(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 694 413**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
A61K 31/4985	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2012** **PCT/US2012/067172**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013** **WO13082344**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012** **E 12798565 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018** **EP 2785325**

(54) Título: **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 la misma y métodos para su uso**

(30) Prioridad:

02.12.2011 US 201161566109 P
15.05.2012 US 201261647288 P
31.05.2012 US 201261653439 P
11.07.2012 US 201261670419 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2018

(73) Titular/es:

SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
10300 Campus Point Drive, Suite 100
San Diego, CA 92121, US

(72) Inventor/es:

CONNOLLY, TERRENCE, JOSEPH;
KLOPFER, KEVIN, JOSEPH;
LEONG, WILLIAM, WEI-HWA;
MENON, ANIL;
MIKLOS, AMANDA, NICOLE;
KREILEIN, MATTHEW MICHAEL;
GAMBOA, JUAN ANTONIO;
XU, JEAN;
BOERSEN, NATHAN;
HUI, HO-WAH;
LEE, THOMAS;
LI, YING y
COHEN, BENJAMIN

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 694 413 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

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 la misma y métodos para su uso

1. Campo

En la presente memoria se proporcionan 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, una forma sólida de la misma, isotopólogos de la misma y su uso para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección.

2. Antecedentes

La conexión entre la fosforilación anormal de proteínas y la causa o consecuencia de enfermedades se conoce desde hace más de 20 años. En consecuencia, las proteínas quinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. Véase Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Varios inhibidores de proteínas quinasas se han usado clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como el cáncer, enfermedades inflamatorias crónicas, diabetes e ictus. 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 complejidad de las rutas de las proteínas quinasas y la complejidad de la relación e interacción entre las diversas proteínas quinasas y las rutas de quinasas resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores reguladores o inhibidores de proteínas quinasas, que tienen una actividad beneficiosa en múltiples quinasas o múltiples rutas de quinasas. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de nuevos moduladores de quinasas.

La proteína denominada mTOR (diana de rapamicina en mamíferos), también conocida como FRAP, RAFTI o RAPT1, es una Ser/Thr proteína quinasa relacionada con las quinasas de lípidos de la familia de la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K). Funciona como un sensor de los niveles de mitógenos, energía y nutrientes; y es un controlador central del crecimiento celular. Se ha mostrado que mTOR es una de las proteínas más críticas en la ruta mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celulares. Georgakis y Younes, *Expert Rev. Anticancer Ther*. 6(1):131-140 (2006). mTOR existe en dos complejos, el complejo 1 que es la diana en mamíferos de la rapamicina (mTORC1) que forma complejos con raptor, y el complejo 2 que es la diana en mamíferos de la rapamicina (mTORC2) que forma complejos con rictor. Mientras mTORC1 es sensible a los análogos de la rapamicina (tales como temsirólimus o everólimus), mTORC2 es en gran medida insensible a la rapamicina (Kim et al., *Cell* 110(2): 163-175 (2002); Sarbassov *et al*., *Science* 307:1098-1101 (2005)).

Varios inhibidores de mTOR han sido o están siendo evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, el temsirólimus se aprobó para ser usado en el carcinoma de células renales en 2007 y el sirólimus se aprobó en 1999 para la profilaxis del rechazo del trasplante renal. El everólimus fue aprobado en 2009 para pacientes con carcinoma de células renales que han progresado en inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, en 2010 para astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con esclerosis tuberosa (TS) en pacientes que requieren terapia pero que no son candidatos para resección quirúrgica, y en 2011 para los tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (PNET) en pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica no reseccionable. El éxito clínico interesante pero limitado de estos compuestos mTORC1 demuestra la utilidad de los inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer y rechazo de trasplantes, y el potencial incrementado para los compuestos con actividad inhibidora tanto de mTORC1 como de mTORC2.

La preparación y selección de una forma sólida de un compuesto farmacéutico son complejas, dado que un cambio en la forma sólida puede afectar a una variedad de propiedades físicas y químicas del compuesto, que, a su vez, pueden proporcionar beneficios o inconvenientes en el procesamiento, formulación, estabilidad y biodisponibilidad del compuesto. Los sólidos farmacéuticos potenciales incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Un sólido amorfo se caracteriza por la falta de un orden estructural de largo alcance, mientras que un sólido cristalino se caracteriza por periodicidad estructural. La clase deseada de sólidos farmacéuticos depende de la aplicación específica; un sólido amorfo se selecciona, algunas veces, sobre la base, p. ej., de un perfil de disolución aumentado, mientras que un sólido cristalino puede ser deseable para determinadas propiedades, tales como 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).

Sean cristalinas o amorfas, las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico pueden incluir sólidos con un único componente. Un sólido con un único componente contiene esencialmente el compuesto farmacéutico en ausencia de otros compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos con un único componente puede surgir potencialmente, p. ej., del fenómeno del polimorfismo, en donde existen múltiples organizaciones tridimensionales para un único compuesto farmacéutico. Véase, Byrn *et al*., Solid State Chemistry of Drugs, SSCI, West Lafayette (1999). La importancia de los polimorfos en los productos farmacéuticos se enfatizó por el caso del Ritonavir, un inhibidor de la proteasa de VIH que se formuló como cápsulas de gelatina blanda. Aproximadamente dos años después de que el producto se comercializara, la precipitación inesperada de un nuevo polimorfo menos soluble en

la formulación requirió la retirada del producto del mercado hasta que pudiera desarrollarse una formulación más consistente. Véase, Chemburkar *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 4:413-417 (2000).

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

La citación o identificación de cualesquiera referencias en esta descripción no debe considerarse como una admisión de que las referencias son técnica anterior a esta descripción.

3. Resumen

En la presente memoria se describen 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, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable. La forma sólida puede ser cristalina. La forma sólida puede ser una forma cristalina con un único componente 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 forma sólida puede ser la Forma A 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.

La forma sólida puede ser un hidrato. La forma sólida puede ser la Forma B de hidrato 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 forma sólida puede ser anhidra. La forma sólida puede ser la Forma C 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.

La forma sólida puede ser un solvato. La forma sólida puede ser la 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-b]pirazin-2(1*H*)-ona.

La forma sólida puede ser un cocristal 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.

El isotopólogo puede estar enriquecido en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

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

En la presente memoria se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva 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-desmetilo o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable, aproximadamente un 0,1-5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 40-60 % en peso de monohidrato de lactosa.

En una realización, 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 los excipientes farmacéuticamente aceptables anteriores.

En una realización, la composición farmacéutica comprende 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, y los excipientes farmacéuticamente aceptables anteriores.

En una realización, la composición farmacéutica comprende 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, y los excipientes farmacