor neuroendocrino es localmente no seleccionable, moderado metastático, bien diferenciado, bajo (grado 1) o intermedio (grado 2).

En una modalidad, el tumor sólido es cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC).

En otras modalidades, el tumor sólido es glioblastoma multiforme (GBM).

En otra modalidad, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular (HCC).

En otra modalidad, el tumor sólido es cáncer de mama. En una modalidad, el cáncer de mama es positivo de receptor de estrógeno (ER+, ER+/Her2- o ER+/Her2+). En una modalidad, el cáncer de mama es negativo de receptor de estrógeno (ER-/Her2+). En una modalidad, el cáncer de mama es triple negativo (TN) (cáncer de mama que no expresa los genes y/o proteína correspondiente al receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), y que no sobreexpresa

la proteína Her2/neu).

En otra modalidad, el tumor sólido es cáncer colorrectal.

En otra modalidad, el tumor sólido es cáncer salival.

En otra modalidad, el tumor sólido es cáncer pancreático.

En otra modalidad, el tumor sólido es cáncer de adenocístico.

En otra modalidad, el tumor sólido es cáncer adrenal.

En otra modalidad, el tumor sólido es cáncer esofágico.

En otra modalidad, el tumor sólido es cáncer renal.

En otra modalidad, el tumor sólido es leiomiosarcoma.

En otra modalidad, el tumor sólido es paraganglioma.

En una modalidad, el tumor sólido es un tumor sólido avanzado.

En una modalidad, el tumor sólido avanzado es un tumor neuroendocrino. En ciertas modalidades, el tumor neuroendocrino es un tumor neuroendocrino de origen intestinal. En ciertas modalidades, el tumor neuroendocrino es de origen no pancreático. En ciertas modalidades, el

tumor neuroendocrino es no pancreático de origen intestinal. En ciertas modalidades, el tumor neuroendocrino es de origen primario desconocido. En ciertas modalidades, el tumor neuroendocrino es un tumor que produce endocrina sintomática o un tumor no funcional. En ciertas modalidades, el tumor neuroendocrino es localmente no seleccionable, modernamente metastático, bien diferenciado, bajo (grado 1) o intermedio (grado 2).

En una modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC).

En otras modalidades, el tumor sólido avanzado es glioblastoma multiforme (GBM).

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es carcinoma hepatocelular (HCC).

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer de mama. En una modalidad, el tumor sólido avanzado es positivo del receptor de estrógeno (ER+, ER+/Her2- o ER+/Her2+) de cáncer de mama. En una modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer de mama ER+/Her2-. En una modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer de mama ER+/Her2+. En una modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer de mama ER-/Her2+. En una modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer de mama triple negativo (TN).

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer colorrectal.

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer salival.

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer pancreático.

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer adenocístico.

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer adrenal.

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer esofágico.

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es cáncer renal.

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es leiomiosarcoma.

En otra modalidad, el tumor sólido avanzado es paraganglioma.

En una modalidad, el linfoma no de Hodgkin es linfoma de célula B grande difusa (DLBCL).

En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para lograr Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) (véase Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., y colaboradores, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (versión 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247) de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad

estable en un paciente que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D) o una composición farmacéutica que comprende la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D) proporcionada en la presente, a una sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para prevenir o retardar un Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) de enfermedad progresiva en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D) o una composición farmacéutica que comprende la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D) proporciona en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado. En una modalidad, la prevención o retraso de la enfermedad progresiva se caracteriza o se logra por un cambio en el tamaño total de las lesiones objetivo, de por ejemplo, entre -30% y +20% comparado al pre-tratamiento. En otra modalidad, el cambio en el tamaño de las lesiones objetivo es una reducción en el tamaño total de más de 30%, por ejemplo, más de 50% de reducción en el tamaño de lesión objetivo comparado con el pre-tratamiento. En otro, la prevención se

caracteriza o se logra mediante una reducción en el tamaño o un retardo en la progresión de lesiones no objetivo comparadas con el pre-tratamiento. En una modalidad, la prevención se logra o se caracteriza por una reducción en el número de lesiones objetivo comparado con el pre-tratamiento. En otra, la prevención se logra o se caracteriza mediante una reducción en el número o calidad de lesiones no objetivo comparadas con el pre-tratamiento. En una modalidad, la prevención se logra o se caracteriza por la ausencia o la desaparición de lesiones objetivo comparado con el pre-tratamiento. En otra, la prevención se logra o se caracteriza por la ausencia o la desaparición de lesiones no objetivo comparado con el pre-tratamiento. En otra modalidad, la prevención se logra o se caracteriza mediante la prevención de nuevas lesiones comparado con el pre-tratamiento. En todavía otra modalidad, la prevención se logra o se caracteriza mediante la prevención de signos o síntomas clínicos de progresión de enfermedad comparada con el pre-tratamiento, tal como la caquexia relacionada con el cáncer o el dolor incrementado.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para disminuir el tamaño de lesiones objetivo en un sujeto comparado con el pre-tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma

C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para disminuir el tamaño de una lesión no objetivo en un sujeto comparado con el pre-tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En ciertas modalidades, se proporcionan métodos para lograr una reducción en el número de lesiones objetivo en un sujeto comparado con el pre-tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para lograr una reducción en el número de lesiones no de objetivo en un sujeto comparado con el pre-tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para lograr una ausencia de todas las lesiones objetivo en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para lograr una ausencia de todas las lesiones no de objetivo en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C, o Formulario D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito

del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

Un método para tratar un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, el método que comprende administrar de una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, en donde el tratamiento da por resultado una respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable, como es determinado por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1).

Un método para tratar un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, el método que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, en donde el tratamiento da por resultado una reducción en el

tamaño de la lesión objetivo, una reducción en el tamaño de lesión no de objetivo y/o la ausencia de nuevas lesiones objetivo y/o no de objetivo, comparado con el pre-tratamiento.

Un método para tratar un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, el método que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, en donde el tratamiento da por resultado la prevención o retardo de la progresión clínica, tal como la caquexia relacionada con el cáncer o el dolor incrementado.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para mejorar los Criterios de Trabajo Internacional (IWC) para NHL (véase Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME y colaboradores, Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586) de un sujeto que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, forma B, forma C, o forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un

sujeto que tiene linfoma no de Hodgkin. En otra modalidad, proporcionada en la presente métodos para incrementar las tasas de Supervivencia Libres de Progresión, como es determinado mediante los estimados de Kaplan-Meier. En una modalidad, el tratamiento da por resultado una remisión completa, remisión parcial o enfermedad estable, como es determinado por los Criterios de Trabajo Internacional (IWC) para NHL. En otra modalidad, tratamiento da por resultado un incremento en la supervivencia total, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de evento, tiempo a la progresión, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia libre de linfoma.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para inducir una respuesta terapéutica caracterizada con los Criterios de Respuesta Uniforme Internacional para Mieloma Múltiple (IURC) (véase Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS y colaboradores, International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10:1-7) de un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, forma B, forma C, o forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene mieloma múltiple. En una modalidad, el tratamiento da por resultado

una respuesta completa astringente, respuesta completa o muy buena respuesta parcial, como es determinado mediante los Criterios de Respuesta Uniforme Internacional para Mieloma Múltiple (IURC). En otra modalidad, los resultados del tratamiento es un incremento en la supervivencia total, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de evento, tiempo para la progresión, o supervivencia libre de enfermedad.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para inducir una respuesta terapéutica estimada con la Estimación de Respuesta para el Grupo de Trabajo de Neuro-Oncología (RANO) para GBM (véase Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA. y colaboradores, Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J. Clin. Oncol. 2010; 28:1963-1972) de un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene glioblastoma multiforme.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para mejorar el Estado de Desempeño del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG) de un sujeto, que

comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor, tal como un tumor sólido avanzado.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para inducir una respuesta terapéutica estimada mediante el Efecto de la Tomografía de Emisión Positrónica (PET) de un sujeto que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente, a un sujeto que tiene un tumor, tal como un tumor sólido avanzado. En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para tratar un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, los métodos que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de TOR cinasa a un paciente que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, en donde el tratamiento da por resultado una reducción en la actividad metabólica del tumor, por ejemplo, como es medido mediante la formación de imagen de PET.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para inducir una respuesta terapéutica estimada por una reducción en los síntomas relacionados con el síndrome carcinoide, tal como diarrea y/o acaloramiento, y/o una reducción en los marcadores de hormona endocrina, tales como cromogranina, gastrina, serotonina y/o glucagón.

En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un sujeto que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de célula no pequeña, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salival, cáncer pancreático, cáncer adenocístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En algunas de tales modalidades, la inhibición de la fosforilación se estima en una muestra biológica del sujeto, tal como en la sangre circulante y/o células de tumor, biopsias de la piel y/o biopsias o aspirados de tumor. En tales modalidades, la cantidad de inhibición de

fosforilación se estima mediante la comparación de la cantidad de fosfo-S6RP, 4E-BP1 y/o AKT antes y después de la administración de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la inhibición de fosforilación de S6RP, 4E-BP1 o AKT en un sujeto que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de célula no pequeña, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salival, cáncer pancreático, cáncer adenocístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto, medir la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en el sujeto, y comparar la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados con aquella del sujeto antes de la administración de una cantidad efectiva de la forma

sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En algunas modalidades, la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT se estima en células B, células T y/o monocitos.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en una muestra biológica de un sujeto que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de célula no pequeña, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salival, cáncer pancreático, cáncer adenocístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, forma B, forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto y comparar la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en una muestra biológica de un sujeto obtenida antes de y después de la administración de la forma sólida del

Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o la composición farmacéutica proporcionada en la presente, en donde S6RP, 4E-BP1 y/o AKT menos fosforilados en la muestra biológica obtenida después de la administración de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente con relación a la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados en la muestra biológica obtenida antes de la administración de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o se proporciona en la presente una composición farmacéutica indica inhibición. En algunas modalidades, la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT se estima en las células B, células T y/o monocitos.

En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la actividad de proteína de cinasa dependiente de DNA (DNA-PK) en un sujeto que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de célula no pequeña, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal,

cáncer salival, cáncer pancreático, cáncer adenocístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En algunas modalidades, la inhibición de DNA-PK se estima en la piel del sujeto que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de célula no pequeña, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salival, cáncer pancreático, cáncer adenocístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple. En un ejemplo en una muestra de piel irradiada con luz UV del sujeto. En otra modalidad, la inhibición de DNA-PK se estima en una biopsia o aspirado de tumor de un sujeto que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de célula no pequeña, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salival, cáncer pancreático, cáncer adenocístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma o

paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple. En una modalidad, la inhibición se estima al medir la cantidad DNA-PK S2056 fosforilado (también conocido como pDNA-PK S2056) antes y después de la administración de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para medir la inhibición de la fosforilación de DNA-PK S2056 en una muestra de piel en un sujeto que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de célula no pequeña, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salival, cáncer pancreático, cáncer adenocístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma a, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto, medir la cantidad de DNA-PK S2056 fosforilado presente en la muestra de piel y comparar la cantidad de DNA-PK S2056 fosforilado con aquella

en una muestra de piel del sujeto antes de la administración de una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En una modalidad, la muestra de piel se irradia con luz UV.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la actividad de proteína cinasa dependiente de DNA (DNA-PK) en una muestra de piel de un sujeto que tiene un tumor sólido (por ejemplo, tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de célula no pequeña, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salival, cáncer pancreático, cáncer adenocístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprende administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto y comparar la cantidad de ADN-PK fosforilado en una muestra biológica de un sujeto obtenida antes y después de la administración de la forma sólida del Compuesto A (por

ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o la composición farmacéutica proporcionada en la presente, en donde menos de DNA-PK fosforilado en la muestra biológica obtenida después de la administración de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o la composición farmacéutica proporcionada en la presente con relación a la cantidad de DNA-PK fosforilado en la muestra biológica obtenida antes de la administración de la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) o la composición farmacéutica proporcionada en la presente indica inhibición.

La forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se puede combinar con la terapia de radiación o cirugía. En ciertas modalidades, la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y composiciones

farmacéuticas proporcionadas en la presente se administran al sujeto quien está sometiéndose a la terapia de radiación, que se ha sometido previamente a la terapia de radiación o será sometido a la terapia de radiación. En ciertas modalidades, la forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (por ejemplo, O-desmetilo Compuesto A) y composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se administran a un sujeto quien se ha sometido a la cirugía para remoción de tumor (por ejemplo, cirugía para remover un tumor GBM).

Además se proporcionan en la presente métodos para tratar sujetos quienes se han tratado previamente para un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer no pulmón de célula no pequeña, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salival, cáncer pancreático, cáncer adenocístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, pero no son responsivos a las terapias estándares, así como aquellos quienes no se tratado previamente. Además se proporcionan en la presente métodos para tratar sujetos quienes se han sometido a cirugía en un intento para tratar la condición en problema, así como aquellos quienes no se han sometido. Debido a que los

sujetos con un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer no pulmón de célula no pequeña, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salival, cáncer pancreático, cáncer adenocístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y efectos clínicos variantes, el tratamiento dado a un sujeto pueden variar, dependiendo de su prognosis.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente que comprende el Compuesto A se puede utilizar para el tratamiento o prevención de una enfermedad descrita en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2010/0216781 (véase, por ejemplo, los párrafos [0415]-[0437]), la descripción de la cual se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Además se proporcionan en la presente métodos para lograr ciertos parámetros farmacocinéticos (PK) con respecto al Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para lograr un parámetro de PK expuesto en los ejemplos proporcionados en la presente con respecto al

Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En ciertas modalidades, los métodos para lograr un parámetro de PK descritos en la presente además comprenden medir la cantidad del Compuesto A en una muestra biológica (por ejemplo, orina, sangre, suero o plasma) de un sujeto después de la administración del Compuesto A.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para lograr un T_{max} de alrededor de 0.5 a alrededor de 2 horas del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En modalidades específicas, se proporcionan en la presente métodos para lograr un T_{max} de alrededor de 1 hora, alrededor de 1.5 horas o alrededor de 2 horas del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar la composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para lograr un $t_{1/2}$ de alrededor de 4 a alrededor de 8 horas del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En modalidades específicas, se proporcionan en la presente métodos para lograr un $t_{1/2}$ de alrededor de 4 horas, alrededor de 4.5 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 5.5 horas,

alrededor de 6 horas, alrededor de 6.5 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 7.5 horas o alrededor de 8 horas del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para lograr una C_{max} de alrededor de 150 a alrededor de 500 ng/mL del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En modalidades específicas, se proporcionan en la presente métodos para lograr una C_{max} de alrededor de 150 ng/mL, alrededor de 175 ng/mL, alrededor de 200 ng/mL, alrededor de 225 ng/mL, alrededor de 250 ng/mL, alrededor de 275 ng/mL, alrededor de 300 ng/mL, alrededor de 325 ng/mL, alrededor de 350 ng/mL, alrededor de 375 ng/mL, alrededor de 400 ng/mL, alrededor de 425 ng/mL, alrededor de 450 ng/mL, alrededor de 475 ng/mL, o alrededor de 500 ng/mL del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para lograr una C_{max} de estado permanente de alrededor de 485 ng/mL del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la

presente métodos para lograr una AUC_{0-24} de alrededor de 900 a alrededor de 2500 ng*hr/mL del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En modalidades específicas, se proporcionan en la presente métodos para lograr un AUC_{0-24} de alrededor de 900ng*hr/mL, alrededor de 950ng*hr/mL, alrededor de 1000ng*hr/mL, alrededor de 1050ng*hr/mL, alrededor de 1100ng*hr/mL, alrededor de 1150ng*hr/mL, alrededor de 1200ng*hr/mL, alrededor de 1250ng*hr/mL, alrededor de 1300ng*hr/mL, alrededor de 1350ng*hr/mL, alrededor de 1400ng*hr/mL, alrededor de 1450ng*hr/mL, alrededor de 1500ng*hr/mL, alrededor de 1550ng*hr/mL, alrededor de 1600ng*hr/mL, alrededor de 1650ng*hr/mL, alrededor de 1700ng*hr/mL, alrededor de 1750ng*hr/mL, alrededor de 1800ng*hr/mL, alrededor de 1850ng*hr/mL, alrededor de 1900ng*hr/mL, alrededor de 1950ng*hr/mL, alrededor de 2000ng*hr/mL, alrededor de 2050ng*hr/mL, alrededor de 2100ng*hr/mL, alrededor de 2150ng*hr/mL, alrededor de 2200ng*hr/mL, alrededor de 2250ng*hr/mL, alrededor de 2300ng*hr/mL, alrededor de 2350ng*hr/mL, alrededor de 2400ng*hr/mL, alrededor de 2450ng*hr/mL o alrededor de 2500ng*hr/mL del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la

presente métodos para lograr una AUC_∞ de alrededor de 900 a alrededor de 1100 ng*hr/ml del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En modalidades específicas, se proporcionan en la presente métodos para lograr un AUC_∞ de alrededor de 900 ng*hr/ml, alrededor de 950 ng*hr/mL, alrededor de 1000 ng*hr/mL, alrededor de 1050 ng*hr/mL o alrededor de 1000 ng*hr/mL del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para lograr un CL/F de alrededor de 19 a alrededor de 22 L/hr del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En modalidades específicas, se proporcionan en la presente métodos para lograr una CL/F de alrededor de 19 L/hr, alrededor de 19.5 L/hr, alrededor de 20 L/hr, alrededor de 20.5 L/hr, alrededor de 21 L/hr, alrededor de 21.5 L/hr o alrededor de 22 L/hr del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para lograr un Vz/F de alrededor de 150 a alrededor de 180 L del Compuesto A en un sujeto, que

comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto. En modalidades específicas, se proporcionan en la presente métodos para lograr un Vz/F de alrededor de 150 L, alrededor de 155 L, alrededor de 160 L, alrededor de 165 L, alrededor de 170 L, alrededor de 175 L o alrededor de 180 L del Compuesto A en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente al sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una C_{max} de alrededor de 100 a alrededor de 200 ng/mL (por ejemplo, 143 ng/mL), una T_{max} de alrededor de 7 a alrededor de 9 horas (por ejemplo, 8 horas), una AUC_{0-24} de alrededor de 2500 a alrededor de 3000 ng*hr/mL (por ejemplo, 2744 ng*hr/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de alrededor de 7750 a alrededor de 8250 ng*hr/mL (por ejemplo, 7948 ng*hr/mL) y una $t_{1/2}$ de alrededor de 30 a alrededor de 40 horas (por ejemplo, 35 horas) en el día 1 de administración de alrededor de 7.5 mg

del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto o en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una C_{max} de alrededor de 300 a alrededor de 400 ng/mL (por ejemplo, 363 ng/mL), una T_{max} de alrededor de 1 a alrededor de 3 horas (por ejemplo, 2 horas), una AUC_{0-24} de alrededor de 6250 a alrededor de 6750 ng*hr/mL (por ejemplo, 6404 ng*hr/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de alrededor de 42500 a alrededor de 47500 ng*hr/mL (por ejemplo, 45602 ng*hr/mL) y una C_{trough} de alrededor de 200 a alrededor de 300 ng/mL (por ejemplo, 267 ng/mL) en el día 15 de una vez de administración al día de alrededor de 7.5 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una C_{max} de alrededor de 250 a alrededor de 350 ng/mL (por ejemplo, 309 ng/mL), una T_{max} de alrededor de 1 a alrededor de 3 horas (por ejemplo, 2 horas), una AUC_{0-24} de alrededor de 3500 a alrededor de 4000 ng*hr/mL (por ejemplo, 3828 ng*hr/mL), una $AUC_{0-\infty}$ de alrededor de 5500 a alrededor de 6000 ng*hr/mL (por ejemplo, 5821 ng*hr/mL) y una $t_{1/2}$ de alrededor de 10 a alrededor de 14 horas (por ejemplo, 12

horas) en el día 1 de administración de alrededor de 15 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto o en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una C_{max} de alrededor de 400 a alrededor de 500 ng/mL (por ejemplo, 458 ng/mL), una T_{max} de alrededor de 2 a alrededor de 4 horas (por ejemplo, 3 horas), un AUC_{0-24} de alrededor de 5500 a alrededor de 6000 ng*hr/mL (por ejemplo, 5677 ng*hr/mL), un $ACU_{0-\infty}$ de alrededor de 9500 a alrededor de 10000 ng*hr/mL (por ejemplo, 9753 ng*hr/mL) y un C_{trough} de alrededor de 100 a alrededor de 200 ng/mL (por ejemplo, 145 ng/mL) en el día 15 de una vez de administración al día de alrededor de 15 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una C_{max} de alrededor de 700 a alrededor de 800 ng/mL (por ejemplo, 776 ng/mL), una T_{max} de alrededor de 6 a alrededor de 8 horas (por ejemplo, 7 horas), un AUC_{0-24} de alrededor de 13000 a alrededor de 13500 ng*hr/mL (por ejemplo, 13288 ng*hr/mL), una $AUC_{0-\infty}$ de alrededor de 25000 a alrededor de 30000 ng*hr/mL (por ejemplo, 27672 ng*hr/mL) y una $t_{1/2}$ de

alrededor de 18 a alrededor de 24 horas (por ejemplo, 21 horas) en el día 1 de administración de alrededor de 30 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto o en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una C_{max} de alrededor de 1600 a alrededor de 2000 ng/mL (por ejemplo, 1768 ng/mL), una T_{max} de alrededor de 1 a alrededor de 3 horas (por ejemplo, 2 horas), una AUC_{0-24} de alrededor de 27500 a alrededor de 32500 ng*hr/mL (por ejemplo, 29423 ng*hr/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de alrededor de 110000 a alrededor de 130000 ng*hr/mL (por ejemplo, 117697 ng*hr/mL) y un C_{trough} de alrededor de 1000 a alrededor de 1200 ng/mL (por ejemplo, 1102 ng/mL) en el día 15 de una vez de administración al día de alrededor de 30 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una C_{max} de alrededor de 1100 a alrededor de 1200 ng/mL (por ejemplo, 1153 ng/mL), una T_{max} de alrededor de 2 a alrededor de 4 horas (por ejemplo, 3 horas), una AUC_{0-24} de alrededor de 15500 a alrededor de 16000 ng*hr/mL (por ejemplo, 15854 ng*hr/mL), una $AUC_{0-\infty}$ de alrededor de 25000 a alrededor de

30000 ng*hr/mL (por ejemplo, 27274 ng*hr/mL) y una $t_{1/2}$ de alrededor de 14 a alrededor de 20 horas (por ejemplo, 17 horas) en el día 1 de administración de alrededor de 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto o en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una C_{max} de alrededor de 2000 a alrededor de 2500 ng/mL (por ejemplo, 2243 ng/mL), una T_{max} de alrededor de 1 a alrededor de 3 horas (por ejemplo, 2 horas), una AUC_{0-24} de alrededor de 30000 a alrededor de 35000 ng*hr/mL (por ejemplo, 32705 ng*hr/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de alrededor de 75000 a alrededor de 80000 ng*hr/mL (por ejemplo, 77722 ng*hr/mL) y un C_{trough} de alrededor de 1100 a alrededor de 1200 ng/mL (por ejemplo, 1181 ng/mL) en el día 15 de una vez de administración al día de alrededor de 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una C_{max} de alrededor de 1400 a alrededor de 1500 ng/mL (por ejemplo, 1438 ng/mL), una T_{max} de alrededor de 4 a alrededor de 6 horas (por ejemplo, 5 horas), una AUC_{0-24} de alrededor de 21000 a alrededor de 22000 ng*hr/mL (por ejemplo, 21454

ng*hr/mL), una $AUC_{0-\infty}$ de alrededor de 35000 a alrededor de 40000 ng*hr/mL (por ejemplo, 37490 ng*hr/mL) y una $t_{1/2}$ de alrededor de 12 a alrededor de 20 horas (por ejemplo, 16 horas) en el día 1 de administración de alrededor de 60 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto o en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una C_{max} de alrededor de 2250 a alrededor de 2750 ng/mL (por ejemplo, 2521 ng/mL), una T_{max} de alrededor de 2 a alrededor de 4 horas (por ejemplo, 3 horas), una AUC_{0-24} de alrededor de 45000 a alrededor de 50000 ng*hr/mL (por ejemplo, 46852 ng*hr/mL), una $AUC_{0-\infty}$ de alrededor de 135000 a alrededor de 145000 ng*hr/mL (por ejemplo, 138418 ng*hr/mL) y un C_{trough} de alrededor de 1400 a alrededor de 1500 ng/mL (por ejemplo, 1467 ng/mL) en el día 15 de una vez de administración al día de alrededor de 60 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde metabolito tiene una T_{max} de alrededor de 2 a alrededor de 4 horas (por ejemplo, 3 horas) en la administración de alrededor de 20 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo o alrededor de 45 mg del Compuesto A o una composición

farmacéutica del mismo al sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene una C_{max} de alrededor de 450 a alrededor de 550 ng/mL (por ejemplo, 503 ng/mL) en la administración de alrededor de 20 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo o una C_{max} de alrededor de 1100 a alrededor de 1200 ng/mL (por ejemplo, 1153 ng/mL) en la administración de alrededor de 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene una AUC_{∞} de alrededor de 10000 a alrededor de 15000 ng/mL (por ejemplo, 11928 ng*hr/mL) en la administración de alrededor de 20 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo o un AUC_{∞} de alrededor de 25000 a alrededor de 30000 ng/mL (por ejemplo, 27274 ng*hr/mL) en la administración de alrededor de 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente

comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene una AUC_{0-24} de alrededor de 7000 a alrededor de 8000 ng/mL (por ejemplo, 7484 ng*hr/mL) en la administración de alrededor de 20 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo o una AUC_{0-24} de alrededor de 12500 a alrededor de 17500 ng/mL (por ejemplo, 15854 ng*hr/mL) en la administración de alrededor de 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de uso y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde metabolito tiene un $t_{1/2}$ de alrededor de 12 a alrededor de 16 horas (por ejemplo, 14.3 horas) en la administración de alrededor de 20 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo o un $t_{1/2}$ de alrededor de 12 a alrededor de 16 horas (por ejemplo, 14.7 horas) en la administración de alrededor de de 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo al sujeto.

En ciertas modalidades, los parámetros farmacocinéticos en relación con el metabolito del Compuesto A producido por la vía de la administración de 7.5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg y 60 mg del Compuesto A se obtienen utilizando el protocolo expuesto en la Sección 5.2.1

(párrafos [00497]-[00520]) de la solicitud provisional de los Estados Unido No. 61/653,436, presentada el 31 de mayo del 2012, que es incorporada por referencia en la presente en su totalidad.

En ciertas modalidades, los parámetros farmacocinéticos en relación con el metabolito del Compuesto A producido por la vía de la administración de 20 mg del Compuesto A se obtuvieron utilizando el protocolo expuesto en la Sección 6.5.1, enseguida.

En ciertas modalidades, los parámetros farmacocinéticos expuestos en la presente son valores medios obtenidos de múltiples sujetos.

En ciertas modalidades, el metabolito del Compuesto A es el metabolito de O-desmetilo.

6. EJEMPLOS

Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA) o ChemDraw Ultra (CambridgeSoft, Cambridge, MA) se utilizó para generar nombres para estructuras químicas.

Las siguientes abreviaciones se utilizaron en las descripciones y ejemplos:

ACN	Acetonitrilo
Amphos	Di-*ter*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina
BHT	Hidroxitolueno butilato
Boc	*ter*-Butoxicarbonilo

dba	Dibencilidenoacetona
DCM	diclorometano
DIBE	Hexahidroftalato de diisobutilo
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DIPE	Éter diisopropílico
DME	Dimetoxietano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DSC	Calorimetría de exploración diferencial
ESI	Ionización de rocío de electrones
EtOAc	Acetato de etilo
DVS	Sorción de vapor dinámica
HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
IPA	Alcohol isopropílico
IPAc	Acetato de isopropilo
MeOAc	Acetato de metilo
MIBK	Metil isobutil cetona
mp	Punto de fusión
MS	Espectrometría de masas
MTBE	Éter metil ter-butílico
NBS	N-bromosuccinimida
NMR	Resonancia magnética nuclear
NMP	N-metil-2-pirrolidinona
PEG	Polietilenglicol

PFL Protección de la luz

REF Refrigerado

RTmp Temperatura ambiente

TEA trietilamina

TFA Ácido trifluoroacético

TGA Análisis termogravimétrico

THF Tetrahidrofurano

TLC Cromatografía de capa fina

TMS Trimetilsililo

XRPD Difracción de polvo por rayos X

Los siguientes ejemplos se presentan a manera de ilustración, no de limitación.

6.1 CLASIFICACIÓN DE LA FORMA SÓLIDA

6.1.1 METODOLOGÍA DE CARACTERIZACIÓN

6.1.1.1 Difracción de Polvo por Rayos X (XRPD)

Todas las muestras sólidos generadas en la clasificación de forma sólida se analizaron mediante XRPD. El análisis XRPD se condujo en un difractómetro de polvo por rayos X Bruker AXS C2 GADDS o Bruker AXS D8 Advance.

Ciertos patrones de difracción de polvo por rayos X se recolectaron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS utilizando la radiación Cu Ka (40 kV, 40 mA), etapa XYZ automatizada, video microscopio de láser para el posicionamiento de automuestra y un detector de área

dimensional 2-HiStar. La óptica de rayos X consiste de un espejo de multicapa Gobel individual acoplado con colimador de orificio de 0.3 mm. Una verificación de desempeño semanalmente se lleva a cabo utilizando un estándar certificado NIST 1976 Corundum (placa plana). La divergencia del haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X sobre la muestra, fue alrededor de 4 mm. Un modo de exploración continuo θ-θ se empleó con una distancia de muestra - detector de 20 cm, que da un intervalo 2θ efectivo de 3.2°-29.7°. Típicamente la muestra sería expuesta al haz de rayos X durante 120 segundos. El software utilizado para la recolección de datos fue GADDS para WNT 4.1.16 y los datos se analizaron y se presentaron utilizando Diffrac *Plus* EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2. Condiciones ambientales: Las muestras corridas bajo condiciones ambientales se prepararon como especímenes de placa plana utilizando el polvo como es recibido sin molienda. Aproximadamente 1-2 mg de la muestra fue ligeramente prensada en una parafina de vidrio para obtener una superficie plana. Condiciones no ambientales: Las muestras corridas bajo condiciones no ambientales se montaron en una oblea de silicio con un compuesto conductor de calor. La muestra luego se calentó a la temperatura apropiada en 20°C/min y se mantuvo isotérmicamente durante 1 minuto antes de que se inicie la recolección de datos.

Ciertos patrones de difracción de polvo por rayos X

se recolectaron en un difractómetro Bruker D8 utilizando una radiación de CuKa (40 kV, 40 mA), goniómetro θ-2 θ, y la divergencia de V4 y divisiones de recepción, un monocromador de Ge y un detector Lynxeye. El instrumento se verificó en desempeño utilizando un estándar de Corundum certificado (NIST 1976). El software utilizado para la recolección de datos fue Diffrac *Plus* XRD Commander v2.5.0 y los datos se analizaron y se presentaron utilizando Diffrac *Plus* EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2. Las muestras se corrieron bajo condiciones ambientales como especímenes de placa plana utilizando el polvo como es recibido. La muestra se empaco levemente en un corte de cavidad en la oblea de silicio de fondo cero (510) pulida. La muestra se giró en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recolección de datos son: Intervalo angular: 2-42° 2θ; Tamaño de la etapa: 0.05° 2θ; Tiempo de recolección: 0.5 s/etapa.

6.1.1.2 Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

Los datos de DSC modulados se recolectaron en un TA Instruments Q2000 equipado con un auto-muestreador de 50 posiciones. La calibración para capacidad térmica se llevó a cabo utilizando zafiro y la calibración para la energía y temperatura se llevó a cabo utilizando indio certificado. Típicamente 3-1.5 mg de cada muestra, en una bandeja de

aluminio perforada, se calentó a 2°C/min de -80°C a 300°C. Una purga de nitrógeno seco en 50 ml/min se mantuvo sobre la muestra. La DSC de temperatura modulada se llevó a cabo utilizando una velocidad de calentamiento implícita de 2°C/min y los parámetros de modulación de temperatura de ± 1.272°C (amplitud) cada 60 segundos (período). El software de control del instrumento fue Advantage for Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3 y los datos se analizaron utilizando el análisis universal v4.4A.

Los datos de DSC no modulados se recolectaron en un TA Instruments Q2000 equipado con un auto-muestreador de 50 posiciones. La calibración para capacidad térmica se llevó a cabo utilizando zafiro y la calibración para energía y temperatura se llevó a cabo utilizando indio certificado. Típicamente 1 a 5 mg de cada muestra, en una bandeja de aluminio, se calentó a 10°C/min de 20°C a 300°C. Una purga de nitrógeno seco en 50 ml/min se mantuvo sobre la muestra. El software de control del instrumento fue Advantage for Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3 y los datos se analizaron utilizando el análisis universal v4.4A.

6.1.1.3 Análisis termogravimétrico (TGA)

Los datos TGA se recolectaron en un Mettler TGA/SDTA 851 equipado con un auto-muestreador de 34 posiciones. El instrumento se calibró en temperatura

utilizando indio certificado. Típicamente 5-15 mg de cada muestra se cargó en un crisol de aluminio pre-pesado y se calentó a 10°C/min desde temperatura ambiente hasta 350°C. Una purga de nitrógeno en 50 ml/min se mantuvo sobre la muestra. El control de instrumento y el software de análisis de datos fue STARe v9.20.

6.1.1.4 Microscopia de Luz Polar

Las muestras se estudiaron en microscopio de luz polarizada Leica LM/DM con una cámara de vídeo digital para la captura de imagen. Una cantidad pequeña de cada muestra se colocó en una platina de vidrio, se montó en aceite de inmersión y cubrió con una platina de vidrio, las partículas individuales que son separadas, tanto como sea posible. La muestra se visualizó con aumento apropiado y luz parcialmente polarizada, acoplado a un filtro de color falso λ.

6.1.1.5 Sorción de Vapor Gravimétrico (GVS)

Las isotermas de sorción se obtuvieron utilizando un analizador de sorción de humedad intrínseca SMS DVS, controlado por el software de control intrínseco DVS V1.0.0.30. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25°C mediante los controles del instrumento. La humedad se controló al mezclar las corrientes de nitrógeno seco y

húmedo, con un gasto de flujo total de 200 mL/min. La humedad relativa se midió mediante una sonda Rotronic calibrada (intervalo dinámico de 1.0 - 100% RH), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación de masa) de la muestra como una función del % RH se inspeccionó constantemente mediante la microbalanza (precisión ± 0.005 mg). Típicamente 5-20 mg de la muestra se colocó en una canastilla de acero inoxidable de malla tarada bajo condiciones ambientales. La muestra se cargó y se descargó en 40% de HR y 25°C (condiciones ambientales típicas). La isoterma estándar se realizó a 25°C en intervalos de 10% de RH sobre un intervalo de 0-90% de RH. El análisis de datos se llevó a cabo en Microsoft Excel utilizando DVS Analisys Suite v6.0.0.7.

6.1.2 EXPERIMENTOS DE CLASIFICACIÓN DE LA FORMA SÓLIDA

Los solventes utilizados en la clasificación del polimorfo fueron ya sea HPLC o grado reactivo, incluyendo tolueno, MTBE (éter metil ter-butílico), DIPE (éter diisopropílico), THF (tetrahidrofurano), DME (dimetoxietano), IPAc (acetato de isopropilo), EtOAc (acetato de etilo), MIBK (metil isobutil cetona), acetona, IPA (alcohol isopropílico), etanol, ACN (acetonitrilo), nitrometano, o IPA:agua (por ejemplo, 95:5).

La forma sólida generada de la clasificación se caracterizó mediante la difracción de polvo por rayos X (XRPD), la calorimetría de exploración diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), microscopía óptica, y sorción de vapor gravimétrica (GVS).

6.1.2.1 Equilibración/Suspensión y Evaporación

El Compuesto Amorfo A (~10 mg por experimento) se trató con el solvente establecido. Las soluciones se dejaron evaporar lentamente a temperatura ambiente y los sólidos residuales se analizaron mediante XRPD. Las suspensiones se sometieron a ciclos de calor/frío (50°C/temperatura ambiente, ciclo de 8 horas) durante 16 horas; el solvente luego se dejó evaporar y los sólidos residuales se analizaron mediante XRPD.

Los resultados de los experimentos de suspensión se resumen en la Tabla 1. Todos los sólidos obtenidos de la filtración de las suspensiones se confirmaron que so la Forma A mediante XRPD.

Tabla 1. Experimentos de Suspensión de la Forma A del Compuesto A a Temperatura Ambiente

Solvente	**Resultado de XRPD**
Tolueno	Forma A
MTBE	Forma A
DIPE	Forma A
THF	Forma A
DME	Forma A

IPAc	Forma A
EtOAc	Forma A
MIBK	Forma A
Acetona	Forma A
IPA	Forma A
Etanol	Forma A
ACN	Forma A
Nitrometano	Forma A
IPA:agua (95:5)	Forma A

6.1.3 CARACTERIZACIÓN DE LA FORMA A DEL COMPUESTO A

6.1.3.1 Caracterización DE XRPD, TGA y DSC

La Forma A tiene un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 1 y un hábito de cristal de placa irregular como se muestra en la FIG. 2. El patrón de XRPD de la Forma A del Compuesto A muestra que la Forma A es cristalina. Algunos picos de XRPD de la Forma A cristalina se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Picos de Difracción de Rayos X para la Forma A del Compuesto A

Ángulo dos-theta (°C)	**Espacio *d* (Å)**	**Intensidad (%)**
8.3	10.648	58.3
8.8	9.984	26.8
12.0	7.342	8.1
13.2	6.708	100.0

13.9	6.357	8.0
14.4	6.125	3.3
14.8	5.961	8.7
16.5	5.352	50.2
17.7	4.996	35.4
18.2	4.872	50.7
19.3	4.586	8.2
19.5	4.560	7.7
19.6	4.526	7.3
21.0	4.230	4.4
21.2	4.185	3.9
21.7	4.094	50.9
22.5	3.942	13.6
24.1	3.684	8.4
24.7	3.603	7.1
25.0	3.560	12.8
25.3	3.512	5.6
26.5	3.363	35.7
26.7	3.332	5.7
28.3	3.147	11.4
29.3	3.051	5.5
29.5	3.022	9.9
29.8	2.992	7.9
30.5	2.924	3.2
32.1	2.782	2.9
33.3	2.690	3.4
34.2	2.621	3.5
34.6	2.587	4.4

Los termogramas TGA y DSC de la Forma A se muestran en la FIG. 3. La Forma A se encontró que pierde hasta 0.02%

de volátiles durante el análisis de TGA en 100°C, lo cual indica que la Forma A es no solvatada y anhidra. La Forma A exhibió un solo pico de fusión en 199.3°C (comienzo).

6.1.3.2 Higroscopicidad

La higroscopicidad de Forma A se determinó mediante la adsorción y desorción de humedad. El comportamiento de sorción/desorción de humedad de la Forma A se determinó mediante DVS y los resultados se resumen en la FIG. 4. La Forma A no mostró captación de agua significativo (< 0.1% p/p) entre 0 y 80% de humedad relativa, lo cual indica que la Forma A no es higroscópica. Después de someter al ciclo de adsorción/desorción completo, el difractograma de XRPD de la muestra mostró que el material estuvo sin cambio desde la Forma A inicial. En base a los resultados de caracterización, la Forma A se encontró que es un material cristalino anhidro y no higroscópico.

6.1.4 MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA LA PREPARACIÓN DE LA FORMA A DEL COMPUESTO A

Preparación 1: El Compuesto A se combinó con BHT (0.001 equivalentes) en IPA y agua (3x:5x vol). La mezcla se calentó a 65°C y mientras se mantuvo a esta temperatura, se agregó agua (5x vol) se calentó a 65°C. Una pequeña cantidad del compuesto del título (0.02 equivalentes) se calentó en

agua a 65°C. La mezcla se mantuvo fría durante 2 h, a temperatura ambiente durante 4 h, y se agitó durante otras 2 h. los sólidos resultantes se recolectaron por filtración, se lavó con 20% de IPA en agua y se secó para dar el Compuesto A como un sólido blanco a amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.03 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 2.34, 8.20 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.81 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (tt, *J* = 3.71, 12.10 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (tt, *J* = 4.00, 10.84 Hz, 1H), 2.58 (qd, *J* = 2.93, 12.82 Hz, 2H), 2.14 (d, *J* = 10.15 Hz, 2H), 1.68 (d, *J* = 10.93 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.17-1.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398.3 $[M+1]^+$ endoterma DSC a 201.9°C. XRPD difractograma (picos superiores ±0.5°) ángulo dos teta (°): 8.0, 9.0, 12.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5, 22.5, 25.0, 26.5.

Preparación 2: El Compuesto A se combinó con BHT (0.02 equivalentes) en MeOAc (25x vol) y se calentó a 55°C. La solución se enfrió a 25°C y se agregó una pequeña cantidad del compuesto de título (0.02 equivalentes) en MeOAc. La suspensión se mantuvo durante 1 h, destilada bajo vacío a un volumen reducido y se trató con n-heptano (volumen l0x). La suspensión se mantuvo durante 2 h, y los sólidos resultantes se recolectaron por filtración, se lavaron con 50% de MeOAc en n-heptano y se secaron para proporcionar el Compuesto A como un sólido blanco a

amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.03 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 2.34, 8.20 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.81 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (tt, *J* = 3.71, 12.10 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (tt, *J* = 4.00, 10.84 Hz, 1H), 2.58 (qd, *J* = 2.93, 12.82 Hz, 2H), 2.14 (d, *J* = 10.15 Hz, 2H), 1.68 (d, *J* = 10.93 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.17-1.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398.3 $[M+1]^+$, endoterma DSC a 201.9°C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0.5°) ángulo dos teta (°): 8.0, 9.0, 12.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5, 22.5, 25.0, 26.5.

Preparación 3: El Compuesto A se combinó con BHT (0.02 equivalentes), y MeOAc, y se calentó a 55°C, formando una solución clara. La solución se filtró mientras se calentaba, se enfrió a 30°C y una pequeña cantidad del compuesto de título (0.02 equivalentes). La suspensión se agitó por al menos 1 h, se destiló bajo vacío a un volumen reducido y se trató con n-heptano. El sólido resultante se recolectó a través de filtración, se lavó con una mezcla 1:1 de MeOAc en *n*-heptano y se secó para dar el Compuesto A como un sólido blanco a amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.03 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 2.34, 8.20 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.81 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (tt, *J* = 3.71, 12.10 Hz, 1H),4.13 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (tt, *J* = 4.00, 10.84 Hz, 1H), 2.58 (qd, *J* = 2.93, 12.82 Hz, 2H), 2.14 (d, *J* = 10.15 Hz, 2H), 1.68 (d,

J = 10.93 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.17 - 1.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398.3 $[M+1]^+$. Endoterma DSC a 201.9°C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0.5°) ángulo dos teta (°): 8.0, 9.0, 12.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5, 22.5, 25.0, 26.5.

Preparación 4: Una mezcla de 1:1 peso/peso del Compuesto A (Forma A) y el Compuesto A (co-cristal de pinacol) se trató con IPA (6x vol) con agitación durante 4 días a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron bajo presión reducida a 40-50°C para dar el Compuesto A (Forma A) como un sólido amarillo. Endoterma DSC de 195°C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0.5°) ángulo dos teta (°): 8.0, 9.0, 12.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5, 22.5, 25.0, 26.5.

6.1.5 PREPARACIÓN DEL CO-CRISTAL DE PINACOL DEL COMPUESTO A

El Compuesto A, pinacol (2.4 equivalentes), y THF (5x vol) se combinaron y se calentaron a 45-50°C, y se agregó tolueno (1x vol). La solución se destiló bajo presión reducida (300-350 Torr) manteniendo la temperatura entre 40-45°C a 4x vol. La solución se enfrió, y se agregó tolueno (vol 5x) mientras se retiraba continuamente el solvente bajo presión reducida (300-350 Torr), hasta que se logró una composición de THF al 15% en tolueno. El lote se sembró con

co-cristal de pinacol (0.02 equivalentes) a 25°C, y el lote se mantuvo durante 72 h. Los sólidos se filtraron, se enjuagaron con THF/tolueno y se secaron a 45-50°C bajo vacío para proporcionar el co-cristal de pinacol del Compuesto A (71% de rendimiento, 20% en peso de pinacol por ^{1}H NMR). El DSC se fusionó a 119°C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0.5°) ángulo dos teta (°): 5.0, 6.0, 12.5, 14.0, 15.0, 15.5, 17.5, 18.5, 22.5.

6.1.6 PREPARACIÓN DEL HIDRATO DEL COMPUESTO A (FORMA B)

El Compuesto A se combinó con BHT (0.001 equivalentes) en IPA y agua (3x:5x vol). La mezcla se calentó a 55°C, y se agregó agua (5x vol). Se agregó una pequeña cantidad del compuesto de título (0.02 equivalentes) en agua. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 1 h y se agitó durante 48 h adicionales a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración, se lavaron con 20% de IPA en agua y se secaron para proporcionar el Compuesto A hidratado como un sólido rosa. El sólido tuvo una endoterma DSC de 111.3°C, exoterma de 164.9°C, y endoterma de 201.6°C. El análisis TGA mostró 6.4% de pérdida de peso y una temperatura de inicio de 50°C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0.5°) ángulo dos teta (°): 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 14.0, 17.0, 18.0, 20.0,

20.5, 22.5, 24.5.

6.1.7 PREPARACIÓN DE LA FORMA ANHIDRA DEL COMPUESTO A (FORMA C)

Preparación 1: El Compuesto A se combinó con BHT (0.001 equivalentes) en MeOH (10x vol). La mezcla se destiló a un volumen reducido (5x) y se destiló aún más con la adición de IPA hasta que se recolectaron 50 mL adicionales de destilado, y la solución se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración, se lavaron con IPA, (2x vol) y se secaron para proporcionar el Compuesto A como un sólido blanquecino. El análisis DSC del sólido mostró una endoterma de 161°C y una endoterma de 200°C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0.5°) ángulo dos teta (°): 6.5, 9.0, 10.0, 14.5, 16.5, 19.0, 23.0, 23.5.

Preparación 2: El Compuesto A (co-cristal de pinacol) y BHT (0.01X peso) se trataron con IPA (8X vol) con agitación durante 4 días a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con IPA, y se secaron bajo presión reducida a 40-50°C para dar el Compuesto A (Forma C) como un sólido. El análisis DSC del sólido mostró una endoterma y exoterma a 160°C y una endoterma a 200°C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0.5°) en un ángulo dos teta (°): 6.5, 9.0, 10.0, 14.5,

16.5, 19.0, 23.0, 23.5.

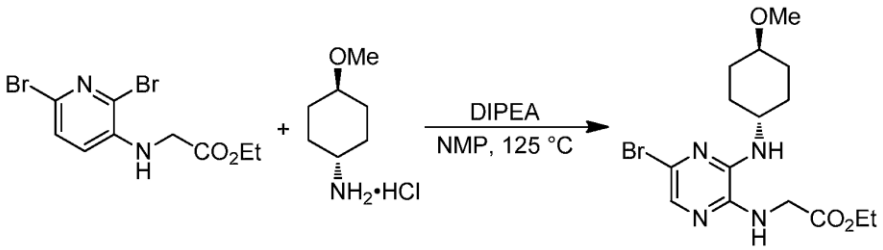
6.1.8 PREPARACIÓN DE SOLVATO DE METANOL DEL COMPUESTO A (FORMA D)

El Compuesto A se combinó con BHT (0.001 equivalentes) en MeOH (20x vol) y se calentó a 65°C. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h adicionales. Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración, se lavaron y se secaron a 40-45°C para dar el Compuesto A como un sólido rosa. El sólido tuvo una endoterma DSC de 98.3°C, una exoterma de 159.3°C, y una endoterma de 200.6°C. El análisis TGA mostró 7.4% de pérdida de peso y una temperatura de inicio de 80°C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0.5°) ángulo dos teta (°): 6.0, 7.5, 8.0, 9.0, 10.0, 12.5, 14.5, 16.5, 19.0, 19.5, 20.5, 23.0.

6.2 SÍNTESIS

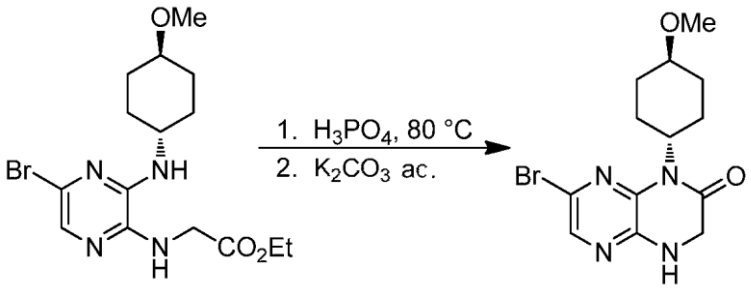
6.2.1 SÍNTESIS A GRAN ESCALA DEL COMPUESTO A

6.2.1.1 Síntesis 1



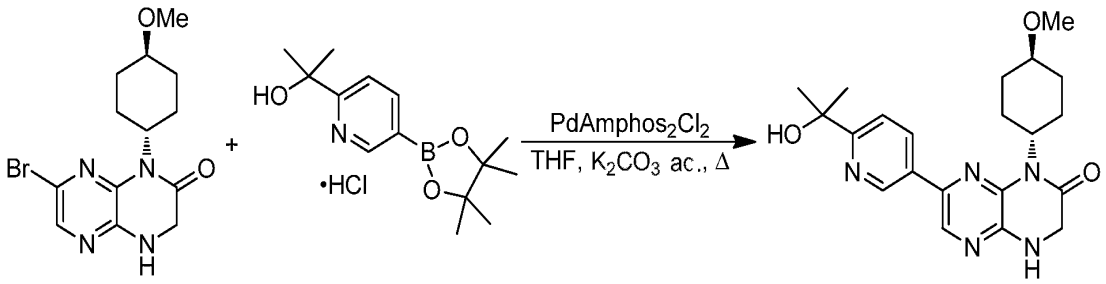
Se combinaron etil-2-(3,5-dibromopirazin-2-

ilamino)acetato (70.0 kg), clorhidrato de *trans*-4-metoxiciclohexilamina, (51.5 kg) y NMP (360.1 kg) y se trató con DIPEA (93.5 kg). El lote se calentó a 125-130°C hasta que se alcanzó la finalización. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 20-35°C y enfrió bruscamente en una mezcla de solución de cloruro de sodio al 5% y EtOAc. La capa orgánica se lavó tres veces con una solución de cloruro de sodio al 5% después de un lavado con agua. La fase orgánica se concentró por destilación, provocando que el producto sólido se forme. El sólido se recolectó a través de filtración, se lavó con MTBE y se secó (40% de rendimiento).



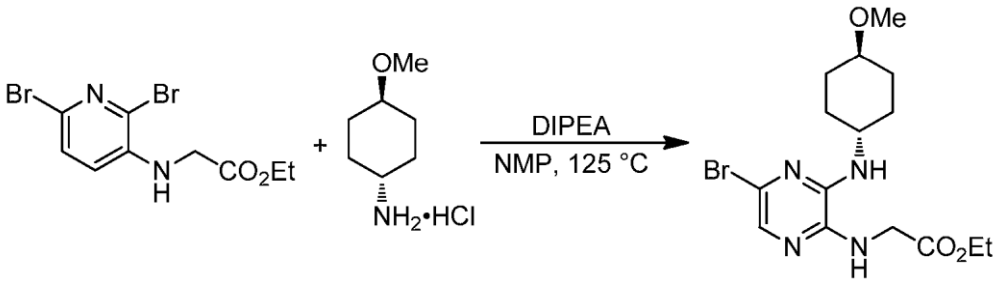
Se trató 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirazin-2-il)amino)acetato de etilo (35.0 kg) con una solución de ácido fosfórico al 21% (147.4 kg) a 80°C por al menos 12 h. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recolectó a través de filtración y se lavó con agua. El sólido se suspendió en agua y se trató con una solución de carbonato de potasio 1 M (1 equivalente, 12.6 kg). El sólido resultante se recolectó a través de filtración, se lavó con

agua, y se secó (85.0% de rendimiento).

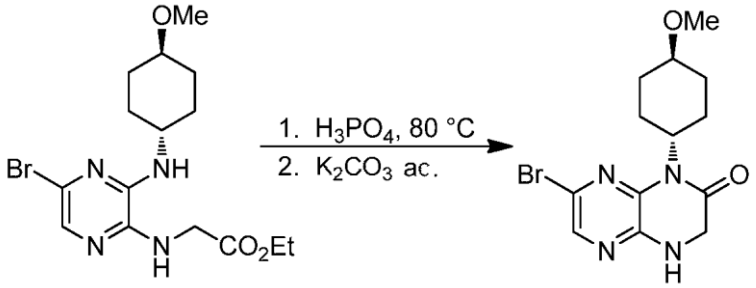


Se proporcionaron 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (27.5 kg), clorhidrato de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol (26.2 kg), y $PdCl_2(Amphos)_2$ (137.5 g) en THF (219.8 kg) y se combinaron con una solución de carbonato de potasio (27.5 kg), y se calentaron a reflujo hasta que se alcanzó el término de la reacción. La mezcla se enfrió, se trató con tolueno, y se removió la capa acuosa. La solución orgánica se lavó con una solución de dihidrogenofosfato de potasio, y se removió la capa acuosa. La capa orgánica se trató con Silia*Bond*® Tiol (4.2 kg) y dos veces con carbón activado (2 x 2.8 kg). La solución orgánica se destiló a un volumen reducido seguido por destilación continua con la adición de tolueno hasta que se alcanzó una solución de THF al 15% en tolueno, en la que el tiempo del lote se enfrió y el producto se dejó hasta precipitar. El sólido resultante se recolectó a través de filtración, se lavó con tolueno, y se secó (70.0% de rendimiento).

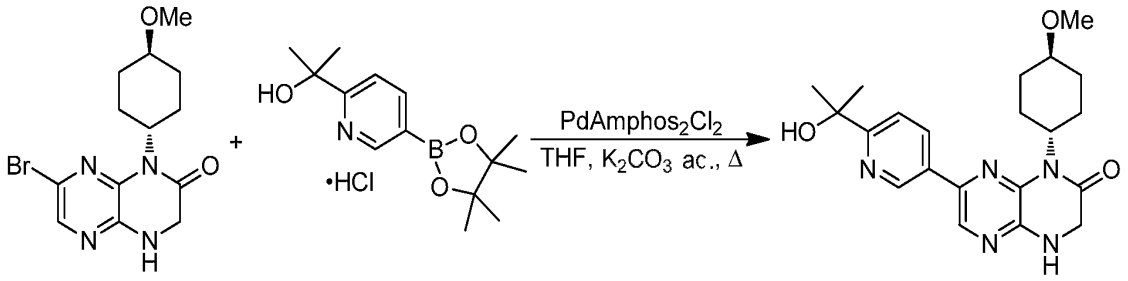
6.2.1.2 Síntesis 2



Una mezcla de etil-2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato (69.1 kg), trans-4-metoxiciclohexilamina clorhidrato, (50.8 kg) y NMP (360 kg) se calentó a 125-130°C hasta que se alcanzó la finalización. La mezcla se enfrió a 20-30°C, y se trató con una solución de cloruro de sodio al 5% (5 vol) y EtOAc (8 vol). La capa acuosa se removió, y la capa orgánica se lavó tres veces con cloruro de sodio al 5% (3 x 5 vol) y una vez con agua (5 vol). La capa orgánica se concentró por destilación al vacío a un volumen reducido, se enfrió a 25°C, y se agitó a esta temperatura durante 19 h. La suspensión se filtró y la torta seca se lavó con MTBE. El producto se secó en un horno al vacío para obtener 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirazin-2-il)amino)acetato de etilo (44.1% de rendimiento).

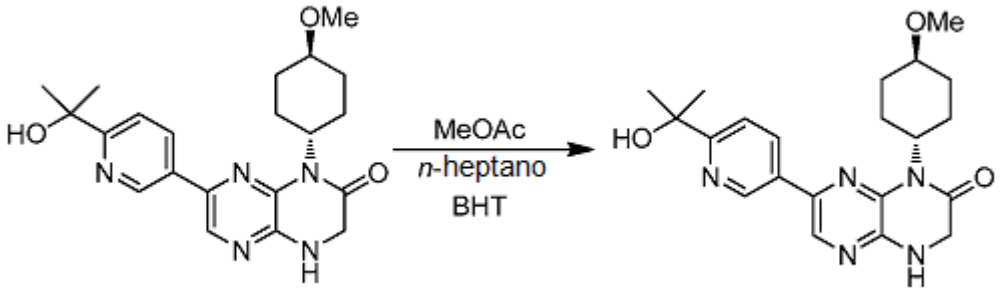


Se trató 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirazin-2-il)amino)acetato de etilo (35 kg) con una solución de ácido fosfórico al 21% (410 kg) a 80°C hasta que se logró la terminación. La suspensión se enfrió a 30-35°C y se filtró, y la torta húmeda se lavó con agua (5x vol), se cargó a un reactor, y se suspendió en agua (3x vol). La suspensión se trató con una solución de carbonato de potasio 1 M (1 equivalentes), se filtró y se lavó con agua (2 x 5x vol). El producto se secó a 50-55°C en un horno al vacío para suministrar 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona (91% de rendimiento).



Una mezcla de 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona (27.7 kg), clorhidrato de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol (26.3 kg) y $PdCl_2(Amphos)_2$ (137.6 g) en THF (122.7 kg) se combinó con una solución de carbonato de potasio (27.5 kg) en agua (220 kg). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo hasta completar la reacción. El lote se enfrió a 45°C, se agregó tolueno

(71.4 kg), y se removió la fase acuosa. La solución orgánica se trató con una solución de dihidrogenopotasio acuoso, Silia*Bond*® Tiol, y dos veces con carbón activado. La solución orgánica resultante se destiló bajo presión atmosférica a un volumen reducido y se destiló constantemente con adición de tolueno hasta que se alcanzó una composición de ~15% en peso de THF en tolueno. El lote se enfrió a 25°C, se filtró, y los sólidos se lavaron con tolueno, y se secaron bajo vacío para suministrar el Compuesto A como un sólido amarillo claro (87% de rendimiento).

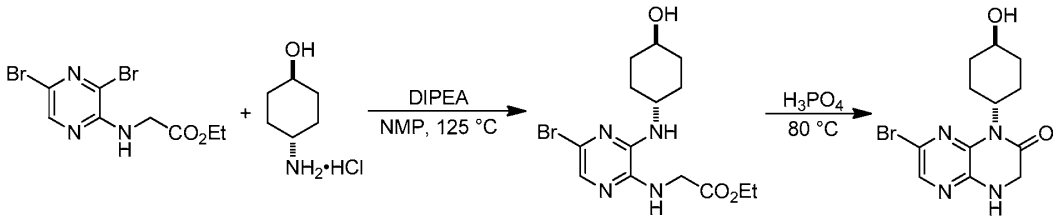


Se combinaron el Compuesto A (27.1 kg), BHT, (270 g) y MeOAc (604 kg), se calentaron a 50-55°C, y se filtraron. Se agregó una suspensión en pequeña cantidad del Compuesto A (540 g) en MeOAc (2.6 kg), y el lote se mantuvo durante 1 h. El lote se destiló bajo vacío a 10x vol, y se trató con heptano mientras se mantuvo la temperatura del lote a 25-30°C hasta que la composición fue 1:1 (v/v/) MeOAc /heptano. El lote se mantuvo a 20-25°C durante 14 h, se filtró, y la torta seca se lavó dos veces con 1:1 MeOAc/

heptano y se secó a 50- 55°C bajo vacío para suministrar el Compuesto A (78% de rendimiento) como un sólido blanquecino a amarillo ligero. El DSC confirmó la Forma A del cristal. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,) fue consistente con la estructura asignada.

6.2.2 SÍNTESIS A GRAN ESCALA DEL METABOLITO DEL COMPUESTO A

Un metabolito del Compuesto A se preparó como sigue:

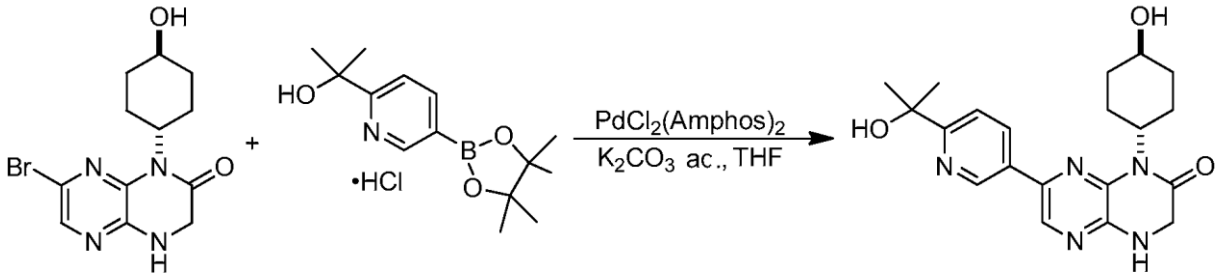


1 2 3 4

Un recipiente se cargó con **1** (2.15 kg), **2** (1.44 kg), y NMP (6.5 L), y la suspensión resultante se agitó a 20-30°C y se trató con DIPEA (3.87 L). El lote se calentó a 125-130°C, se mantuvo durante 20 horas hasta que se logró el término, se enfrió a 20-35°C, y se transfirió a un recipiente que contiene una mezcla de EtOAc (17.2 L) y 5% de NaCl acuoso (10.7 L). El lote se agitó durante 10-15 minutos, se dejó sedimentar durante 10-15 minutos, y la capa acuosa se removió. El lote se lavó otras tres veces con 5% de NaCl acuoso (10.7 L) y una vez con agua (10.7 L). El lote se destiló bajo presión reducida (50-60°C; 250-300 Torr) hasta alcanzar el volumen 2X. La suspensión resultante se

trató con *n*-heptano (6.3 L) mientras se mantiene un lote a temperatura de 50-60°C. El lote se enfrió a 20-30°C, se mantuvo durante 17 horas, y se filtró. La torta del filtro se lavó con *n*-heptano y se secó a 50-60°C bajo vacío para obtener **3** (66% de rendimiento) como un sólido.

El sólido **3** (1.56 kg) y a 10% de una solución H_3PO_4 acuosa (16 L) se calentaron a 75-85°C, se mantuvieron durante 15 horas, se enfriaron a 20-30°C, y se filtraron. La torta del filtro se lavó con agua (5 L) y se secó sobre el filtro durante 1 hora. La torta del filtro se cargó a un recipiente, se trató con agua (15 L), y se agitó a 20-30°C durante 2 horas. El lote se filtró, se lavó con agua (2 x 4.7 L), se secó en un horno al vacío 50-60°C para obtener 4 (54% durante dos etapas) como sólido. MS: Calc: 327.0 [M+H]; Obsd: 309.0 [M-OH], 329.0 [M+3],



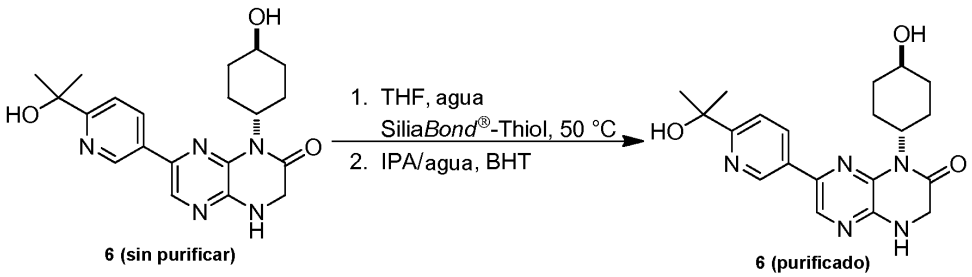
4 **5** **6**

Un recipiente se cargó con 4 (447 g), 5 (425 g), $PdAmphos_2Cl_2$ (0.00023 eq.), y THF (2.2 L) que se sometió a burbujeo con N_2 durante 30 min. La suspensión se agitó y se trató con una solución de K_2CO_3 (2.4 eq.) en agua (3.6 L), que se sometió a burbujeo con N_2 durante 30 min. El lote se

calentó a reflujo, se mantuvo durante 15 h, se enfrió justo por debajo del punto de reflujo, y se agregó una carga adicional de $PdAmphos_2Cl_2$ (0.00046 eq.). La mezcla se calentó a reflujo, se mantuvo durante 20 h, se enfrió a 40-50°C, se trató con tolueno (447 mL), y la capa acuosa se removió. El lote se trató con tolueno (447 mL) en el que el tiempo de precipitación de los sólidos comenzó. El lote se destiló bajo presión atmosférica a 6X volumen se destiló volumen constante con adición de tolueno hasta que llegó a la composición de -30% de THF en tolueno.

El sobrenadante se removió, y los sólidos restantes se trataron con THF (447 mL), se calentaron a 60-65°C, y se trataron con THF (447 mL). El lote se mantuvo a 60-65°C durante 30 minutos, se enfrió a 20-30°C durante 45 minutos, y envejeció durante 15 horas a 20-30°C. El lote se trató con THF (447 mL) y se filtró. La torta del filtro se secó bajo vacío a 40-50°C para obtener **6** sin purificar (59% de rendimiento) como un sólido. MS: Calcd: 384.2 [M+H]; Obsd: 384.2.

El filtrado de THF se concentró bajo presión reducida, se suspendió en IPA (500 mL) durante 4 horas y se filtró. Los sólidos filtrados se secaron bajo vacío a 40-50°C para obtener **6** sin purificar (23% de rendimiento) como un sólido. MS: Calcd: 384.2 [M+H]; Obsd: 384.2.

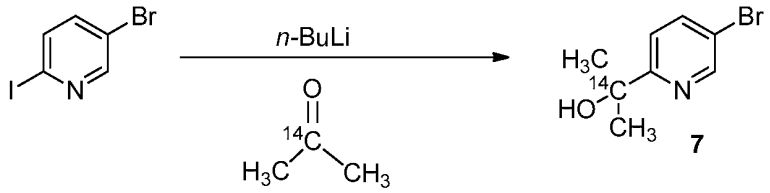


Un recipiente se cargó con **6** sin purificar (310 g), BHT (155 mg), SiliaBond® Thiol (47 g), THF (11.8 L), y agua (620 mL) y se agitó para formar una suspensión. El lote se calentó a 50-55°C, se mantuvo durante 4 horas, se enfrió a 30-40°C, y se filtró. El filtrado se cargó a un recipiente destilado bajo presión reducida (27-30°C, 200 mmHg) hasta alcanzar 5-6X volumen. El lote se enfrió a 20-30°C, se agitó durante 2 horas, y se filtró. La torta del filtro se lavó con THF (300 mL) y se secó bajo vacío a 45-50°C. El sólido resultante (153 g), BHT (75 mg), IPA (1.1 L), y agua (380 mL), se combinaron y se agitaron para formar una suspensión. La suspensión se calentó a temperatura elevada (reflujo) durante 18 h, se enfrió a 20-30°C, se mantuvo durante 3-4 horas, y se filtró. La torta del filtro se secó a 50°C bajo vacío para proporcionar el 6 purificado (66% de rendimiento) como un sólido. MS: Calcd: 384.2 [M+H]; Obsd: 384.2.

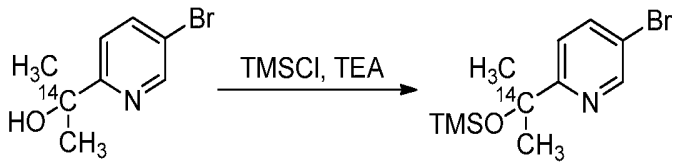
6.3 SÍNTESIS DE ISOTOPÓLOGOS DEL COMPUESTO A

6.3.1 SÍNTESIS DEL COMPUESTO A ENRIQUECIDO CON ^{14}C

El Compuesto A radioetiquetado con ^{14}C se preparó como sigue.



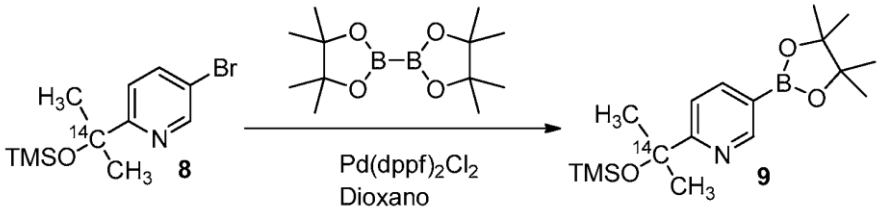
Se enfrió 5-Bromo-2-yodopiridina (1 equivalentes) en DCM a -78°C y se trató secuencialmente con n-BuLi (1.05 equivalente de 2.5M en hexano) y acetona etiquetada con ^{14}C (3 equivalentes). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min, y se trató con agua (10 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto sin purificar se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



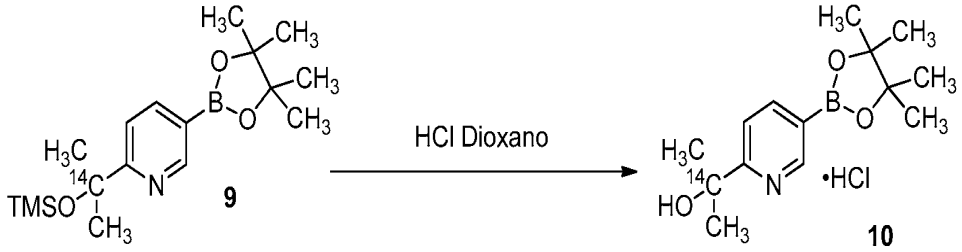
7 **8**

Se trató secuencialmente **7** sin purificar en DCM a temperatura ambiente con TEA (3 equivalentes) y TMSCl (2 equivalentes) y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con $NaHCO_3$ saturado (15 mL), y se extrajo con DCM.

La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite se purificó por cromatografía en columna (5% EtOAc/hexano) para proporcionar **8** como un aceite (52% durante 2 etapas).

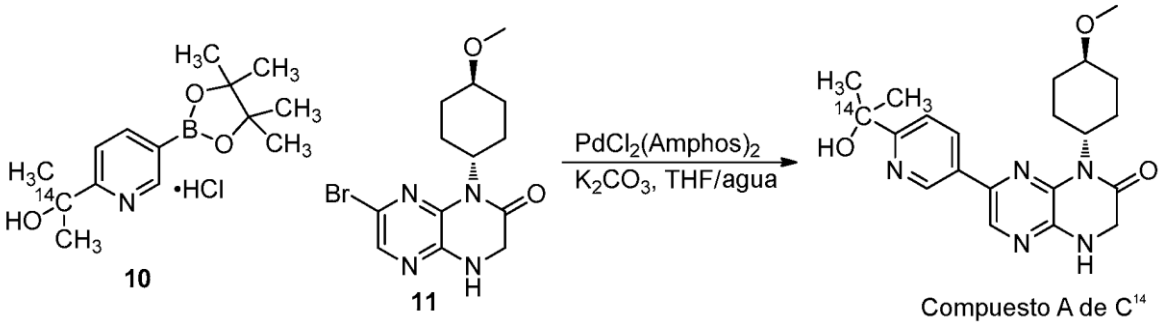


El Compuesto **8**, bis(pinacolato)diborano (1.1 equivalentes), KOAc (3 equivalentes), y $PdCl_2$(dppf)-complejo DCM (0.03 equivalentes) se combinaron en 1,4-dioxano, se calentó a 90°C, y se mantuvo durante ~18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material sin purificar se purificó por cromatografía en columna (1:1 EtOAc:hexano) para obtener el Compuesto **9** como un sólido (27% de rendimiento).



El Compuesto **9** en 1,4-dioxano se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 equivalentes) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró bajo un flujo de N_2 para dar un sólido blanquecino, el cual se trató con MTBE

durante 1 h para obtener el Compuesto **10** como un sólido (98% de rendimiento).



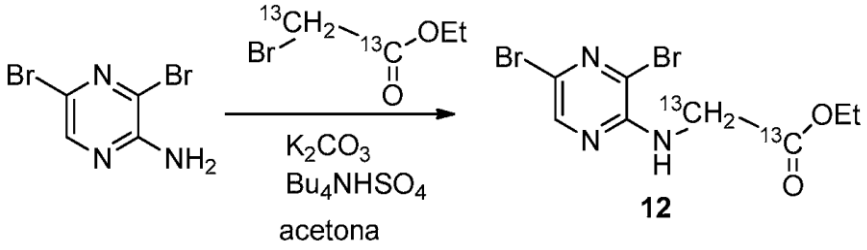
El Compuesto **10**, Compuesto **11** (1.08 equivalentes), $PdCl_2(Amphos)_2$ (0.02 equivalentes), THF, y una solución de K_2CO_3 acuoso (2.5 equivalentes de K_2CO_3) se calentaron en un tubo sellado a 70-75°C durante 16 h. El tubo se enfrió a 25°C, y la mezcla se extrajo con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El aceite sin purificar se purificó por cromatografía de columna (THF/DCM 1:1) y HPLC semi-preparativa isocrática. Las fracciones aisladas se concentraron bajo presión reducida, se disolvieron en EtOAc, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material se disolvió en THF y se concentró bajo un flujo de nitrógeno seguido por alto vacío. El aceite aislado se trató con ACN y se concentró con un vapor de N_2 para inducir cristalización. El contenido donde se concentraron bajo alto vacío obtuvo el Compuesto A etiquetado con ^{14}C como un sólido.

Alternativamente, el Compuesto A etiquetado con ^{14}C puede prepararse a partir de **10** y **11** como sigue:

Los Compuestos 10 y 11 (1.1 equivalentes), THF, y K_2CO_3 acuoso (2.5 equivalentes de K_2CO_3), se combinaron con $PDAmphos_2Cl_2$ (0.02 equivalentes) y se calentaron a 70-75°C hasta que se completó la reacción (alrededor de 18 h). La mezcla se enfrió, se trató con EtOAc y salmuera y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (CH_2Cl_2:EtOAc 1:3; seguido por MeOH:EtOAc 2:98) y se concentró hasta un residuo. Entonces se purificó el residuo por HPLC preparativa utilizando KH_2PO_4 0.015 M y MeCN. Las fracciones recolectadas se extrajeron con EtOAc, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para obtener el Compuesto A etiquetado con ^{14}C como un sólido.

6.3.2 SÍNTESIS DEL COMPUESTO A ENRIQUECIDO CON ^{13}C

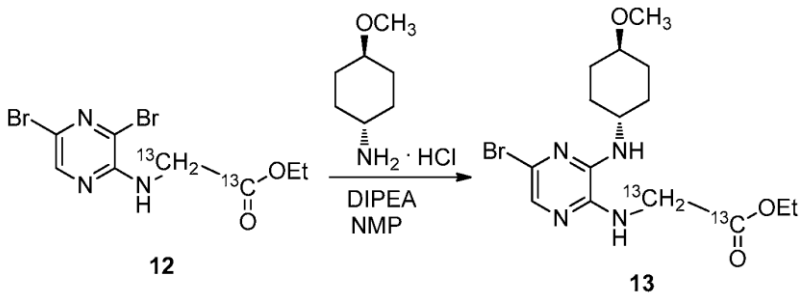
El Compuesto A etiquetado con ^{13}C se preparó como sigue.



12

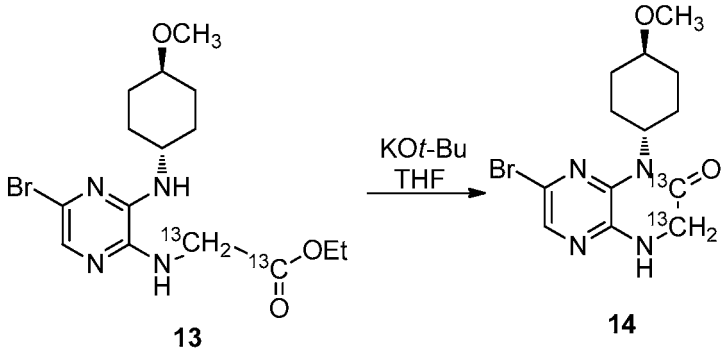
Se agregaron K_2CO_3 (1.5 eq.), y bromoacetato de etilo-$^{13}C_2$ (1.3 eq) a una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (1.0 eq) en acetona (10x volúmenes). La suspensión se

calentó a 30°C, se agregó BU_4NHSO_4 (0.074 eq), y la mezcla se agitó durante 2 días a reflujo. La suspensión de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, y la torta se lavó con acetona (10 volúmenes). El filtrado se concentró bajo presión reducida, se disolvió en EtOAc (11.4 volúmenes), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 3.2 volúmenes) y NaCl acuoso saturado a (2 x 3.2 volúmenes). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se lavó con EtOAc. Se agregó Ecosorb-906 (0.11 en peso), y la mezcla se agitó 13 h. La suspensión lavada se filtró con EtOAc, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a una suspensión a la cual se agregó EtOAc al 2% en solución de heptano (7.9 volúmenes). La suspensión se filtró después de agitarse durante 3 h a temperatura ambiente. El sólido recolectado se lavó con heptano (3 volúmenes) y se secó en un horno al vacío a 35°C para proporcionar (**12**) como un sólido (57% de rendimiento). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 8.05 (s, 1 H), 5.77 (br. s., 1 H), 4.41 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 4.26 (qd, J=7.1, 3.0 Hz, 2 H), 3.94 (t, 1 H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3 H) ppm. LC/MS: Calculado: 340.9, Encontrado: ES+ (M+l) 341.9.

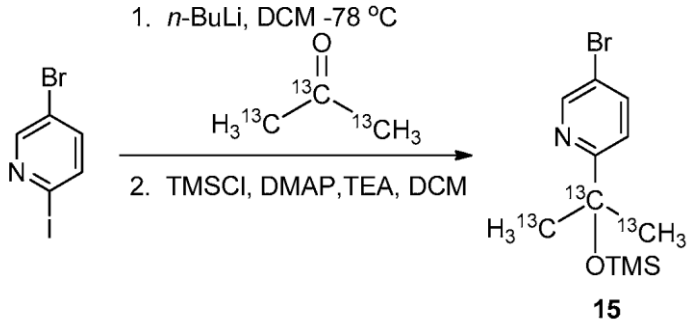


12 **13**

Un matraz de reacción se cargó de modo secuencial con clorhidrato de (1,4-trans)-4-metoxiciclohexanamina (1.5 eq), el compuesto (**12**) (1.0 eq), NMP (5.0 volúmenes) y DIPEA (3.5 eq). The solución se calentó a 125°C durante 24 h y luego se enfrió a 25°C. Se agregó EtOAc (10 volúmenes) y NaCl acuoso al 5% (15 volúmenes), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5% (2x15 volúmenes) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con MTBE (4.0 volúmenes), se agitó 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con MTBE y se secó en un horno al vacío a 20-30°C para proporcionar (13) como un sólido (61% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 7.21 (s, 1 H), 6.98 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 4.26 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 4.09 (qd, J=7.1, 3.1 Hz, 2 H), 3.79 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.05 - 3.22 (m, 1 H), 1.89 - 2.14 (m, 4 H), 1.21 - 1.37 (m, 4 H), 1.18 (t, J=7.1 Hz, 3 H) ppm. LC/MS: Calculado: 388.1; Encontrado ES+ 389.1 (M+l) 391.1 (M+1+2).



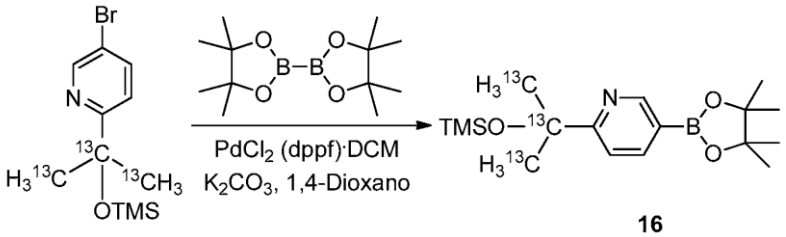
A una solución de KO*t*-Bu 1 M en THF (0.20 eq) se agregó a una mezcla agitada de (**13**) (1.0 eq) en THF (8.0 volúmenes) durante 4 min a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h y se enfrió bruscamente en una solución de KH_2PO_4 acuosa al 9% (4.0 volúmenes). Se agregó IPAc (5 volúmenes), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5% (4 volúmenes) y se concentró bajo presión reducida con remoción del azeotrópico de THF con IPAc. El sólido se disolvió en IPAc (10 volúmenes), se pasó a través de gel de sílice, se eluyó con IPAc, y se concentró bajo presión reducida. Los sólidos se secaron a 20-25°C bajo vacío para producir (**14**) como un sólido (70% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 7.70 (s, 1 H), 7.57 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.55 -4.77 (m, 1 H), 4.22 -4.36 (m, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.04 - 3.19 (m, 1 H), 2.33 - 2.47 (m, 2 H), 1.98 - 2.20 (m, 2 H), 1.61 (d, J=11.1 Hz, 2 H), 1.07 - 1.33 (m, 3 H). LC/MS: Calculado: 342.1; encontrado: ES+ (M+l) 343.0; (M + 2+ 1)345.1.



15

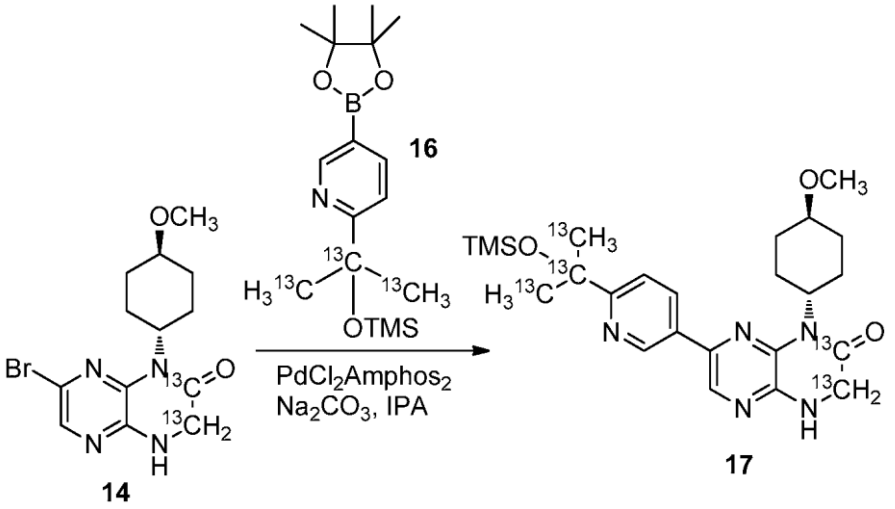
Una mezcla de 5-bromo-2-yodopiridina (1.0 eq) en DCM (12 volúmenes) se enfrió a - 78°C y se trató con *n*-BuLi (2.5 M solución en hexanos, 1.0 eq). La mezcla se trató con acetona-^{13}C**3** (10 eq) mientras se mantuvo la temperatura debajo de -55°C, se enfrió a -78°C, y se mantuvo durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a -40°C durante 1 h, se calentó a -15°C, se enfrió bruscamente con agua (10 volúmenes), se calentó a 10°C durante 10 minutos, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM, y las capas orgánicas se lavaron con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. La torta se lavó con DCM, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite. El aceite se disolvió en DCM (12.0 volúmenes), y se agregaron DMAP (0.05 eq) y TEA (3.0 eq). La solución se enfrió a 0-5°C y se trató con TMSCI (2.5 eq) durante 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla se agitó durante 1.5 h, se enfrió bruscamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5% (6.5 volúmenes) manteniendo la temperatura a 10-15°C. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado. La capa

orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Los hexanos (2x9 volúmenes) se cargaron y la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (5% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (**15**) (63% de rendimiento). ^{1}H NMR (MeOD, 300 MHz): δ = 8.38 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 1.61 - 1.70 (m, 3 H), 1.18 - 1.27 (m, 3 H), 0.00 (s, 9 H).

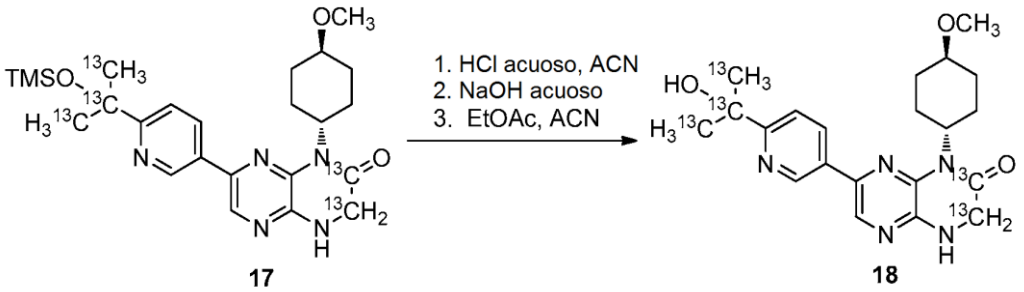


El Compuesto **(15)** (1.0 eq), bis(pinacolato)diboron (1.0 eq) y KOAc (3.0 eq) se agitaron en 1,4-dioxano (8 volúmenes) y se trataron con $PdCl_2$(dppf)•complejo de DCM (0.015 eq). La mezcla se calentó a 90-95°C y se agitó durante 4.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C durante 1 h, se diluyó con MTBE (5 volúmenes), se filtró en un tapón de celite, y la torta se lavó con MTBE. El filtrado se lavó con agua, y la capa acuosa se extrajo con MTBE. Las capas orgánicas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta un aceite, se trataron con MTBE y se concentraron hasta un aceite tres veces. El

aceite se secó bajo alto vacío a 20-25°C para proporcionar un sólido. Este sólido se disolvió en THF (7.5 volúmenes), se trató con Silia*Bond*® Tiol (lx en peso), se agitó durante 20 min, se filtró, y la torta se lavó con THF. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido, el cual se secó bajo alto vacío. El sólido se disolvió en MTBE, se trató con gel de sílice (1x en peso), y se concentró bajo presión reducida. El gel de sílice que contuvo el producto sin purificar se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: MTBE) y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto (**16**) como un sólido (72% de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 8.71 (s, 1 H), 7.90 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 1.64 - 1.72 (m, 3 H), 1.25 (d, J=4.0 Hz, 3 H), 1.20 (s, 12 H), 1.13 (s, 1 H), 1.10 (s, 1 H), 0.00 (s, 9 H) ppm. MS Calculado: 410.2, encontrado ES+ 257 (como ácido bórico).



Una suspensión del compuesto **(14)** (1.0 eq) y el compuesto **(16)** (1.20 eq) en IPA (10 volúmenes) se trató con Na_2CO_3 acuoso 2 M (2.5 eq) y $PdCl_2Amphos_2$ (0.0135 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70°C, se agitó durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se trató con EtOAc (38 volúmenes) y agua (13 volúmenes). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 2% hasta alcanzar un pH 6 y se concentró bajo presión reducida. Se agregó EtOAc (13 volúmenes) al concentrado, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos), se concentró bajo presión reducida y se enfrió a 0°C. Los sólidos se disolvieron en IPA, se concentraron bajo presión reducida, y se secaron bajo alto vacío para proporcionar (17) como un sólido (73% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 9.03 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.25 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 4.81-4.99 (m, J=11.8, 7.9, 3.9, 3.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 3.25 - 3.31 (m, 3 H), 3.13 - 3.24 (m, 1 H), 2.52 - 2.67 (m, 2 H), 2.13 (d, J=10.4 Hz, 2 H), 1.79 (d, J=3.8 Hz, 3 H), 1.67 (d, J=10.6 Hz, 2 H), 1.36 (d, J=4.0 Hz, 3 H), 1.18 - 1.33 (m, 2 H), 0.06 - 0.18 (m, 9 H). Calculado 402.2; ES+ (M+1-TMS) 403.2.



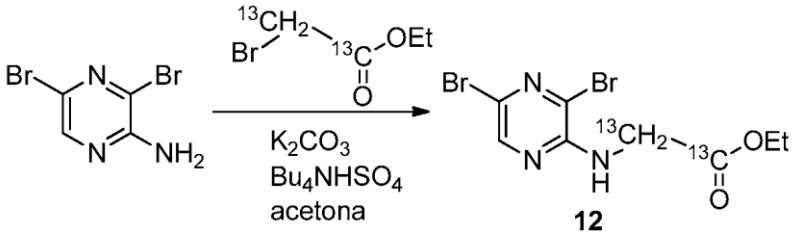
17 18

Una suspensión de (**17**) (1.0 eq), ACN (10.0 volúmenes) y agua (2.5 volúmenes) se trató con HCl 1 M (0.185 eq) durante 20 h y se neutralizó a un pH 4-6 con NaOH 1 M. La mezcla se trató con agua (50 volúmenes) y EtOAc (75 volúmenes) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo nuevamente se trató con agua (50 volúmenes) y EtOAc (75 volúmenes) y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las fracciones orgánicas se concentraron bajo presión reducida con remplazo de EtOAc por adición de ACN. El residuo se disolvió en ACN (2.5 volúmenes), y se agregó una pequeña cantidad (0.02 eq) del producto objetivo seguido por ACN adicional (0.8 volúmenes). Los sólidos se filtraron, se lavaron con ACN, y se secaron bajo una corriente de N_2. El sólido se disolvió en EtOAc y se agregó gel de sílice (1.9 en peso) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El gel de sílice que contuvo el producto sin purificar se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: EtOAc) y se concentró bajo presión reducida con

remplazo de EtOAc por adición de ACN. El material se secó bajo alto vacío, se suspendió en ACN (2.5 volúmenes) durante 20 h, y se filtró para obtener **(18)** como un sólido (34% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 9.02 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.23 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 5.24 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 4.80 - 5.00 (m, J=11.9, 8.0, 3.9, 3.9 Hz, 1 H), 4.36 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 3.25 - 3.31 (m, 3 H), 3.14 - 3.25 (m, 1 H), 2.53 - 2.67 (m, 2 H), 2.14 (d, J=10.4 Hz, 2 H), 1.68 (d, J=4.0 Hz, 5 H), 1.18 - 1.35 (m, 5 H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75MHz): δ = 168.7, 168.0, 167.0, 166.6, 166.3, 165.7, 164.9, 162.9, 162.1, 157.4, 156.9, 156.4, 155.9, 154.9, 145.7, 145.7, 145.0, 137.0, 135.6, 133.6, 133.3, 131.3, 119.9, 119.8, 86.4, 85.6, 79.2, 76.5, 75.7, 74.3, 74.0, 73.8, 73.5, 73.2, 73.0, 56.3, 53.3, 47.6, 47.3, 47.0, 41.6, 41.3, 41.0, 40.7, 40.5, 40.2, 39.9, 32.5, 32.1, 31.8, 31.6, 31.0, 27.1. Calculado 402.2, encontrado ES+ (M+l) 403.2.

6.3.3 SÍNTESIS DEL METABOLITO DEL COMPUESTO A ENRIQUECIDO CON ^{13}C

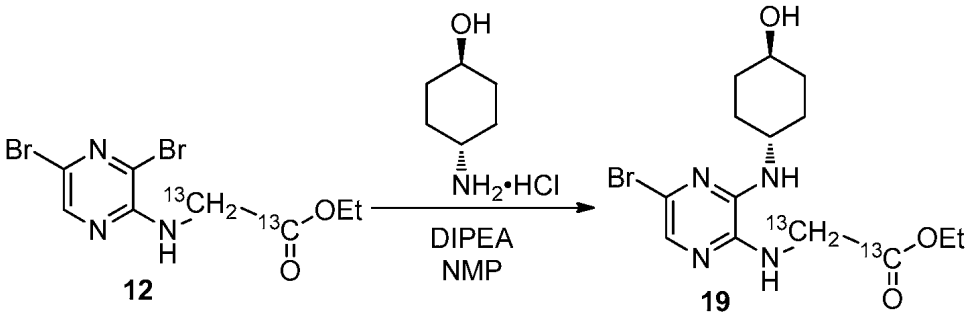
El metabolito del Compuesto A etiquetado con $^{13}C_5$ se preparó como sigue.



12

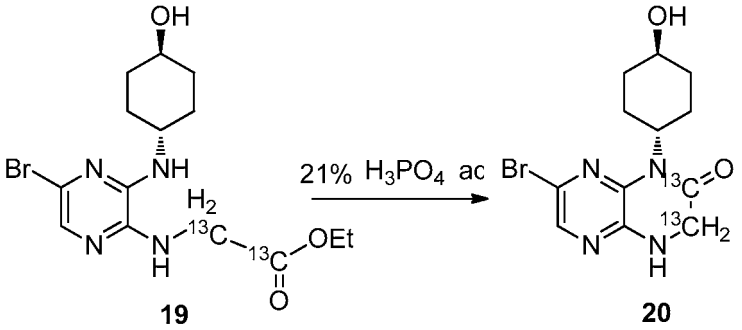
Una suspensión de 3,5-dibromopirazin-2-amina (1 eq) en acetona (10 volúmenes) se trató con K_2CO_3 (0.8x en peso) y se agregó bromoacetato de etilo-$^{13}C_2$ (0.87x en peso), y la mezcla se calentó a 30°C. Se agregó Bu_4NHSO_4 (0.1x en peso), y la mezcla se agitó durante 46 h a reflujo. Se agregó bromoacetato de etilo-$^{13}C_2$ adicional en porciones y la mezcla se mantuvo a reflujo hasta que se logró su finalización (~24 h). La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C, se filtró, y la torta filtrada se lavó dos veces con acetona. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con agua y luego con NaCl acuoso al 5%. Los acuosos combinados lavados se extrajeron con EtOAc, y las fracciones orgánicas combinadas se trataron con $MgSO_4$ (0.3x en peso) y Ecosorb C-906 (0.1x en peso) durante 13 h a 30°C. La mezcla se enfrió a 20°C y se filtró. Los sólidos

recolectados se lavaron dos veces con EtOAc, y el filtrado se concentró hasta un sólido que se disolvió en EtOAc (0.9 volúmenes) y se trató con heptano (5.7 volúmenes) durante 40 min a 20-25°C. La suspensión se agitó durante 4 h y se filtró. Los sólidos aislados se lavaron con heptano y se secaron bajo presión reducida a 35-40°C para proporcionar 11.8 g de (12) como un sólido (46% de rendimiento). LC/MS: Calculado [M+1] 342.3; Observado 342, 344.



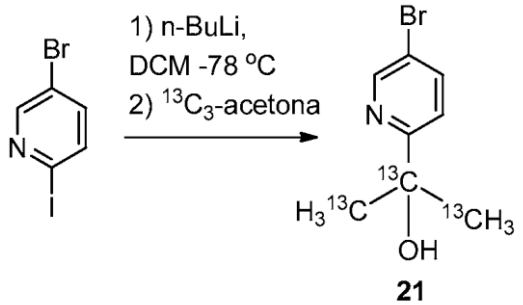
Una suspensión del compuesto **12** (1 eq) y clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (1.5 eq) en NMP (5 volúmenes) a temperatura ambiente se trató con DIPEA (3.5 eq). La mezcla se calentó a 125-130°C y se mantuvo durante 18 h. La solución se enfrió a 20-25°C, se trató con EtOAc (10 volúmenes), y se lavó tres veces con NaCl acuoso al 5% y una vez con agua. La solución se concentró bajo presión reducida a 2 volúmenes y la suspensión se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron para obtener el compuesto **(19)** (24% de rendimiento). El filtrado se concentró bajo presión reducida, se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, se

trató con EtOAc (1-2 volúmenes) y se filtró. Los sólidos se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto **(19)** (14% de rendimiento). LC/MS: Calculado [M+1] 375; Observado 375, 377.



19 **20**

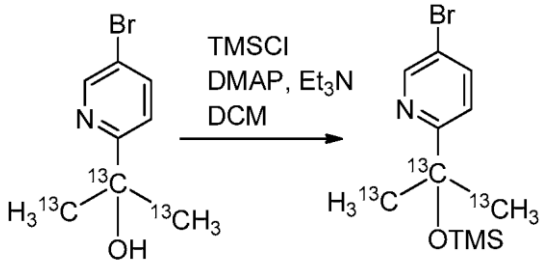
El Compuesto **(19)** (1x en peso) y una solución de H_3PO_4 al 21% (10 volúmenes) se combinaron a temperatura ambiente y se calentaron a 75-80°C y se agitaron durante 16 h. El lote se enfrió a 20-25°C y luego se filtró, y la torta filtrada se lavó con agua. El sólido se suspendió en agua (10 volúmenes) y se agitó durante 2 h a 20-25°C. El producto se filtró, se lavó dos veces con agua, y se secó bajo presión reducida a 45-50°C (20) como un sólido (65% de producción). LC/MS: Calculado [M+1] 329; Observado 329, 331.



21

Se enfrió 5-bromo-2-yodopiridina (1.0 eq) en DCM (12 volúmenes) a -78°C y se trató con *n*-BuLi (1.4 volúmenes

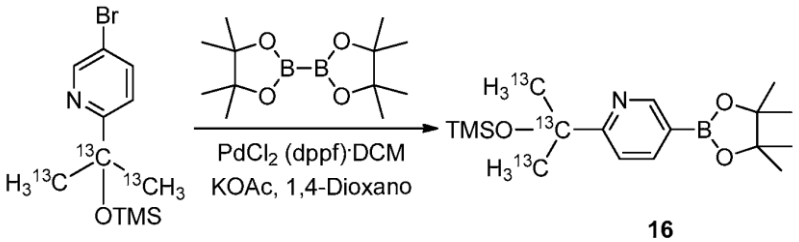
de 2.5 M en hexanos) durante 45 min. Después de 40 min, se agregó $^{13}C_3$-acetona (2.0 eq) durante 50 minutos manteniendo la mezcla de reacción debajo de -70°C. La mezcla se agitó durante 2 h por debajo de -70°C, se calentó a -14°C durante 2 h, se enfrió bruscamente con agua (10 volúmenes) entre -15° y 10°C, y se calentó a 10°C. La capa acuosa se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se lavaron con DCM. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener **(21)** como un líquido (62% de rendimiento). LC/MS: Calculado [M+l] 219; Observado 219, 221.



21 **15**

Una solución del compuesto **(21)** (1 eq) en DCM (395 mL) se trató con DMAP (0.01 eq) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregaron TEA (1 eq) y TMSCI (1.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 2 h, se enfrió bruscamente por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (2.3 vol) y agua (2.3 volúmenes). Se agregó DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, y se filtró. La torta se enjuagó con DCM y el

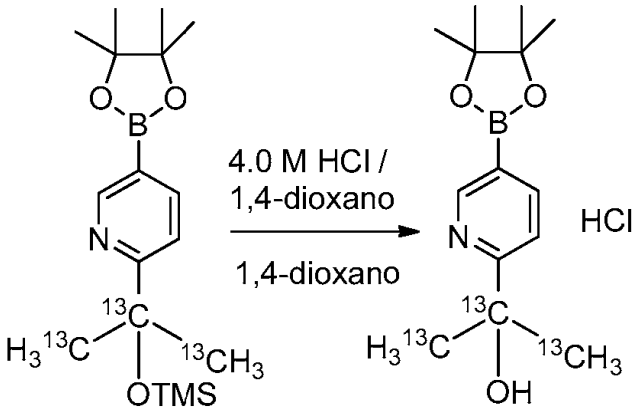
filtrado se concentró bajo presión reducida, se trató con hexanos, y se concentró bajo presión reducida para obtener **(15)** sin purificar. El producto sin purificar se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: 5% EtOAc en hexanos) y se concentró hasta un residuo. El residuo se trató con hexanos y se concentró hasta un aceite para proporcionar el compuesto (15) como un aceite (61% de rendimiento). LC/MS: Calculado [M+1] 291; Observado 291, 293. ^{1}NMR($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 8.39 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=2.3, 8.5 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 1.57 - 1.73 y 1.17 - 1.28 (2 m, 6 H, 13CH3), 0.00 (s, 9 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 164.63 (d, JC-C=6 Hz), 146.57 (d, JC-C=6 Hz), 136.44 (d, JC-C=2 Hz), 118.48 (d, JC-C=4 Hz), 115.94, 74.59 (t, JC-C=39 Hz), 28.80 (d, JC-C=39 Hz), 0.50.



Una solución del compuesto (15) (1 eq) en 1,4-dioxano (8 volúmenes) se trató con KOAc (2.2 eq), bis(pinacolato)diboro (1 eq), y $PdCl_2$(dppf)•complejo de DCM (0.02 eq). El contenido se calentó hasta reflujo, se mantuvo durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con MTBE (10 volúmenes). La suspensión se filtró y la torta filtrada se lavó con MTBE. El filtrado se hizo pasar a

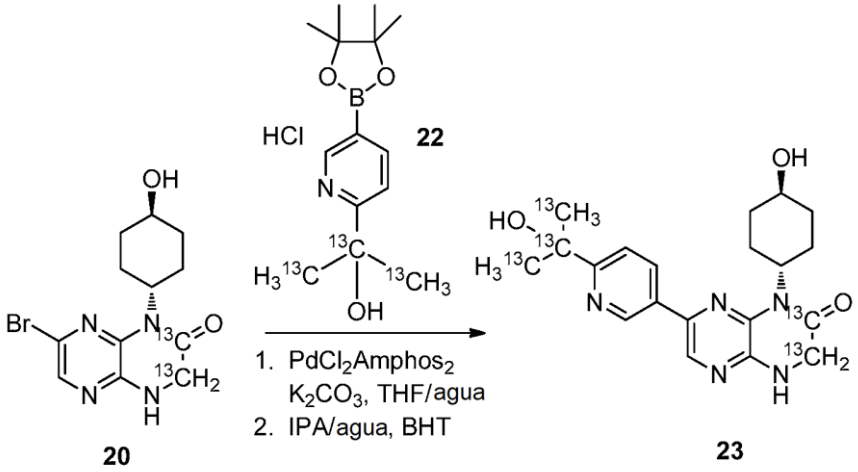
través de un filtro de 0.45 mm, se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con MTBE y se trató con NaCl acuoso. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en ACN (1.1 volúmenes) a 45°C, y se transfirieron con ACN (3.9 volúmenes) a un matraz. El producto sin purificar se calentó a 40-50°C, se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 14.5 h, se enfrió a 0-5°C, y se agitó durante 2 h. El producto se filtró, se lavó con ACN frío, y se secó bajo vacío a 40-55°C para proporcionar **(16)** como un sólido (65% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 9.03 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.25 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 4.81 -4.99 (m, J=11.8, 7.9, 3.9, 3.9 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 3.25 - 3.31 (m, 3 H), 3.13 - 3.24 (m, 1 H), 2.52 - 2.67 (m, 2 H), 2.13 (d, J= 10.4 Hz, 2 H), 1.79 (d, J=3.8 Hz, 3 H), 1.67 (d, J=10.6 Hz, 2 H), 1.36 (d, J=4.0 Hz, 3 H), 1.18 - 1.33 (m, 2 H), 0.06- 0.18 (m, 9 H). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 8.71 (s, 1 H), 7.89 (dd, J=0.8, 7.9 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 1.61 - 1.75 y 1.23 - 1.32 (2 m, 6 H, 13CH3), 1.21 (s, 12 H), 0.00 (s, 9 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 168.76, 151.71 (d, JC-C=6 Hz), 140.21, 115.97 (d, JC-C=4 Hz), 81.55, 74.69 (t, JC-C=39 Hz),

28.60 (d, JC-C=39 Hz), 22.41, 0.087 087. LC/MS: LC/MS: Calculado [M+l] 339.2; Observado 257.2 (como ácido bórico).



19 **22**

Una solución de **(16)** (1 eq) en 1,4-dioxano (4 volúmenes) se enfrió a 15-20°C y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (2.1 eq). La suspensión se trató con heptano (3.75 volúmenes), se enfrió a 0-5°C, se agitó durante 1-2 h, y se filtró. El producto se lavó con heptano y se secó bajo vacío a 50-60°C para obtener (22) como un sólido (94% de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 16.56 (br. s., 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.54 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=1.4, 8.0 Hz, 1 H), 4.1-6.3 (br. S., 1 H), 1.95-1.98 y 1.52-1.56 (2 m, 6 H, 13 CH3), 1.30 (s, 12 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$ 75 MHz=: δ 164.79 (d, JC-C=47 Hz), 150.91 (d, JC-C=2.4 Hz), 146.50, 122.26 (d, JC-C=2.8 Hz), 85.66, 71.92 (t, JC-C=38 Hz), 29.89 (d, JC-C=38 Hz), 24.83. LC/MS: Calculado [M+1] 303; Observado 185 (como ácido bórico).



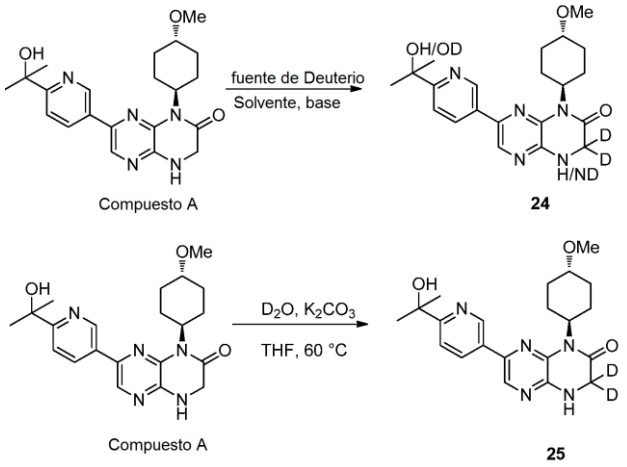
El Compuesto **(20)** (1 eq), Compuesto **(22)** (1.1 eq), $PdCl_2Amphos_2$ (0.009 eq), y THF (5 volúmenes) se combinaron y se trataron con una solución de K_2CO_3 (2.1 eq) en agua (3.75 volúmenes). La mezcla se calentó hasta reflujo, se mantuvo durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 11 h, y se filtró. La torta filtrada se lavó dos veces con 1 volumen de THF/agua (5:8) y el filtrado se diluyó con THF (6.75 volúmenes). El filtrado se calentó a 40-45°C y se trató con tolueno (6.75 volúmenes). La capa orgánica se lavó con una solución de KH2PO4 en agua (0.04 p/p) y las capas se separaron. La capa orgánica se calentó a 40-45°C y se trató con SiliaBond® Tiol durante 2 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y la torta filtrada se lavó con THF. El filtrado se trató con carbón activado (decolorante) durante 4 h a temperatura ambiente, se filtró, y la torta filtrada se lavó con THF. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se disolvió en

DCM, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío, se trató con THF, se calentó a 40-45°C, y se trató con gel de sílice. La suspensión se concentró bajo presión reducida y el gel de sílice que contuvo el producto sin purificar se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente 0-41% de THF en DCM), se concentró bajo presión reducida, y se secó bajo vacío a 30-40°C para obtener **(23)** sin purificar. El **(23)** sin purificar y BHT (0.0005x en peso) se trataron con IPA/agua (1: 1.65), se calentaron a 60°C, se mantuvieron durante 1 h, se enfriaron a temperatura ambiente, y se mantuvieron durante 16 h. La suspensión se calentó a 50-60°C, se trató con IPA (0.8 volúmenes) y agua (23 volúmenes). La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El producto se lavó con IPA/agua (10:90) y se secó bajo vacío a 50-60°C para proporcionar (23) como un sólido (85% de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 9.03 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.23 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 4.81-4.92 (m, 1 H), 4.65 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 4.36 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 3.41-3.57 (m, 1 H), 2.53-2.71 (m, 2 H), 1.95 (d, J=10.4 Hz, 2 H), 1.66-1.69 y 1.24-1.27 (2 m, 6 H, 13CH3), 1.29-1.37 (m, 1 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$,75 MHz): δ = 165.34 (d, JC-C=52 Hz), 144.46 (d, JC-C=5.6 Hz), 143.74 (d, JC-C=2 Hz), 135.78, 134.28, 132.28, 132.01, 130.02, 118.54 (d, JC-C=42

Hz), 72.18 (d, JC-C=38 Hz), 68.54, 52.03, 45.85 (d, JC-C=52 Hz), 35.09, 30.53, (d, JC-C=39 Hz), 26.11. LC/MS: Calculado [M+l] 388; Observado 389.

6.3.4 SÍNTESIS DEL COMPUESTO A ENRIQUECIDO CON ^{2}H

El Compuesto A enriquecido con deuterio puede prepararse como sigue.



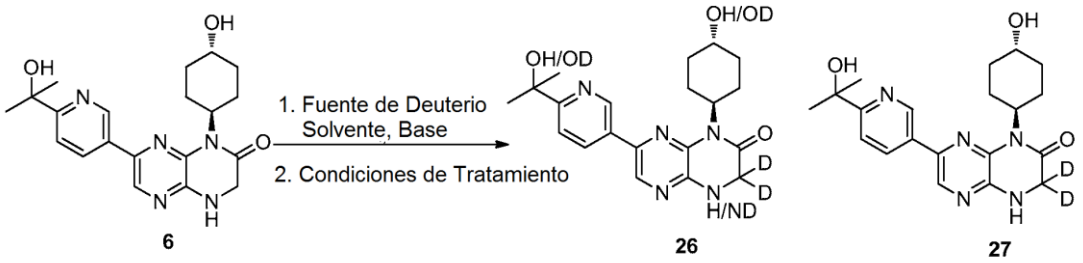
El Compuesto **24** puede hacerse utilizando la ruta anterior en donde todos los protones intercambiables se remplazan con deuterio. Partiendo con el Compuesto A, los protones ácidos pueden intercambiarse en presencia de una base (tal como ter-butóxido de sodio, carbonato de potasio y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno) y una fuente de deuterio (tal como ter-BuOD, MeOD, EtOD, iPrOD, AcOD, D_20) para proporcionar el Compuesto **24**. Un solvente (tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, o dimetilsulfóxido) puede utilizarse para facilitar la reacción. Los isótopos de hidrógeno en el alcohol y la amina secundaria pueden ser

cualquiera de hidrógeno o deuterio dependiendo del tratamiento. Un solvente de tratamiento con un protón intercambiable (tal como H_2O, MeOH o EtOH) proporcionará **25**, mientras que un solvente de tratamiento con un deuterio intercambiable (por ejemplo, D_2O, MeOD, EtOD) proporcionará **24**.

Por ejemplo, el Compuesto A (10 g, 25.2 mmoles) se trató con K_2CO_3 (3.48 g, 6.31 mmoles) en THF al 20%/D_2O a 50 - 60°C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con 2-Me-THF, y la capa orgánica se lavó 3 veces con agua para permitir el intercambio de protones de los grupos alcohol y pirazina. La capa orgánica se concentró hasta un aceite sin purificar y cristalización a partir de IPA/agua para proporcionar el Compuesto **25** (7.6 g, 76% como un sólido blanquecino; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J= 1.5 Hz, 1 H), 8.27 - 8.05 (m, 2 H), 7.49 (d, J= 8.3 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 5.15 -4.97 (m, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.37 - 3.23 (m, 1 H), 2.79 - 2.53 (m, 2 H), 2.43 - 2.11 (m, 2 H), 1.92 - 1.70 (m, 2 H), 1.60 (s, 6H), 1.52 - 1.29 (m, 2 H); ^{13}CNMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 164.8, 144.6, 143.1, 136.7, 136.5, 133.6, 132.0, 130.8, 118.7, 78.5, 71.9, 55.9, 53.2, 46.4, 31.6, 30.6, 26.4; LCMS (El) m/z calculado para $C_{21}H_{25}D_2N_5O_3$ $[M + H]^+$, 400.2; encontrado 400.2

6.3.5 SÍNTESIS DEL METABOLITO DEL COMPUESTO A ENRIQUECIDO CON ^{2}H

Un metabolito del Compuesto A enriquecido con deuterio puede prepararse como sigue.



El Compuesto **26** puede hacerse utilizando la ruta anterior en donde todos los protones intercambiables se remplazan con deuterio. Comenzando con el Compuesto **6**, los protones ácidos pueden intercambiarse en presencia de una base (tal como ter-butóxido de sodio, carbonato de potasio y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno) y una fuente de deuterio (tal como ter-BuOD, MeOD, EtOD, iPrOD, AcOD, D_2O) para proporcionar el Compuesto **26**. Un solvente (tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, o dimetilsulfóxido) puede utilizarse para facilitar la reacción. Los isótopos de hidrógeno de los dos alcoholes y la amina secundaria puede ser cualquiera de hidrógeno o deuterio dependiendo del tratamiento. Un solvente de tratamiento con un protón intercambiable (tal como H_2O, MeOH o EtOH) proporcionará **27**, mientras que un solvente de tratamiento con un deuterio intercambiable (por ejemplo, D_2O, MeOD, EtOD) proporcionará **26**.

6.4 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

6.4.1 TABLETAS

El Compuesto A fue formulado como tabletas que contienen alrededor de 5 mg, 20 mg, y 50 mg del Compuesto A como un ingrediente farmacéuticamente activo. Los excipientes y portadores que se utilizaron en las formulaciones para las tabletas se resumen en la Tabla 3, junto con sus funcione previstas.

Tabla 3. Excipientes y Portadores Aceptables Farmacéuticos

Ingredientes	***Función***
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	*Diluyente*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 101)	*Diluyente/aglutinante*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	*Diluyente/aglutinante*
Almidón de maíz, NF	*Desintegrante/lubricante*
Almidón pregelatinizado, NF (Starch 1500)	*Aglutinante/desintegrante*
Lactosa anhidra, NF	*Diluyente*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*Desintegrante*
Ácido esteárico, NF	*Lubricante*
Estearato de magnesio, NF	*Lubricante*

Método general para la preparación de tableta. Las tabletas se produjeron en tamaño del lote que varía de 0.5 a 2.2 kg. La Forma A del Compuesto A primero se mezcló/combinó

con aglutinantes, diluyente(s), y/o desintegrante (por ejemplo, monohidrato de lactosa (NF), croscarmelosa sódica (NF), y/o celulosa microcristalina (NF)) utilizando un Mezclador de Cajón de 4-8” Globepharma. La mezcla luego se tamizó por medio de una criba de malla 18. La mezcla tamizada además se mezcló/combinó con un Mezclador de Cajón de 4-8” Globepharma. Después de que el lubricante(s) (por ejemplo, ácido esteárico (NF) y/o estearato de magnesio (NF)) se tamizaron por medio de una criba de malla 30, el lubricante(s) luego se adicionó a la mezcla. La mezcla resultante luego se mezcló/combinó con un Mezclador de Cajón de 4-8” Globepharma. La mezcla luego se comprimió en tabletas con un Globepharma Korsch XL 100, y luego se recubrió en una bandeja 8” Ohara. Los tabletas así producidas se evaluaron para sus características de polvo, características de tableta, fotoestabilidad/estabilidad a corto plazo del producto de fármaco y el proceso de fabricación.

Las formulaciones de tableta I a VIII del Compuesto A se resumen en las Tablas 4 a 11.

Los parámetros del proceso para preparación de tabletas (mezclado/compresión) se resumen en las Tablas 12 y 13. Se observó que las tabletas de las formulaciones I a VIII mostraron descoloración. Se observó picado cuando se comprimen las formulaciones I a IV. La adición de ácido

esteárico en las formulaciones V a VIII mejoró la lubricación sin desintegración por impacto y comprimibilidad. La comprimibilidad de la Formulación II no fue aceptable cuando se reemplaza lactosa por almidón pregelatinizado y la dureza de la tableta no podría exceder 4.1 kp (promedio). El monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316) se utilizó como un diluyente alterno y se prefirió sobre la lactosa anhidra (Formulación III) por sus propiedades capacidad de flujo. Tanto Avicel PH 101 como PH 102 se probaron para las propiedades aglutinantes (Formulaciones III y IV). El tamaño de partícula más grande de Avicel PH 102, y la forma de partícula más esférica proporcionó mejor flujo que el Avicel PH 101.

Tabla 4. Formulación de Tableta I

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	*50.0*	*16.7*
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	*145.1*	*48.3*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 101)	*93.1*	*31.0*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*9.0*	*3.0*
Estearato de Magnesio, NF	*3.0*	*1.0*
Total	*300.0*	*100*

Tabla 5. Formulación de Tableta II

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	*50.0*	*16.7*
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	*168.0*	*56.0*
Almidón pregelatinizado, NF (Starch 1500)	*70.1*	*23.3*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*9.0*	*3.0*
Estearato de magnesio, NF	*3.0*	*1.0*
Total	*300.0*	*100*

Tabla 6. Formulación de Tableta III

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	*50.0*	*16.7*
Lactosa anhidra, NF	*145.1*	*48.3*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 101)	*93.1*	*31.0*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*9.0*	*3.0*
Estearato de magnesio, NF	*3.0*	*1.0*
Total	*300.0*	*100*

Tabla 7. Formulación de Tableta IV

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	*50.0*	*16.7*
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	*145.0*	*48.3*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	*93.0*	*31.0*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*9.0*	*3.0*
Estearato de magnesio, NF	*3.0*	*1.0*
Total	*300.0*	*100*

Tabla 8. Formulación de Tableta V

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	*50.0*	*11.9*
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	*220.48*	*52.5*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	*130.20*	*31.0*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*12.6*	*3.0*
Ácido esteárico, NF	*2.52*	*0.6*
Estearato de magnesio, NF	*4.20*	*1.0*
Total	*420.0*	*100*

Tabla 9. Formulación de Tableta VI

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	*50.0*	*11.9*
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	*182.20*	*63.1*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	*54.0*	*18.0*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*9.0*	*3.0*
Ácido Esteárico, NF	*1.80*	*3.0*
Estearato de magnesio, NF	*3.0*	*1.0*
Total	*300.0*	*100*

Tabla 10. Formulación de Tableta VII

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	*50.0*	*16.7*
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	*265.0*	*88.3*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	*75.60*	*25.2*
Almidón de maíz, NF	*12.6*	*4.2*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*12.6*	*4.2*
Estearato de magnesio, NF	*4.20*	*1.4*
Total	*420.0*	*100*

11. Formulación de Tableta VIII

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	*50.0*	*16.7*
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	*136.0*	*45.3*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	*93.0*	*31.0*
Almidón de maíz, NF	*9.0*	*3.0*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*9.0*	*3.0*
Estearato de magnesio, NF	*3.0*	*1.0*
Total	*300.0*	*100*

Tabla 12. Parámetros del Proceso de Tableta

Equipo/Parámetros del Proceso	**I**	**II**	**III**	**IV**
Tamaño de lote (kg)	0.5	0.5	0.5	0.5
Mezclador de cajón (cuarto de galón)	4	4	4	4
Tiempo de Pre-mezclado (min)	20/10	20/10	20/10	20/10
Tiempo de lubricación (min)	3	3	3	3
Peso real (mg)	299 291-309	301 295-310	307 301-311	297 290-300
Densidad de volumen (g/cc)	0.4	0.53	0.37	0.42
Herramentaje (redondo, SC)	12/32	12/32	12/32	12/32
Dureza (promedio en Kp)	7.9	4.1	7.9	7.4

Equipo/Parámetros del Proceso	I	II	III	IV
Espesor (promedio en mm)	3.95	3.86	3.98	3.86
Friabilidad (4 min) (%)	0	0.1	0	0.1
Tiempo de desintegración (max) (seg)	18	75	55	21
Observación	Picado	Picado	Picado	Picado

Tabla 13. Parámetros del Proceso de Tableta

Equipo/Parámetros del Proceso	V	VI	VII	VIII
Tamaño de lote (kg)	0.5	0.5	0.5	0.5
Mezclador de cajón (cuarto de galón)	4	4	4	4
Tiempo de Pre-mezclado (min)	20/10	20/10	20/10	20/10
Tiempo de lubricación (min)	3	3	3	3
Peso real (mg)	418 413-421	299 293-307	419 413-426	301 296-305
Densidad de volumen (g/cc)	0.45	0.43	0.48	0.43
Herramentaje (redondo, SC)	12/32	12/32	12/32	12/32
Dureza (promedio en Kp)	9.1	8.5	9.0	8.4
Espesor (promedio en mm)	5.20	3.8	4.12	3.86
Friabilidad (4 min) (%)	0.3	0.2	0.2	0.1
Tiempo de desintegración (max) (seg)	31	30	29	20
Observación	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Las formulaciones de tableta IX a XI del Compuesto A se resumen en las Tablas 14 a 16. Los parámetros del proceso para su preparación se resumen en las Tablas 17 y 18.

Tabla 14. Formulación de Tableta IX

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	*50.0*	*15.4*
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	*151.5*	*46.6*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	*100.75*	*31.0*
Almidón de maíz, NF	*9.75*	*3.0*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*9.75*	*3.0*
Estearato de magnesio, NF	*3.25*	*1.0*
Total	*3.25*	*100*
Opadry pink 03K140004	*4% en peso de ganancia*	

Tabla 15. Formulación de Tableta X

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	50.0	15.4
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	149.55	46.0
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	100.75	31.0
Almidón de maíz, NF	9.75	3.0
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9.75	3.0
Ácido esteárico, NF	3.25	0.6
Estearato de magnesio, NF	3.25	1.0
Total	325.0	100
Opadry pink 03K140004	4% en peso de ganancia	

Tabla 16. Formulación de Tabletas XI

Ingredientes	**Cantidades**	
	mg	**%**
Compuesto A	50.0	3.85
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	74.82	57.55
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
Almidón de maíz, NF	3.90	3.00
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
Ácido Esteárico, NF	0.78	0.60
Estearato de magnesio, NF	1.30	1.00
Total	130.0	100
Opadry pink 03K170001	4% en peso de ganancia	

Tabla 17. Parámetros del Proceso de Tableta

Equipo/Parámetros del Proceso Mezclado/Compresión	**IX**	**X**	**XI**
Tamaño de lote (kg)	0.65	0.65	0.52
Mezclador de cajón usado (cuarto de galón)	4	4	4
Tiempo de Pre-mezclado (min)	20/10	20/10	20/10
Tiempo de lubricación (min)	3	3	3
Peso real (mg)	323 318-328	326 316-333	131 130-134
Densidad de volumen (g/cc)	0.40	0.42	0.48
Herramentaje (redondo, SC)	12/32	12/32	1/4
Dureza (promedio en Kp)	9.3	9.1	5.9
Espesor (promedio en mm)	4.09	4.12	3.72
Friabilidad (4 min) (%)	0.1	0.1	0.1
Tiempo de desintegración (max) (seg)	39	27	24
Observación	Picado	Ninguna	Ninguna

Tabla 18. Parámetros del Proceso de Tableta

Equipo/Parámetros del Proceso Recubrimiento	**IX**	**X**	**XI**
Tamaño de lote (kg)	0.27	0.27	0.30
Ganancia en peso (%)	4	4	4
Sólido en suspensión (%)	12	12	12
Charola (pulgada)	8	8	8
Tamaño de la boquilla (mm)	0.8	0.8	0.8

Equipo/Parámetros del Proceso Recubrimiento	**IX**	**X**	**XI**
Presión del aire atomizante (PSI)	9-10	10-12	9-10
Patrón (PSI)	12-13	12-13	11-12
Distancia la pistola-banco (pulgada)	3	3	3
Flujo de aire (CFM)	75	75	75
Velocidad de la charola (RPM)	16-18	14-17	14-17
Temperatura de entrada (°C)	75	75	72-73
Temperatura de escape (°C)	51-53	51-53	49-50
Velocidad de rocío	5-7	4-6	4-6
Observación	Apariencia aceptable		

Las tabletas de 5 mg y 50 mg (núcleo y recubiertas) se sometieron a evaluaciones de estabilidad a corto plazo y foto-estabilidad. La estabilidad a corto plazo de las tabletas de 50 mg se probó al almacenar durante 2 semanas a 40°C/75% de RH en una botella abierta. Los resultados se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19. Formulación de Tableta X (50 mg) Estabilidad a Corto Plazo de la Tableta

Tableta	**Compuesto A (%)**		**Impurezas totales (%)**	
	Inicial	Después de 2 semanas a 40°C/75% de RH	Inicial	Después de 2 semanas a 40°C/75% de RH
Núcleo	99.5	98.7	0.29	0.54
Recubierta	100.1	99.9	0.25	0.29

La foto-estabilidad de las tabletas de 50 mg también se probó y los resultados se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20. Formulación de Tableta X (50 mg) Foto-Estabilidad de la Tableta

Tableta	**Compuesto A (%)**		**Impurezas totales (%)**	
	Control	Muestra de foto-estabilidad	Control	Muestra de foto-estabilidad
Núcleo	99.3	99.0	0.21	1.25
Recubierta	99.6	97.4	0.26	0.31

La estabilidad a corto plazo de las tabletas de 5 mg se probó al almacenarlas durante 2 semanas a 40°C/75% de RH en una botella abierta. Los resultados se resumen en la Tabla 21. No se observó incremento mayor de impureza para las tabletas recubiertas de 50 mg después de dos semanas a

40°C/75% de RH y la exposición a la luz. El recubrimiento se presenta que ofrece protección aceptable contra la humedad y la luz.

Tabla 21. Formulación de Tableta X (5 mg) Estabilidad a Corto Plazo de la Tableta

Tableta	**Compuesto A (%)**		**Impurezas totales (%)**	
	Inicial	Después de 2 semanas a 40°C/75% de RH	Inicial	Después de 2 semanas a 40°C/75% de RH
Núcleo	102.3	102.3	0.24	0.92
Recubierta	101.1	100.7	0.21	1.11

La foto-estabilidad de las tabletas de 5 mg también se probó y los resultados se resumen en la Tabla 22.

Tabla 22. Tableta (5 mg) Foto-Estabilidad de la Tableta

Tableta	**Compuesto A (%)**		**Impurezas totales (%)**	
	Control	Muestra de foto-estabilidad	Control	Muestra de foto-estabilidad
Núcleo	99.5	97.9	0.27	2.85
Recubierta	99.0	101.0	0.23	0.84

Las formulaciones de tableta XII (50 mg), XIII (20 mg), y XIV (5 mg) se resumen en las Tablas 23, 24 y 25.

Tabla 23. Formulación de Tableta XII (50 mg)

Ingredientes	**Cantidades**	
	mg	**%**
Compuesto A	50.0	15.38
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	159.95	49.22
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	100.75	31.00
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	9.75	3.00
Ácido esteárico, NF	1.30	0.40
Estearato de Magnesio, NF	3.25	1.00
Total	325.0	100
Opadry pink 03K140004	13.0	4% en peso de ganancia

Tabla 24. Formulación de Tableta XIII (20 mg)

Ingredientes	**Cantidades**	
	mg	**%**
Compuesto A	20.0	15.38
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
Ácido esteárico, NF	0.52	0.40
Estearato de Magnesio, NF	1.30	1.00
Total	130.0	100
Opadry pink 03K140004	4% en peso de ganancia	

Tabla 25. Formulación de Tabletas XIV (5 mg)

Ingredientes	**Cantidades**	
	mg	**%**
Compuesto A	5.0	3.80
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
Ácido esteárico, NF	0.52	0.40
Estearato de Magnesio, NF	1.30	1.00
Total	130.0	100
Opadry pink 03K140004	5.2	4% en peso de ganancia

No se observó evento durante la preparación de las tabletas de las Formulaciones XII, XIII, o XIV. Las tabletas de 20 mg y 50 mg se comprimieron en varias fuerzas de compresión para estimar la compresibilidad y definir un intervalo de dureza. Los parámetros para la preparación de las tabletas para estimar la compresibilidad se resumen en las Tablas 26 (mezclado/compresión) y 27 (recubrimiento). Las tabletas de 20 mg se recubrieron con Opadry Yellow 03K12429, mientras que las tabletas de 50 mg no se recubrieron. Las tabletas de núcleo y recubiertas (20 mg) se probaron para la disolución. Se encontró que no hay diferencia significativa entre la disolución de las tabletas de núcleo y recubiertas (FIG. 5).

Tabla 26. Parámetros del Proceso para Formulaciones de Tableta de 50 mg y 20 mg (Mezclado/Compresión)

Equipo/Parámetro del Proceso	**50 mg**	**20 mg**
Tamaño de Lote (kg)	2.21 (Mezcla Común)	
Mezclador de cajón usado (cuarto de galón)	8	
Tiempo de Pre-mezclado (min)	20/10	
Tiempo de lubricación (min)	3	
Peso real (mg)	327 313-339	129 124-135
Densidad de volumen (g/cc)	0.41	0.41
Herramentaje (redondo, SC)	12-31	¼
Dureza (promedio en Kp)	Hig Alto-3.6 Bajo-5 Objetivo-9.9	Alto-9.0 Bajo-3.87 Objetivo-6.1
Espesor (promedio en mm)	4.26	3.76
Friabilidad (4 min) (%)	0.09	0.04
Tiempo de desintegración (max) (seg)	39	22
Observaciones	Ninguna	Ninguna

Tabla 27. Parámetros del Proceso para Formulación XIII (recubrimiento)

Equipo/Parámetro del Proceso	**20 mg**
Tamaño de lote (kg)	0.27
Ganancia en peso (%)	4
Sólido en suspensión (%)	12
Charola (pulgada)	8
Tamaño de la boquilla (mm)	0.8
Presión del aire atomizante (PSI)	9-10
Patrón (PSI)	11-12
Distancia de la pistola-lecho (pulgada)	3
Flujo de aire (CFM)	75
Velocidad de la charola (RPM)	14-16
Temperatura de entrada (°C)	65
Temperatura de escape (°C)	45-47
Velocidad de rocío	4-5
Observación	Recubrimiento aceptable

Las formulaciones de tableta de lote del Compuesto A se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28. Formulaciones de Tableta de Lote

Ingredientes	***5 mg***	***20 mg***
	mg	***mg***
Compuesto A	*45.0*	*180.0*
Monohidrato de lactosa	*710.82*	*575.82*
Celulosa microcristalina	*362.70*	*362.70*
Croscarmelosa sódica	*35.10*	*35.10*
Ácido Esteárico	*4.68*	*4.68*
Estearato de magnesio	*11.70*	*11.70*
Total	*117.0*	*117.0*
Opadry® II Pink	*65.52*	–
Opadry® Yellow	–	*65.52*

La formulación de Tableta XV (45 mg) se resume en la Tabla 29. La formulación de tableta XV se puede preparar utilizando la metodología proporcionada en la presente u otros métodos conocidos para un experto en la técnica.

Tabla 29. Formulación de tableta XV (45 mg)

Ingredientes	***Cantidades***	
	mg	***%***
Compuesto A	*45.0*	*15.38*
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	*143.955*	*49.22*
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	*90.675*	*31.00*
Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	*8.775*	*3.00*
Ácido Esteárico, NF	*1.170*	*0.40*
Estearato de Magnesio, NF	*2.925*	*1.00*
Total	*292.50*	*100*
Opadry pink 03K140004	*11.7*	*4% en peso de ganancia*

El tamaño de lote de la tableta de concentración de 45 mg actual es aproximadamente 10,000 tabletas o aproximadamente 3.5 kg (aproximadamente 20% en promedio se suministra para permitir las pérdidas durante la fabricación).

6.4.2 DESARROLLO DE UN VEHÍCULO DE DOSIS ORAL DEL COMPUESTO A ENRIQUECIDO CON ^{14}C

Se preparó una solución utilizando cantidades apropiadas de 50:50 (v:v) EtOH:PEG 400, [^{14}C]-Compuesto A, y Compuesto A para lograr una concentración final de 28.6 mg/ml. Una alícuota de la solución se transfirió a una

cápsula blanca Tamaño 00 Capsugel® V Caps Plus Hipromelosa para la administración de dosis. Los datos de estabilidad preliminares indicaron que la solución a granel en el proceso es estable durante por lo menos 48 horas cuando se almacena a condiciones refrigeradas y se protege de la luz.

La sustancia de fármaco del Compuesto A se disolvió en cinco combinaciones de solvente diferentes de EtOH y PEG 400. Las combinaciones de solventes seleccionadas fueron EtOH al 100%, 80:20 (v:v) EtOH:PEG 400, 50:50 (v:v) EtOH:PEG 400, 20:80 (v:v) EtOH:PEG 400 y PEG 400 al 100%. Debido a los problemas de solubilidad y viscosidad, no se analizaron las formulaciones de EtOH al 100% y PEG 400 al 100%.

La soluciones de 80:20 (v:v)EtOH:PEG 400, 50:50 (v:v) EtOH:PEG 400 y 20:80(v:v) EtOH:PEG 400 se prepararon a una concentración de 28.6 mg/mL y se diluyeron a 257 µg/ml para el análisis. Estas muestras se analizaron en T = 0 y se almacenaron en RTmp/PFL y REF/PFL hasta el análisis en T = 72 horas de post-preparación.

La estabilidad de la solución se realizó en la solución de dosificación de [^{14}C]-Compuesto A para establecer la estabilidad durante por lo menos 48 horas protegida de la luz a condiciones refrigeradas y temperatura ambiental. Después del análisis en T=0, T=24 horas y T=48 horas, se determinó que la solución de dosificación de [^{14}C]-Compuesto A fue estable durante por lo menos 48 horas protegida de la

luz en condiciones refrigeradas. La degradación se observó en 48 horas para la solución de [^{14}C]-Compuesto A que se almacenó a temperatura ambiente y se protegió de la luz.

La formulación final para la solución de dosificación de [^{14}C]-Compuesto A se desarrolló para suministrar una sola cápsula que contiene una solución de 20 mg del Compuesto A con un microtrazador de [^{14}C]-Compuesto A (200 nCi).

La formulación se preparó utilizando 50:50 (v:v) EtOH:PEG 400. [^{14}C]-Compuesto A, y la sustancia de fármaco del Compuesto A para lograr una concentración final de 28.6 mg/mL. Los datos de estabilidad preliminar indican que esta formulación fue estable durante por lo menos 48 horas cuando se almacena en condiciones refrigeradas y protegidas de la luz.

6.5 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

6.5.1 UN ESTUDIO CRUZADO, ALEATORIZADO, DE ETIQUETA ABIERTA, DE FASE I PARA EVALUAR LA FARMACOCINÉTICA DEL COMPUESTO A DESPUÉS DE UNA SOLA DOSIS ORAL DE LA TABLETA Y FORMULACIONES DE CÁPSULA EN SUJETOS ADULTOS MASCULINOS SANOS.

Ciertas formulaciones proporcionadas en la presente se evaluaron en un estudio cruzado, aleatorizado, de etiqueta abierta, de Fase 1. El estudio tiene una fase de Clasificación, tres periodos de Tratamiento y Recolección de

Muestra, y una visita de seguimiento.

Dentro de no más de 21 días (Día 21) y no menos de 2 días (Día 2) antes del inicio del Período 1, los sujetos se sometieron a procedimientos de clasificación de rutina, incluyendo el examen físico, electrocardiograma de 12 conductores (ECG), estimación de signos vitales, pruebas de seguridad de laboratorio clínico (química del suero, hematología y urinálisis), clasificación de serología, niveles de glucosa en ayunas y clasificación para fármaco/alcohol.

Los sujetos elegibles regresaron al centro del estudio en el Día-1 del Período 1 para las estimaciones de línea de base. Durante cada período de estudio, los sujetos fueron domiciliados en el centro del estudio desde el Día-1 hasta el Día 5. Los sujetos se retiraron del centro de estudio en la mañana del Día 5 en la revisión de seguridad satisfactoria y la terminación de los procedimientos relacionados con el estudio.

En el Día 1 del Período 1, después de un período de ayunas durante la noche de por lo menos 8 horas, los sujetos se aleatorizaron a una de los siguientes 3 secuencias para recibir el Tratamiento A, B o C (Tabla 30).

Tabla 30. Secuencias de Tratamiento

	Período 1	**Período 2**	**Período 3**
Secuencia 1	A	B	C
Secuencia 2	B	C	A
Secuencia 3	C	A	B

En el Tratamiento A, un Compuesto A de referencia de 20 mg API en cápsula se administró oralmente después de por lo menos 8 horas de ayuno con 240 mL de agua a temperatura ambiental, no carbonatada. En el Tratamiento B, una tableta de 20 mg del Compuesto A (Formulación de Tableta XIII) se administró bajo condiciones en ayunas. En el Tratamiento C, cuatro tabletas de 5 mg del Compuesto A (Formulación de Tableta XIV) se administraron bajo condiciones en ayunas. La tableta de 20 mg y las cuatro tabletas de 5 mg se administraron oralmente después de por lo menos 8 horas de ayuno con 240 mL de agua a temperatura ambiental, no carbonatada.

Los períodos se separaron por un período de lavado de por lo menos 7 días (no más de 10 días) antes de la dosis previa a la siguiente dosis. En ciertos casos, es aceptable un lavado más largo.

Para cada período, se recolectaron muestras de sangre en serie antes de la dosificación (cero horas) y en 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, y 96 horas después de la dosificación. Las concentraciones en el plasma del Compuesto A se determinaron para obtener los parámetros de PK tales como AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, y Vz/F

para el Compuesto A. Los parámetros de PK del plasma se calcularon utilizando métodos no compartimentales. El análisis de variación (ANOVA) se realizó en el AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} transformado con log natural para el Compuesto A. Las relaciones medias geométricas (prueba/referencia) y sus intervalos de confidencia de 90% también se calcularon. Para el T_{max}, no se utilizó el análisis paramétrico para producir diferencias medias.

Las muestras de sangre para estimar PD se recolectaron en la línea de Base (Día-1) en el Período 1 para todos los sujetos. Después de la aleatorización, las muestras de sangre PD en serie se recolectaron solamente en cada período en el cual se administró el Tratamiento B (formulación de tableta de 20 mg). Las muestras se recolectaron antes de la dosificación (cero hora) y en 1, 5, 3, 6, 8, 12, 24, y 48 horas después de la administración del Tratamiento B. Las muestras se utilizaron para el análisis de biomarcador que involucran niveles de medición de pAKT (mTORC2), p4EB-P1 y/o pS6RP (mTORC1); y/o y pAKT (mTORC2) mediante la citometría de flujo utilizando muestras de sangre entera y/u otros biomarcadores exploradores en muestras de pre- y post-tratamiento en diferentes puntos de tiempo. Los datos de biomarcador se utilizaron para la exploración de las relaciones de PK-PD.

La seguridad se inspeccionó por todo el estudio.

Las evaluaciones de seguridad incluyeron el reporte de AE, exámenes físicos, mediciones de signos vitales, ECGs, y pruebas de seguridad de laboratorio clínico. Las medicaciones concomitantes se estimaron y se registraron por todo el estudio desde el consentimiento informado en tiempo que se obtuvo hasta la visita de seguimiento.

Todos los sujetos regresaron a la clínica dentro de 7 a 10 días después de la última dosis en el Período 3 para las estimaciones de seguridad de seguimiento. En el caso de que un sujeto descontinuará prematuramente del estudio, se hizo cada esfuerzo razonable (y se documentó) para asegurar que todos los procedimientos y evaluaciones programados para la visita de seguimiento se realizaran en el momento de la descontinuación o una visita de seguimiento se programó dentro de 7 a 10 días desde el día de descontinuación.

Resultados: Los parámetros de PK mayores se resumen en las Tablas 31 y 32 (ver la FIG. 8 para perfiles de concentración de plasma-tiempo).

Tabla 31. Parámetros Farmacocinéticos (Media Geométrica (CV% Geométrico))

Parámetro	**Tratamiento A (n = 18)**		**Tratamiento B (n = 17)**	**Tratamiento C (n = 17)**
	Comp. A	**Metabolito de O-Desmetilo**		
T_{max}* (h)	1.5 (1-3)	3.0(2-24)	1.5 (1-2.5)	1.00 (1-3)
C_{max} (ng/mL)	190 (20)	503 (24)	198 (22)	212 (29)
$AUC0_{0-\infty}$, (ng.h/mL)	985 (26)	11928 (23)	988 (27)	980 (30)
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	934 (24)	7484 (22)	944 (26)	938 (29)
Vz/F (L)	167 (28)	ND	161 (28)	158 (30)
CL/F (L/h)	20.3 (23)	ND	20.2 (27)	20.4 (30)
$t_{1/2}$ (h)	5.7 (24)	14.3 (20)	5.6 (22)	5.4 (23)

* T_{max} presentada como media (intervalo).

Tabla 32

Parámetro	**Tratamiento**	**N**	**Geometria Media**	**Ralación de Medias**	**90% Cl de Relación (%) de las Medias**	**CV% de Intra-Sujecto**
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	A	18	941.2	99.7 (B vs A) 99.3 (C vs A)	94.7-105.0 94.3-104.6	8.9
	B	17	938.5			
	C	17	934.7			
AUC_{∞} (ng.h/mL)	A	18	985.4	99.3 (B vs A) 98.4 (C vs A)	94.8-104.0 94.0-103.1	8.0
	B	17	978.4			
	C	17	969.8			
C_{max} (ng.h/mL)	A	18	190.2	103.8 (B vs A) 111.6 (C vs A)	93.6-115.0 100.7-123.7	17.9
	B	17	197.4			
	C	17	212.3			

Abreviaciones: AUC_{∞} = área bajo la curva de

concentración de plasma contra el tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito; AUC_{0-t} = área bajo la curva de concentración de plasma contra el tiempo desde el tiempo 0 a la última concentración cuantificable; CI = intervalo de confidencia.Conclusiones: Las farmacocinéticas del Compuesto A son comparables después de la administración de una sola dosis de las formulaciones de tableta de Compuesto A de 20 mg y API en cápsula en sujetos masculinos adultos sanos.

6.5.2 ESTUDIO DE ETIQUETA ABIERTA, DE FASE I PARA EVALUAR EL METABOLISMO Y EXCRECIÓN DEL COMPUESTO A Y EL EFECTO DEL ALIMENTO EN LA FARMACOCINÉTICA DEL COMPUESTO A EN SUJETOS ADULTOS MASCULINOS SANOS.

Los objetivos primarios de este estudio son: caracterizar la biotransformación y excreción del Compuesto A después de una sola dosis oral de 20 mg de la cápsula de Compuesto A que contiene un microtrazador de solución de [^{14}C]-Compuesto A en sujetos masculinos sanos (Parte 1) y para evaluar el efecto de una comida alta en grasa en la farmacocinética (PK) del Compuesto A después de una sola dosis de 20 mg oral de la tableta del Compuesto A (Parte 2).

Los objetivos secundarios de este estudio son para evaluar la tolerabilidad del Compuesto A después de una sola dosis oral de 20 mg de la cápsula del Compuesto A que contiene un microtrazador de solución de [^{14}C]-Compuesto A en

sujetos adultos masculinos sanos (Parte 1), para evaluar el efecto de una comida alta en grasa sobre el PK del metabolito de O-desmetilo del Compuesto A después de una sola dosis oral de 20 mg de la tableta del Compuesto A (Parte 2) y para evaluar la tolerabilidad del Compuesto A después de una sola dosis oral de 20 mg de la tableta del Compuesto A en sujetos adultos masculinos sanos (Parte 2).

Los puntos finales primarios de la Parte 1 son: [^{14}C]-radiactividad total en la sangre entera, plasma, orina y heces; excreción acumulativa de [^{14}C]-radiactividad total (como fracción de la dosis radioactiva) en orina y heces; [^{14}C]-radiactividad total de las relaciones de sangre entera a plasma; concentración del Compuesto A y el metabolito de O-desmetilo del Compuesto A en las muestras de plasma, orina, y heces recolectadas hasta 14 veces desde el día antes de la dosificación a 8 días después de la dosificación; y caracterización del metabolito y perfilado en las muestras de plasma, orina y fecales. Los parámetros de PK en el plasma para radiactividad total, el Compuesto A y el metabolito de O-desmetilo del Compuesto A (por ejemplo, C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{∞}, $t_{1/2}$) serán determinados siempre y cuando estén disponibles datos suficientes.

Los puntos finales primarios de la Parte 2 son: parámetros de PK en el plasma (por ejemplo, C_{max}, T_{max}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$) para el Compuesto A y el metabolito de O-desmetilo del

Compuesto A bajo condiciones alimentadas en ayunas.

Los puntos finales secundarios compartidos de la Parte 1 y Parte 2 son: Reporte de evento adverso (AE) (incluye reporte de AE [SAE] serio); Examen físico completo; Prueba de seguridad de laboratorio clínico; Mediciones de signo vital; Electrocardiograma de 12 electrodos (ECGs); y medicaciones concomitantes.

El punto final secundario de la Parte 2 es: Parámetros de PK en el plasma (por ejemplo, C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{∞}, $t_{1/2}$) para el metabolito de O-desmetilo del Compuesto A bajo condiciones alimentadas y en ayunas.

Esto será un estudio de 2 tratamientos, aleatorizados (parte 1 únicamente) de etiqueta abierta, de 2 partes, de un solo centro en masculinos adultos sanos (n=18). Dentro de no más de 28 días (Día-28) antes del inicio de la Parte 1 o Parte 2, los sujetos serán sometidos a procedimientos de clasificación de rutina, que incluyen el examen físico, electrocardiograma de 12 electrodos (ECGs), signos vitales, pruebas de seguridad de laboratorio clínico (química de plasma o de suero, hematología y urinálisis), clasificación de serología, niveles de glucosa en ayunas (incluyendo HbA1C) y clasificación por fármaco y alcohol.

En el Día 1 de la Parte 1, los sujetos quienes continúan siendo calificados para la participación en el estudio serán enrolados después de un ayuno durante la noche

de por lo menos 8 horas. Para la Parte 2 y en el Día 1 del Período 1, los sujetos quienes continúan siendo calificados para la participación en el estudio serán asignados aleatoriamente a 1 de 2 secuencias de tratamiento (Grupo 2 o Grupo 3) y enrolados en la Parte 2 después de un ayuno durante la noche de por lo menos 8 horas. Los sujetos serán enrolados en la Parte 1) y la Parte 2) para recibir el Tratamiento A o B en uno de los siguientes 3 grupos:

Parte del Estudio	Grupo	Período 1	Período 2
Parte 1	Grupo 1 (n = 6)	Tratamiento A (en ayunas)	NA
Parte 2	Grupo 2 (n = 6)	Tratamiento B (en ayunas)	Tratamiento B (alimentado)
	Grupo 3 (n = 6)	Tratamiento B (alimentado)	Tratamiento B (en ayunas)

Tratamiento A: Una sola dosis oral de 20 mg de la cápsula del Compuesto A que contiene un microtrazador de la solución de [^{14}C]-Compuesto A bajo condiciones en ayunas.

Tratamiento B: Una sola dosis oral de 20 mg de la tableta del Compuesto A bajo condiciones en ayunas o alimentado. Diseño de la Parte 1: Después de la clasificación, los sujetos (n = 6) elegibles para la participación en el estudio regresarán al centro del estudio en el Día-1 para las estimaciones de línea de base. Los sujetos quienes continúan siendo calificados para la participación en el estudio serán enrolados en el estudio en la mañana del Día 1. Los sujetos recibirán el Tratamiento A

después del ayuno durante la noche durante por lo menos 8 horas y continuarán en ayuno (no consumiendo cualquier alimento) hasta 4 horas después de la dosificación en la mañana del Día 1. El agua será permitida durante el período en ayunas. Los sujetos serán enviados al centro del estudio desde el Día-1 hasta la mañana del Día 8. Los sujetos serán retirados del centro de estudio en la mañana del Día 8 en revisión de seguridad satisfactoria y terminación de los procedimientos relacionados con el estudio.

Las muestras de sangre en serie (10 mL) serán recolectadas en predosis (0 horas) y en 0.5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, y 168 de post-dosis. La [^{14}C]-radiactividad total será determinada en la sangre, plasma, orina y heces. Las relaciones de sangre a plasma serán calculadas para determinar el particionamiento para la [^{14}C]-radiactividad total. Las muestras de orina serán recolectadas en predosis (dentro de 2 horas antes de la administración de la dosis) y en los siguientes intervalos de recolección de post-dosis: 0 a 6, 6 a 12, 12 a 24, 24 a 48, 48 a 72, 72 a 96, 96 a 120, 120 a 144, 144 a 168 horas. El volumen de orina total recolectado en cada intervalo será registrado para la determinación de la fracción de dosis excretada en la orina. Todas las muestras fecales serán recolectadas diariamente desde el Día-1 hasta el Día 8 y el peso de las recolecciones fecales diarias será acumulado y

registrados.

Diseño de la Parte: La Parte 2 será un estudio cruzado de 2 períodos; en el Período 1, los sujetos (n = 12) serán aleatorizados para recibir ya sea una dosis de 20 mg oral de la tableta del Compuesto A (Tratamiento B) bajo condiciones alimentadas (n = 6) o en ayunas (n = 6). En el Período 2, los sujetos recibirán el Tratamiento B bajo condiciones conversas en base a la asignación del tratamiento en el Período 1. Después de la clasificación, los sujetos (n=12) elegibles para la participación en el estudio regresarán al centro del estudio en el Día-1 para las estimaciones de línea de base. Los sujetos quienes continúan siendo calificados para la participación en el estudio serán aleatorizados y enrolados en el estudio en la mañana del Día 1. Los sujetos (n = 6) serán enrolados y aleatorizados para recibir el Tratamiento B bajo condiciones alimentadas o en ayunas en la mañana del Día 1 después del ayuno durante por lo menos 8 horas. Los sujetos alimentados serán servidos con un desayuno de comida alta en grasa estándar, o su equivalente, que debe ser consumido dentro de 30 minutos desde el suministro. La dosificación debe ocurrir 30 minutos (±5 minutos) después de servir un desayuno al sujeto. Todos los sujetos (alimentados y en ayunas) ayunarán (no consumirán cualquier alimento) hasta 4 horas de post-dosis. El agua será permitida durante el período de ayuno.

Los sujetos serán enviados al centro del estudio desde el Día-1 hasta la mañana del Día 5 de cada período. Los sujetos serán retirados del centro del estudio en la mañana del Día 5 en la revisión de seguridad satisfactoria y la terminación de los procedimientos relacionados con el estudio. Los datos de seguridad y tolerabilidad serán inspeccionados y recolectados después de cada período de dosificación. Los Periodos 1 y 2 serán separados mediante un período de lavado de por lo menos 7 días (no más de 10 días) antes de la dosis previa a la siguiente dosis. En ciertos casos, un lavado más largo puede ser aceptable si se está de acuerdo previamente.

Las muestras de sangre en serie (10 mL) serán recolectadas en predosis (0 horas) y en 0.5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48, 72 y 96 de post-dosis para la determinación de concentraciones en el plasma del Compuesto A y el metabolito de O-desmetilo del Compuesto A. La seguridad será inspeccionada por todo el estudio; las evaluaciones de seguridad incluirán el reporte de AE, exámenes físicos, mediciones de signo vital, ECG, y pruebas de seguridad de laboratorio clínico. Las medicaciones concomitantes serán estimadas y registradas por todo el estudio también. Además, durante la permanencia en la clínica de los sujetos (es decir, período de confinamiento), los niveles de glucosa en el plasma en ayunas serán inspeccionados como parte de las pruebas de seguridad de laboratorio clínico. Para las Partes

1 y 2, todos los sujetos regresarán a la clínica dentro de 7 a 10 días después de la última dosis para las estimaciones de seguridad de seguimiento. En el caso de que un sujeto descontinué prematuramente del estudio, tal esfuerzo razonable debe ser hecho (y documentado) para asegurar que todos los procedimientos y evaluaciones programadas para la visita de seguimiento se realizan en el momento de la descontinuación o una visita de seguimiento debe ser programada dentro de 7 a 10 días desde el día de descontinuación.

Dosificación de la Parte 1: Los sujetos ayunarán durante la noche durante por lo menos 8 horas antes de la administración del Compuesto A. En la mañana del Día 1, cada sujeto será dosificado bajo condiciones en ayunas una sola dosis oral de 20 mg de la cápsula del Compuesto A que contiene el microtrazador de [^{14}C]-Compuesto A en una solución de etanol/polietilenglicol. La actividad específica exacta, pureza química y pureza radioquímica será determinada antes de la dosificación. Después de la dosificación, los sujetos continuarán en ayunas hasta 4 horas después de la dosificación; después, serán servidos con comidas y bocadillos estándares. El tiempo de dosificación será registrado en los documentos de fuente y CRF. La instrucción de dosificación y el cálculo para la dosis real administrada a cada sujeto será proporcionada en

o antes del inicio del estudio. La dosis real del microtrazador [^{14}C]-Compuesto A administrado a cada sujeto será calculada en base a la concentración de radiactividad medida (dpm/g) de la solución en la cápsula.

Dosificación de la Parte 2: En la Parte 2, los sujetos ayunarán durante la noche durante por lo menos 8 horas antes de la administración del Compuesto A. En la mañana del Día 1, cada sujeto recibirá una tableta de 20 mg del Compuesto A oralmente. Los sujetos aleatorizados para recibir el Compuesto A bajo condiciones de alimentación serán servidos con una comida alta en grasa estándar (desayuno).

La comida alta en grasa estándar o su equivalente deben ser consumidos dentro de 30 minutos de ser servida. La dosificación debe presentarse a 30 minutos (±5 minutos) después de servir la comida. La tableta será administrada con aproximadamente 240 mL de agua a temperatura ambiental, no carbonatada. Después de la dosificación, los sujetos continuarán ayunando hasta 4 horas después de la dosificación.

Los sujetos enrolados en el estudio pasarán un total de aproximadamente 8 semanas en el estudio.

Los sujetos deben satisfacer todos los siguientes criterios de inclusión para ser elegibles para el enrolamiento en el estudio: 1. Debe entender y

voluntariamente firmar un ICD escrito antes de que se realicen cualquiera de los procedimientos relacionados con el estudio y ser capaz de adherirse a las restricciones y programas de examen; 2. Debe ser capaz de comunicarse con el investigador y la administración clínica y entender y cumplir con los requerimientos del estudio; 3. Debe ser una persona masculina de 18 a 55 años de edad (inclusive) en el tiempo de firmar, con un BMI (peso (kg)/(altura (m^2)) entre 18 y 33 kg/m^2 (inclusive) y pesar entre 60 y 100 kg (132 a 220 lbs, inclusive); 4. Debe ser sano (en clasificación y Día-1) como es determinado por el investigador en la base de la historia médica, examen físico, resultados de la prueba de seguridad de laboratorio clínico, signos vitales, y ECG de 12 electrodos (signos vitales (presión sanguínea sistólica y diastólica, frecuencia de pulso y temperatura corporal oral) será estimada en la posición supina después de que el sujeto ha reposado durante por lo menos durante 5 minutos, el sujeto debe ser afebril (febril se define como ≥ 38.5°C o 101.3 Fahrenheit), la presión sanguínea sistólica en el intervalo de 90 a 140 mmHg, presión sanguínea diastólica en el intervalo de 60 a 90 mmHg, y frecuencia de pulso en el intervalo de 45 a 100 bpm, valor de glucosa en el plasma en ayunas de clasificación dentro de los límites normales de la institución y HbA1C <6%); 5. Sujetos (con o sin vasectomía) deben estar de acuerdo para utilizar

contracepción de barrera (por ejemplo, condón de látex o cualquier condón no de látex no hecho de membrana natural (animal) (por ejemplo, poliuretano)) y otro método (por ejemplo, espermicida) cuando copula en actividad sexual con mujeres de potencial para tener niños durante el conducto del estudio, y durante 90 días después de la última dosis de la medicación del estudio; y 6. Debe estar de acuerdo de no donar sangre o plasma (diferente para este estudio) mientras que participa en este estudio, y durante por lo menos 28 días después de la última dosis del fármaco de estudio.

La presencia de cualquiera de lo siguiente excluirá a un sujeto del enrolamiento en el estudio: 1. Historia reciente (es decir, dentro de 3 años) de cualquiera de los trastornos clínicamente significativos neurológicos, gastrointestinales, hepáticos, renales, respiratorios, cardiovasculares, metabólicos, endocrinos, hematológicos, dermatológicos, psicológicos y otros trastornos mayores; 2. Cualquier condición, que incluye la presencia de las normalidades del laboratorio, que pone al sujeto en riesgo inaceptable si el participará en el estudio, o confunde la habilidad para interpretar los datos del estudio; 3. Uso de cualquier medicación sistémica o tópica prescrita dentro de 30 días de la primera dosis; 4. Uso de cualquier medicación sistémica o tópica no prescrita (incluyendo medicinas herbales) dentro de 7 días de la primera administración de

dosis (con la excepción de vitaminas/suplementos minerales); 5. El sujeto utilizó cualquiera de los inhibidores o inductores de enzima metabólica (es decir, inductores o inhibidores de CYP3A o planta de San Juan) dentro de 30 días de la primera administración de dosis; 6. Presencia de cualquiera de las condiciones quirúrgicas o médicas que afectan posiblemente la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, o planes de tener procedimientos electivos o médicos durante el conducto del experimento; 7. Exposición a un fármaco de investigación (nueva entidad química) dentro de 90 días antes de la primera administración de dosis; 8. Donación de sangre o plasma dentro de 60 días antes de la primera administración de dosis; 9. Historia de múltiples alergias a fármacos (es decir, 2 o más); 10. Cualquier enfermedad alérgica significativa clínica (excluyendo la fiebre de heno no activa), excluyendo las alergias estacionales no activas y el asma de infancia pasado por al menos 3 años; 11. Historia de abuso de drogas dentro de 2 años antes de la primera dosificación, o prueba de clasificación de droga en orina positiva debido a ingerir drogas; 12. Historia de abuso de alcohol dentro de 2 años antes de la dosificación, o clasificación de alcohol positiva; 13. Fuma más de 10 cigarros o consume el equivalente en tabaco, por día; 14. Se sabe que tiene, o se prueba positivo para, activo para

hepatitis B o hepatitis C activa o crónica, o anticuerpos HIV; 15. Vacunación recibida (excluyendo la vacunación de influenza estacional) dentro de 90 días de la administración del fármaco del estudio; o 16. Para la Parte 1 únicamente: Exposición previa a fármacos de investigación radiactivos dentro de 6 meses antes de la verificación, y exposición previa a la radiación relacionada con trabajo, de diagnóstico o terapéutica dentro de 12 meses antes de la verificación.

Los criterios de inclusión/exclusión serán estimados en la clasificación. La elegibilidad del sujeto será confirmada nuevamente en el día de admisión (Día-1) del primer período y/o antes de la aleatorización en el Día 1, mediante el examen físico, clasificación de fármaco, pruebas de seguridad en laboratorio clínico signos vitales y ECGs.

Resultados preliminares: 11/12 sujetos enrolados completaron la Parte 2. Los resultados se exponen en la Tabla 33, enseguida.

Tabla 33. Parámetros Farmacocinéticos de Media Geométrica CV% Después de una Sola Dosis Oral de 20 mg

Parámetro	**En ayunas (n = 11)**		**Alimentado (n = 11)**	
	Comp. A	**Metabolito de O-desmetilo**	**Comp. A**	**Metabolito de O-desmetilo**
T_{max}*(h)	1.00 (1-2)	3.00 (1-3)	3.00 (1-3)	6.00 (3-12)
C_{max}(ng/mL)	182 (24)	425 (23)	156 (27)	364 (28)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	1005 (38)	9834 (38)	1195 (38)	10131 (35)
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	955 (35)	6401 (30)	1131 (34)	6271 (29)
Vz/F (L)	151 (28)	34.7 (28)	125 (20)	42.6 (30)
CL/F (L/h)	19.9 (38)	2.0 (38)	16.7 (38)	2.0 (36)
$t_{1/2}$ (h)	5.3 (33)	14.8 (25)	5.2 (27)	14.9 (29)

*T_{max} presentada como media (intervalo).

Conclusiones: Después de la administración del Compuesto A con una comida alta en grasa a sujetos masculinos adultos sanos, hay una disminución del 17% aproximada en la C_{max} del Compuesto A y un incremento del 20% aproximado en la exposición total (AUC_{inf}). Hay un retardo de 2 horas en T_{max}. Después de la administración del Compuesto A con una comida alta en grasa a sujetos masculinos adultos sanos, hay una disminución del 17% aproximada en la C_{max} del metabolito O-desmetilo y un incremento de 3% aproximado en la exposición total (AUC_{inf}). También hay un retardo de 3 horas en T_{max}.

Las modalidades descritas en la presente no van a ser limitadas en alcance por las modalidades específicas descritas en los ejemplos que se proponen como ilustraciones de unos cuantos aspectos de las modalidades descritas y cualquiera de las modalidades que son funcionalmente equivalentes están abarcadas por la presente descripción. En realidad, varias modificaciones de las modalidades descritas en la presente están en adición de aquellas mostradas y descritas aquí que llegarán a ser evidentes a aquellos expertos en la técnica y se proponen para encontrarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Un número de referencias se han citado, las descripciones de las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan en la presente composiciones de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, formas sólidas, isotopólogos, y metabolitos de los mismos y métodos de su uso para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o padecimiento.

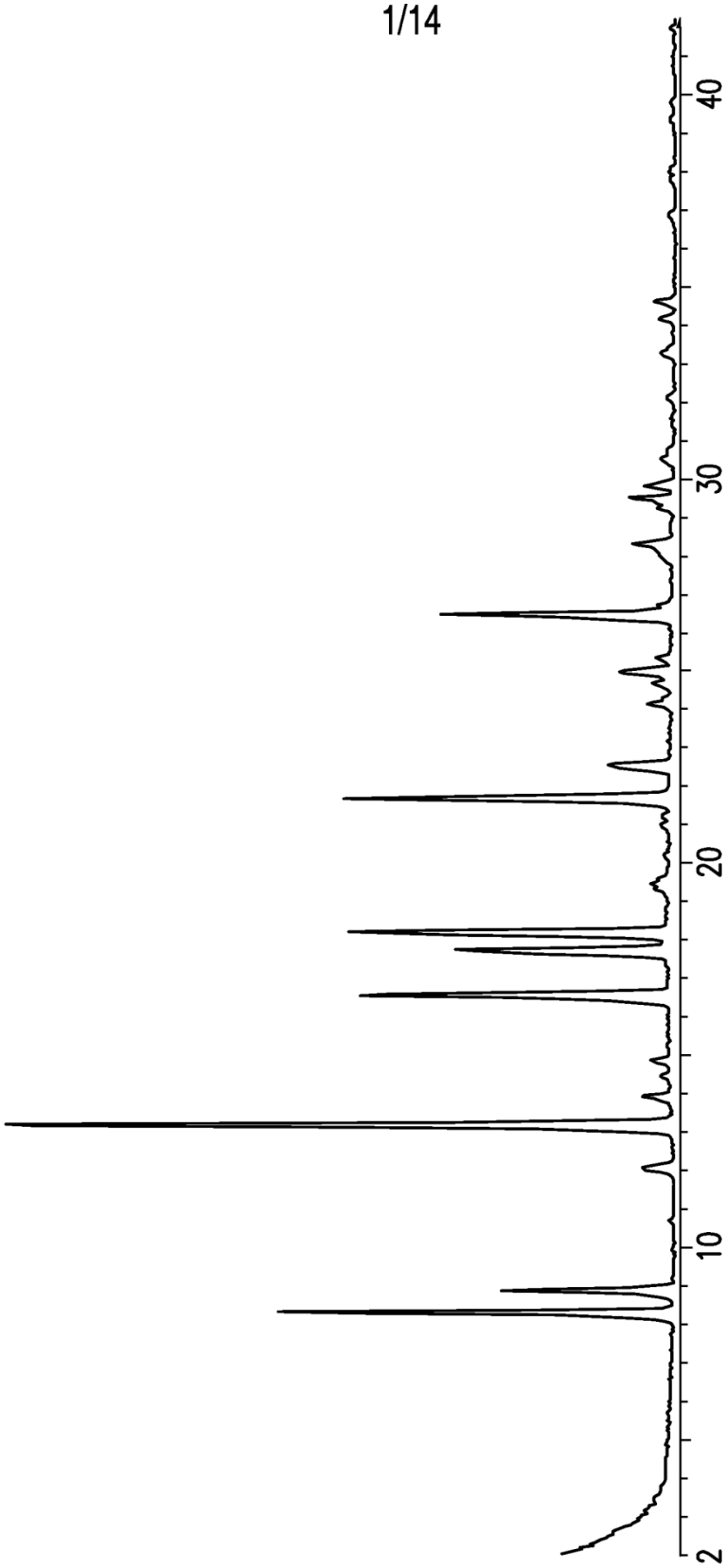


FIGURA 1

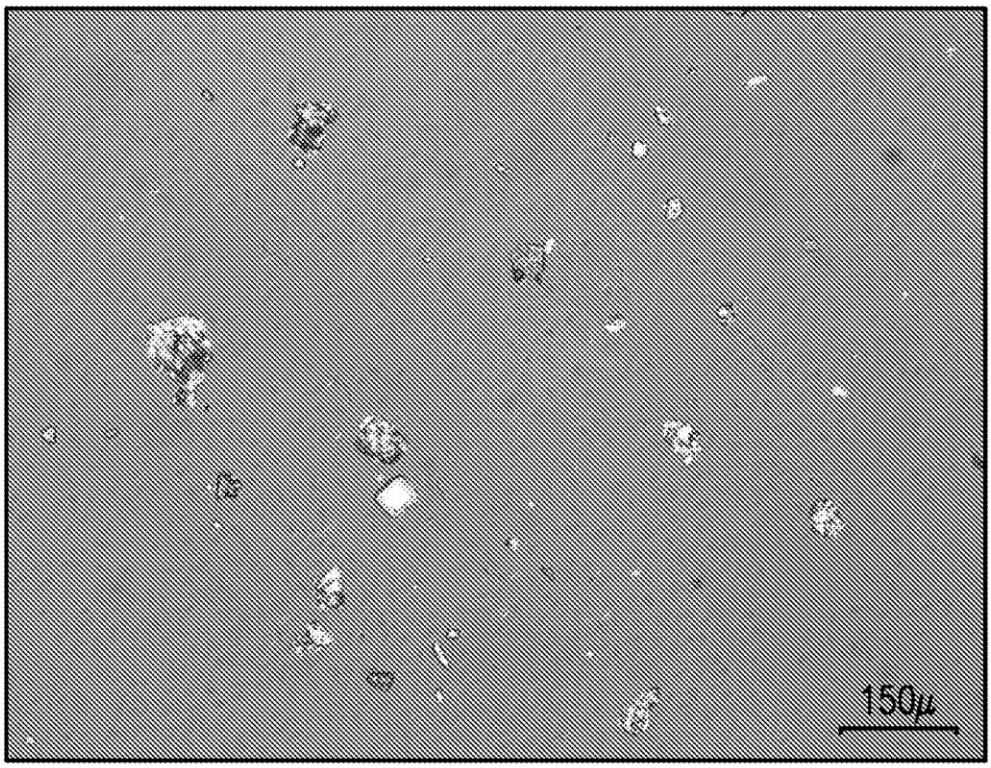


FIG. 2

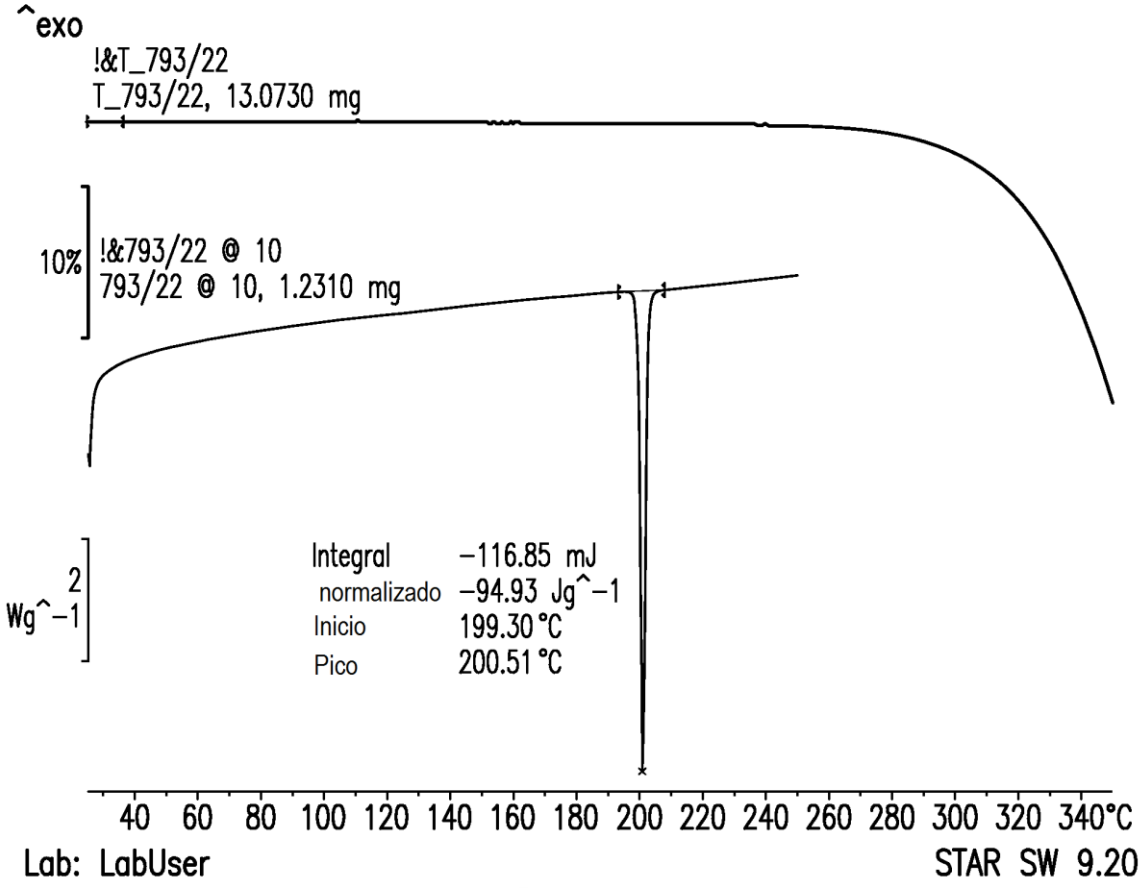
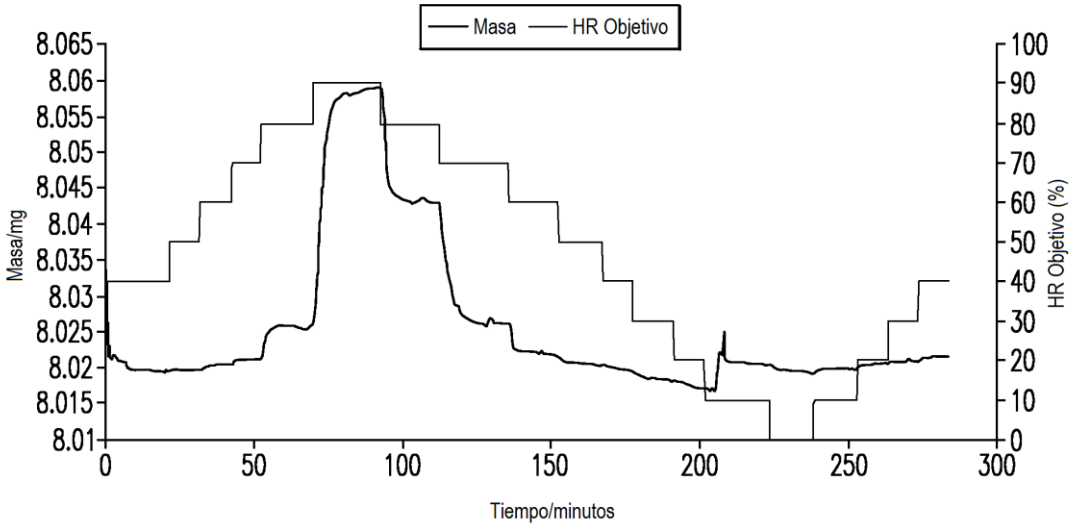

^exo
!&T_793/22
T_793/22, 13.0730 mg
10%
!&793/22 @ 10
793/22 @ 10, 1.2310 mg
Wg^-1
2
Integral −116.85 mJ
normalizado −94.93 Jg^-1
Inicio 199.30 °C
Pico 200.51 °C
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340°C
Lab: LabUser
STAR SW 9.20

FIGURA 3

Fecha: 17 dic 2010
Tiempo: 12:00am
Archivo: J03255–Fri 17 Dec 2010 13–06–47.xls
Muestra: J03255

Temperatura: 25.0 °C
Meth: SingleCycle_LowMass.sao
MRef: 8.0191

Gráfico de Masa DVS



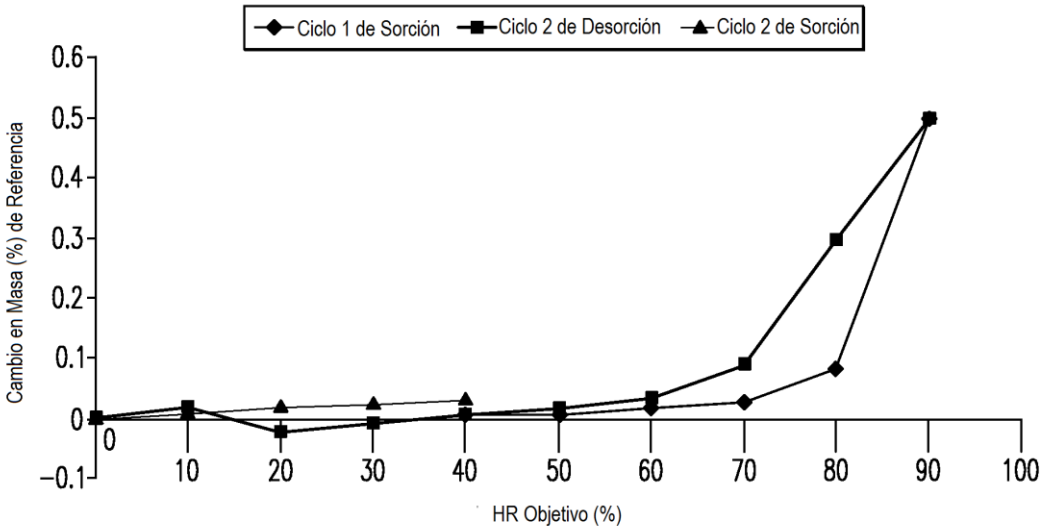
DVS - La Solución de Sorción

©SurfaceMeasurementSystems Ltd UK 1996–2007

Fecha: 17 dic 2010
Tiempo: 12:00am
Archivo: J03255–Fri 17 Dec 2010 13–06–47.xls
Muestra: J03255

Temperatura: 25.0 °C
Meth: SingleCycle_LowMass.sao
MRef: 8.0191

Gráfico de la Isoterma DVS



DVS - La Solución de Sorción

©SurfaceMeasurementSystems Ltd UK 1996–2007

FIGURA 4

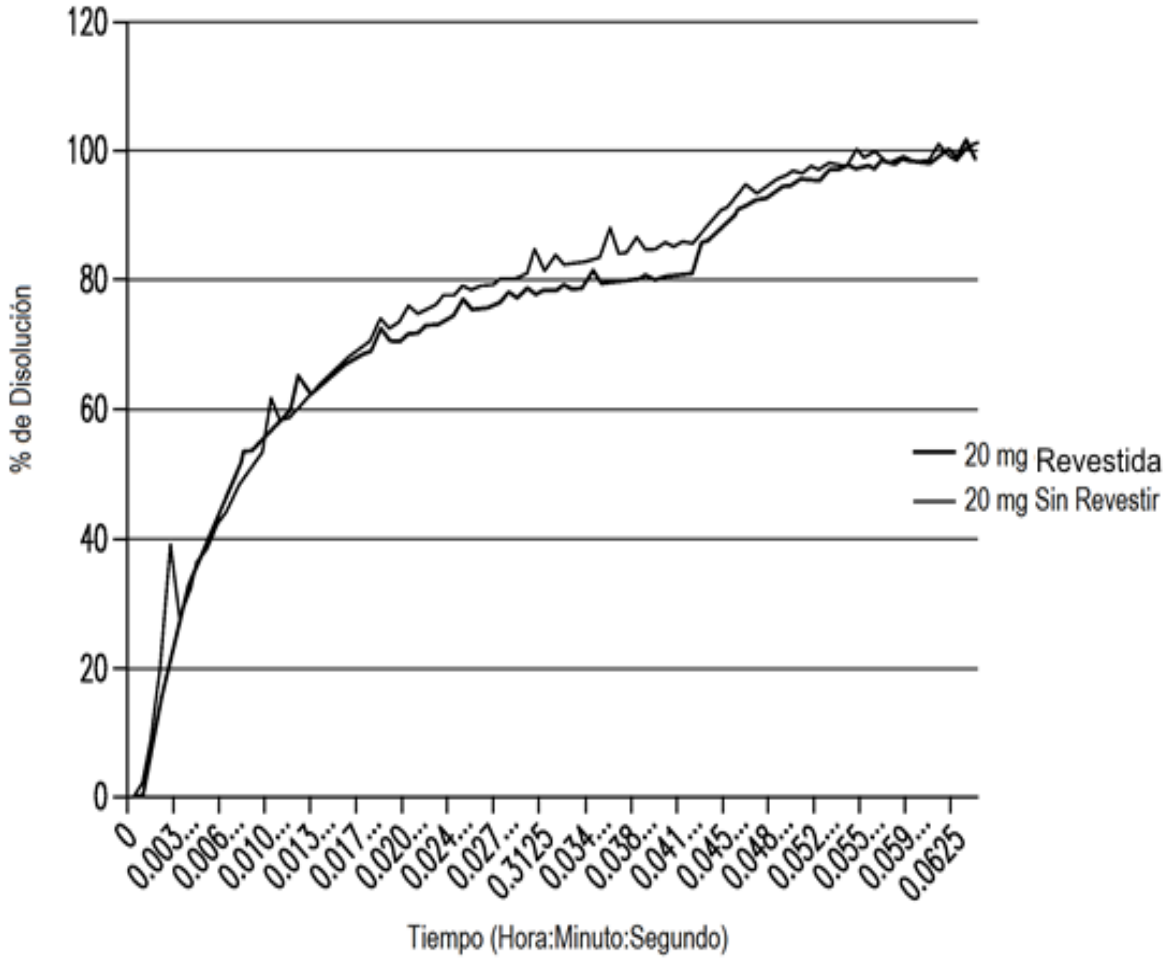

120
100
80
60
40
20
0
% de Disolución
0
0.003...
0.006...
0.010...
0.013...
0.017...
0.020...
0.024...
0.027...
0.3125
0.034...
0.038...
0.041...
0.045...
0.048...
0.052...
0.055...
0.059...
0.0625
Tiempo (Hora:Minuto:Segundo)
20 mg Revestida
20 mg Sin Revestir

FIGURA 5

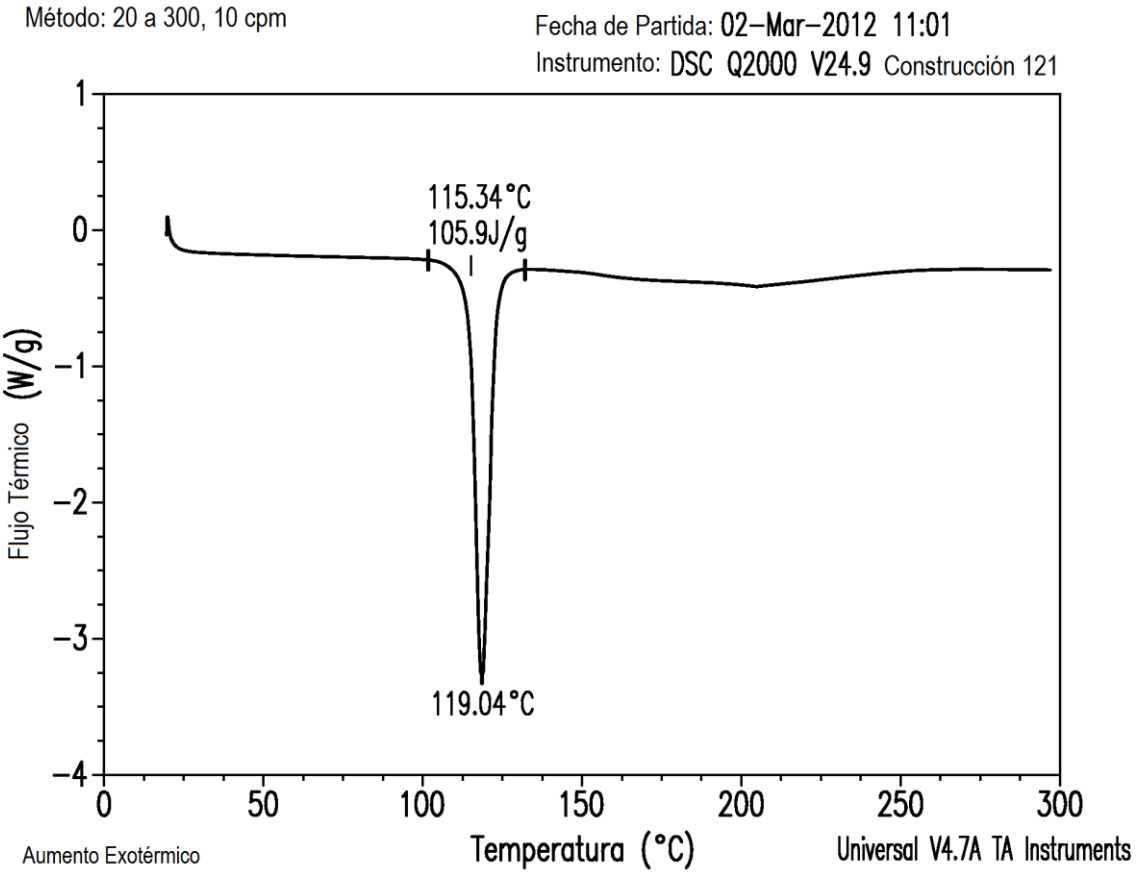

Método: 20 a 300, 10 cpm
Fecha de Partida: 02-Mar-2012 11:01
Instrumento: DSC Q2000 V24.9 Construcción 121
115.34°C
105.9J/g
119.04°C
Flujo Térmico (W/g)
Aumento Exotérmico
Temperatura (°C)
Universal V4.7A TA Instruments
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300

FIGURA 6

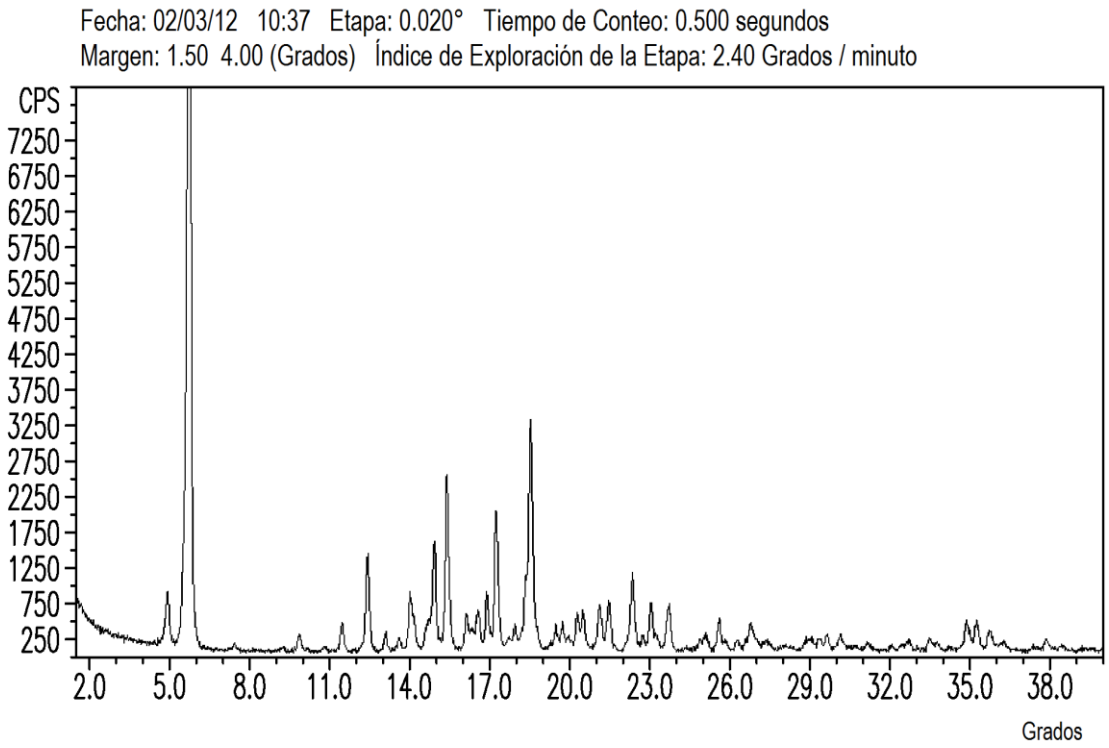

Fecha: 02/03/12 10:37 Etapa: 0.020° Tiempo de Conteo: 0.500 segundos
Margen: 1.50 4.00 (Grados) Índice de Exploración de la Etapa: 2.40 Grados / minuto
CPS
7250
6750
6250
5750
5250
4750
4250
3750
3250
2750
2250
1750
1250
750
250
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Grados

FIGURA 7

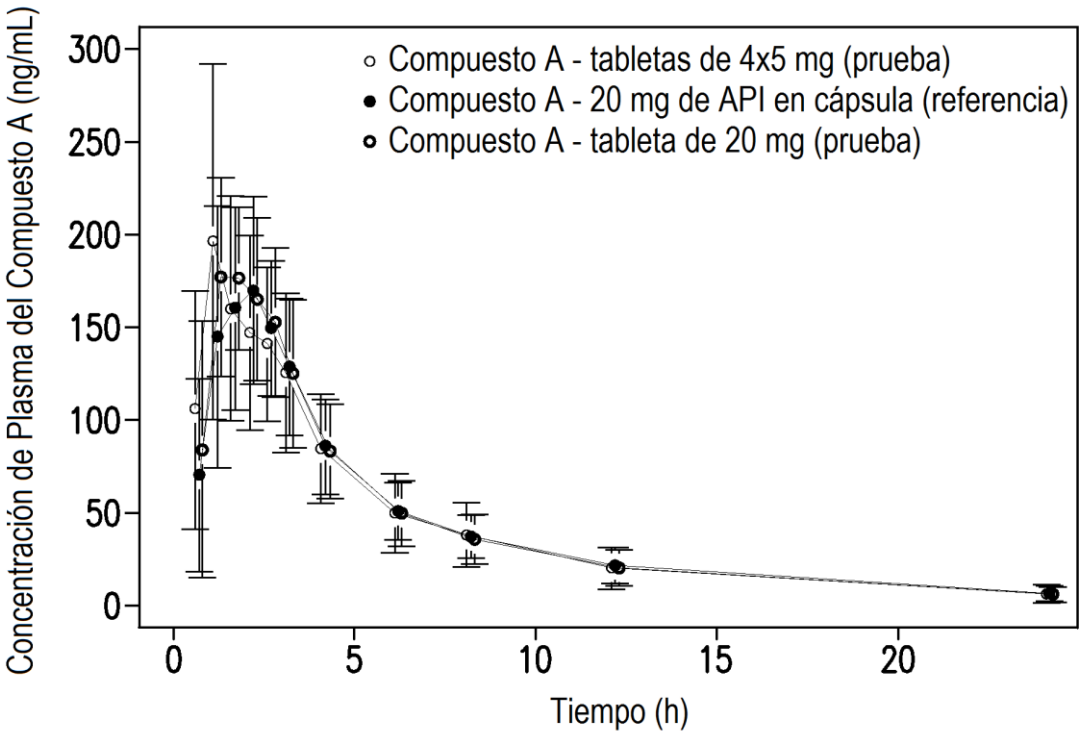

Concentración de Plasma del Compuesto A (ng/mL)
300
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
Tiempo (h)
Compuesto A - tabletas de 4x5 mg (prueba)
Compuesto A - 20 mg de API en cápsula (referencia)
Compuesto A - tableta de 20 mg (prueba)

FIGURA 8

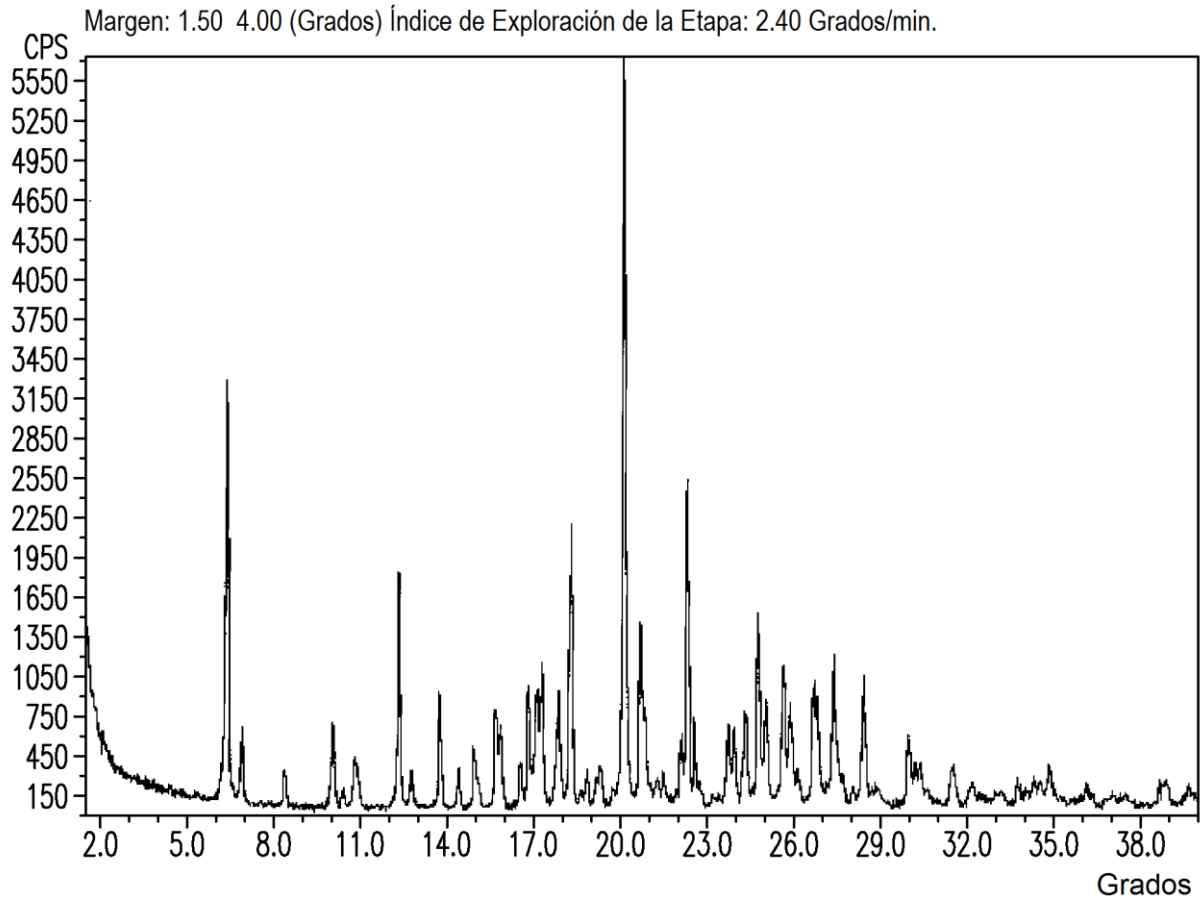

Margen: 1.50 4.00 (Grados) Índice de Exploración de la Etapa: 2.40 Grados/min.
CPS
5550
5250
4950
4650
4350
4050
3750
3450
3150
2850
2550
2250
1950
1650
1350
1050
750
450
150
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Grados

FIGURA 9

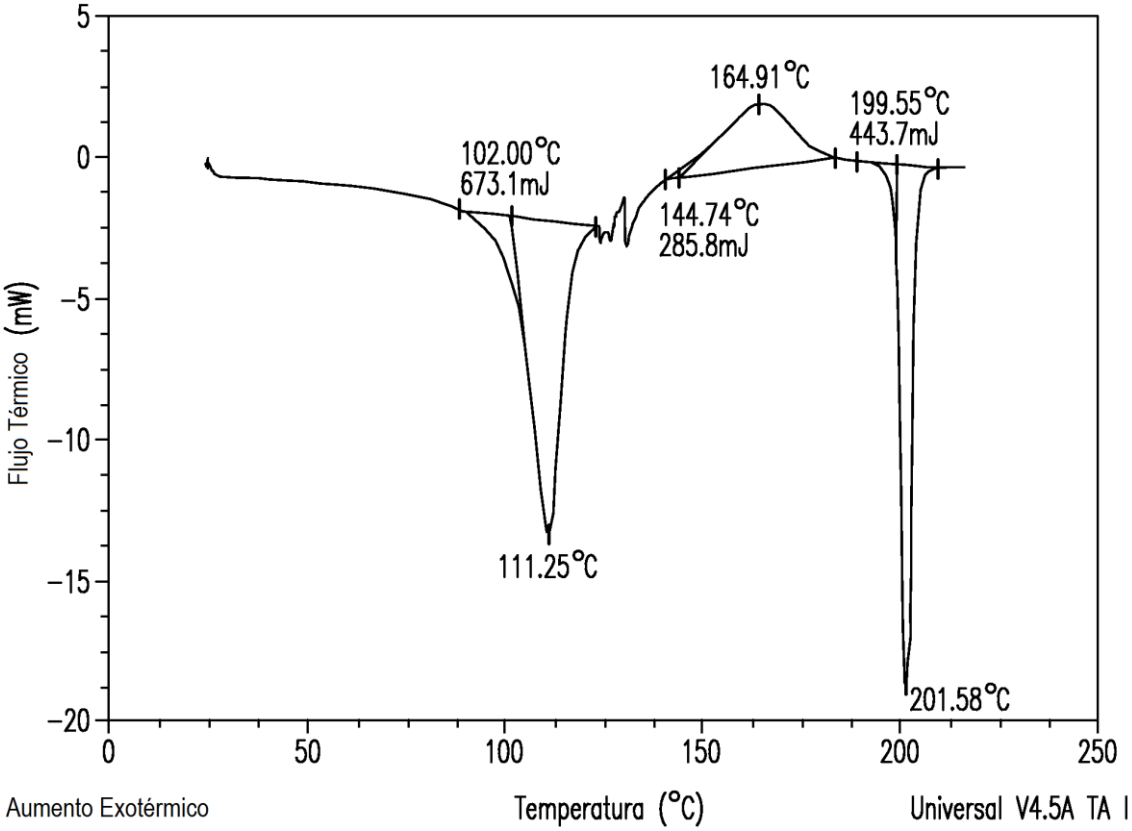

5
0
−5
−10
−15
−20
Flujo Térmico (mW)
164.91°C
199.55°C
443.7mJ
102.00°C
673.1mJ
144.74°C
285.8mJ
111.25°C
201.58°C
0
50
100
150
200
250
Aumento Exotérmico
Temperatura (°C)
Universal V4.5A TA I

FIGURA 10

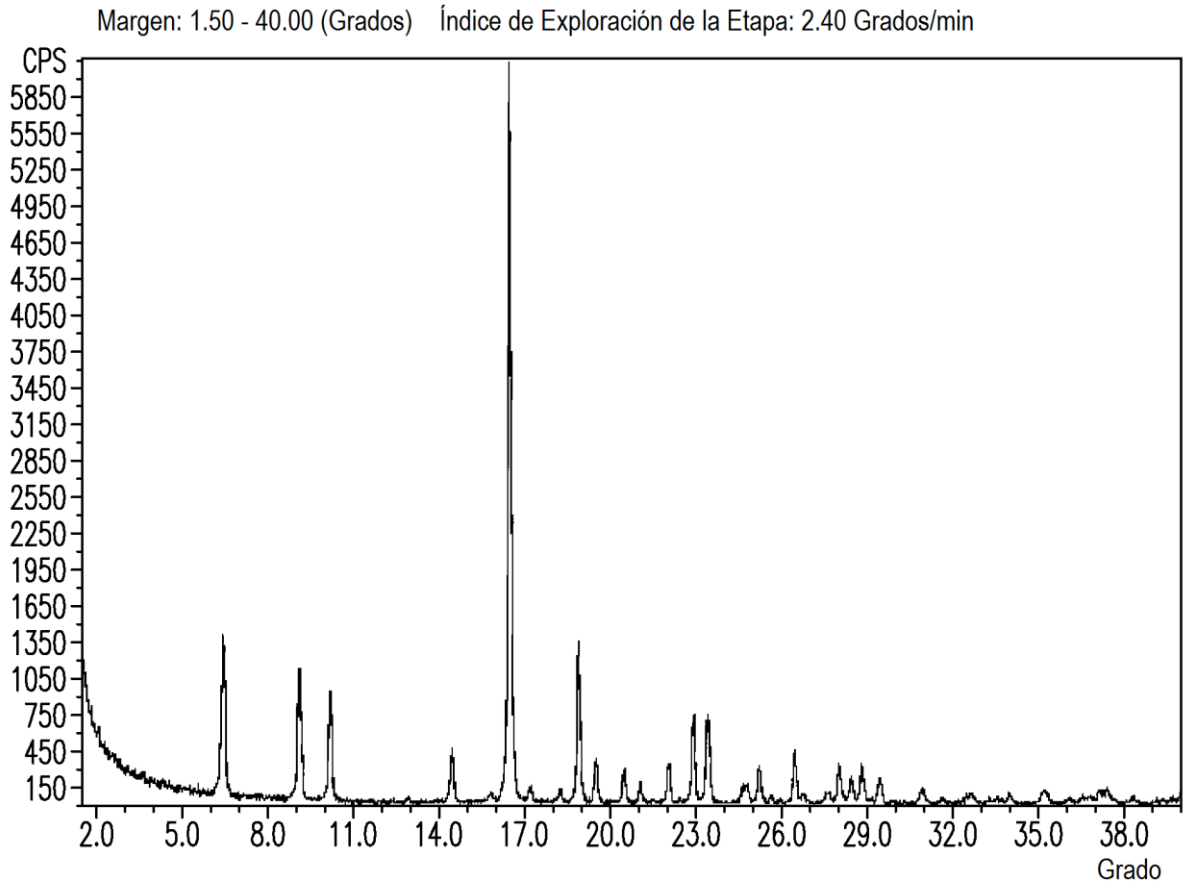

Margen: 1.50 - 40.00 (Grados) Índice de Exploración de la Etapa: 2.40 Grados/min
CPS
5850
5550
5250
4950
4650
4350
4050
3750
3450
3150
2850
2550
2250
1950
1650
1350
1050
750
450
150
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Grado

FIGURA 11

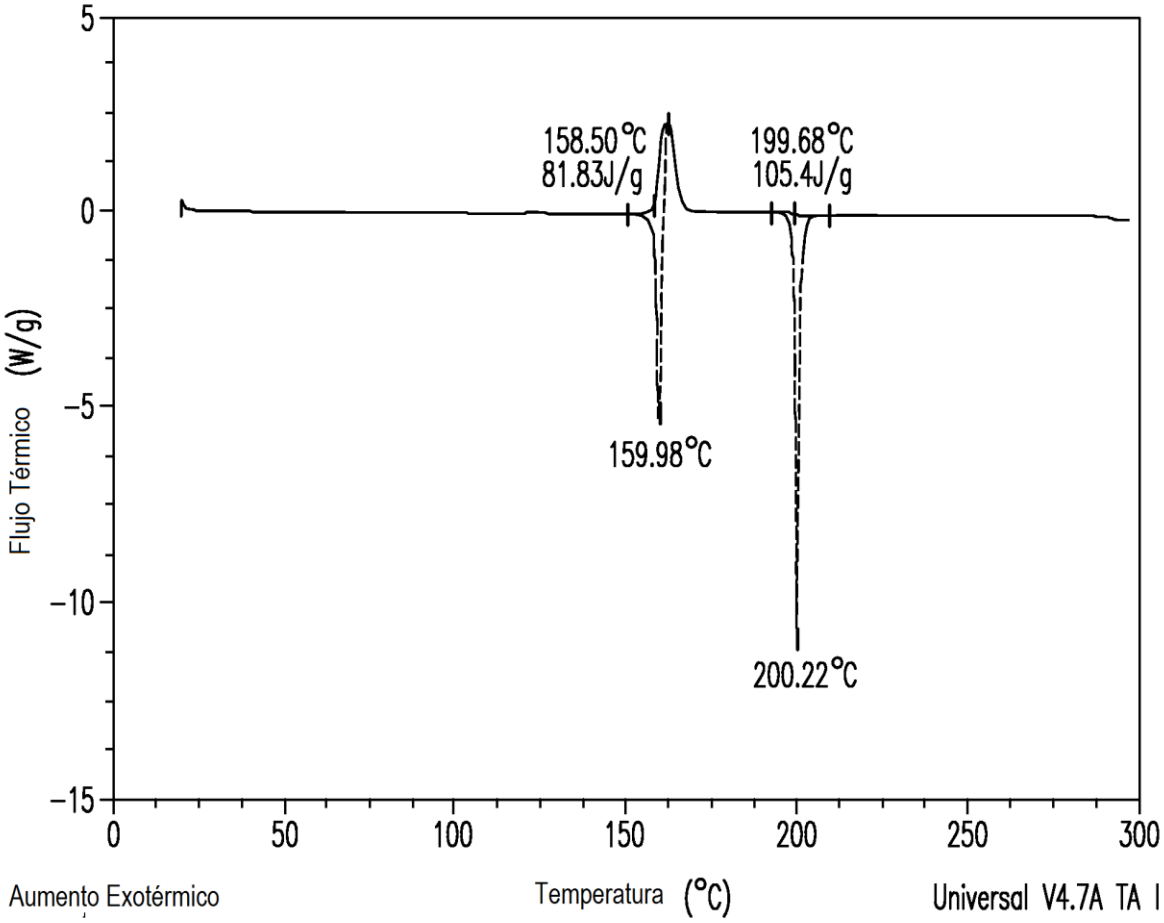

158.50°C
81.83J/g
199.68°C
105.4J/g
159.98°C
200.22°C
Flujo Térmico (W/g)
Aumento Exotérmico
Temperatura (°C)
Universal V4.7A TA I
5
0
−5
−10
−15
0
50
100
150
200
250
300

FIGURA 12

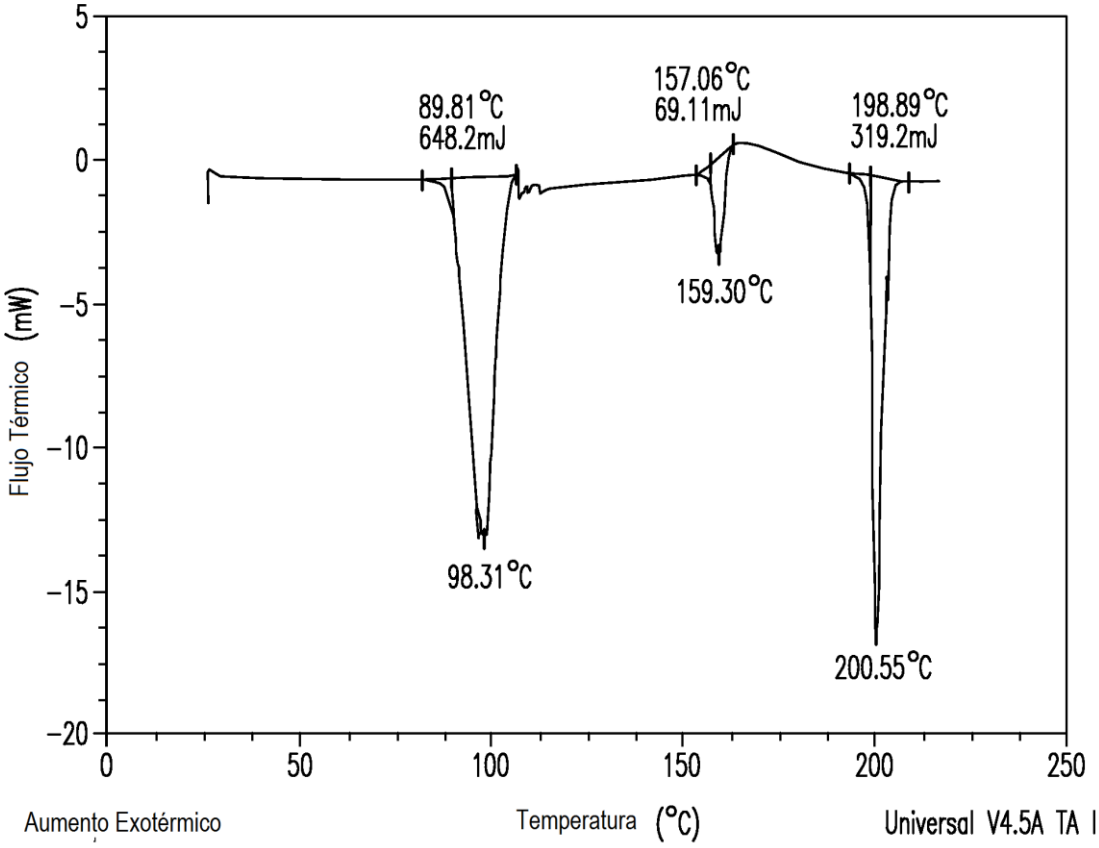

89.81°C
648.2mJ
157.06°C
69.11mJ
198.89°C
319.2mJ
159.30°C
98.31°C
200.55°C
Flujo Térmico (mW)
Aumento Exotérmico
Temperatura (°C)
Universal V4.5A TA I

FIGURA 13

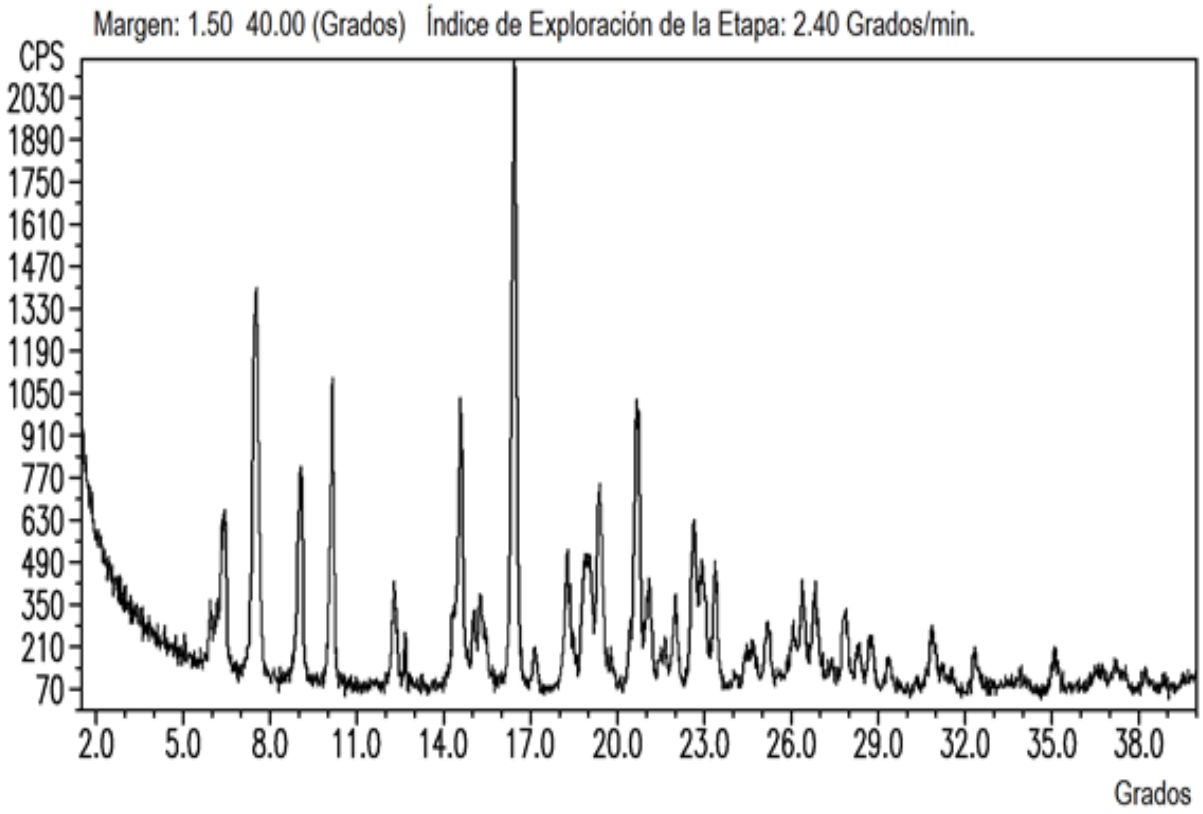

Margen: 1.50 40.00 (Grados) Índice de Exploración de la Etapa: 2.40 Grados/min.
CPS
2030
1890
1750
1610
1470
1330
1190
1050
910
770
630
490
350
210
70
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Grados

FIGURA 14

120636
03 Apr. 12

BRIGARD& CASTRO
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros), **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciliado(s) en, 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4 - 41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 2012_

Firma

POWER OF ATTORNEY

I (We), **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciled in, 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121, United States of America

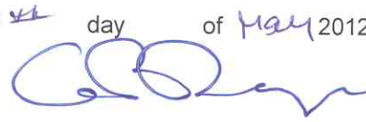
Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Calle 70A No. 4 - 41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 11th day of May 2012_

Signature 

State of California
Secretary of State

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)			
1. Country: Pays / País:	United States of America		
This public document Le présent acte public / El presente documento público			
2. has been signed by a été signé par ha sido firmado por	*Sholita Packer*		
3. acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	*Notary Public, State of California*		
4. bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	*Sholita Packer, Notary Public, State of California*		
Certified Attesté / Certificado			
5. at à / en	Sacramento, California	**6. the** le / el día	*24th day of May 2012*
7. by par / por	Secretary of State, State of California		
8. N° sous n° bajo el número	*41140*		
9. Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:		**10. Signature:** Signature: Firma:	Jesse Bowen

This Apostille is the trilingual model Apostille Certificate as suggested by the Permanent Bureau and developed in response to the 2009 Special Commission on the practical operation of the Hague Apostille Convention.
This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.
This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.
This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.
To verify the issuance of this Apostille, see: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

Cette apostille est le modèle d'Apostille trilingue tel que suggéré par le Bureau Permanent et élaboré en réponse à la Commission spéciale de 2009 sur le fonctionnement pratique de la Convention de La Haye Apostille.
Cette Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant, l'identité du sceau ou timbre dont cet acte public est revêtu.
Cette Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.
L'utilisation de cette Apostille n'est pas valable en / au États-Unis d'Amérique, ses territoires où possessions.
Cette Apostille peut être vérifiée à l'adresse suivante: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

Esta apostilla es el modelo trilingüe Certificado de Apostilla según lo sugerido por la Oficina Permanente y desarrollado en respuesta a la Comisión especial de 2009 sobre el funcionamiento práctico del Convenio de La Haya sobre Apostilla
Esta Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público esté revestido.
Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.
No es válido el uso de esta Apostilla en Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.
Esta Apostilla se puede verificar en la dirección siguiente: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

10624-242-026

STATE OF CALIFORNIA)
) SS
COUNTY OF San Diego)

On this 11TH day of May, 2012, before me, Sholita Packer, notary public, personally appeared Gregory R. Reyes, proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument (Power of Attorney) and acknowledged to me that he/~~she~~ executed the same in his/~~her~~ authorized capacity (Senior Vice President-Drug Discovery), and that by his/~~her~~ signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

Notary Public

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE PODER A NOMBRE DE **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC.**

Estado de California
Condado de San Diego

Este 11 de mayo de 2012 ante mí, Sholita Packer, Notaria Pública, compareció personalmente Gregory R. Reyes, quien me comprobó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe al documento adjunto (poder de abogado) y reconoció que ejecutó el mismo en su capacidad autorizada (Vicepresidente Senior – Drug Discovery) y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de la cual la persona actuó, ejecutó el documento.

Yo certifico bajo la PENA DE PERJURIO contemplada en las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

TESTIGOS son mi firma y sello oficial.

Firma: _____(firma)_____
Notario público

Hay un sello que dice:
SHOLITA PACKER
Comisión No. 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 07 de febrero de 2013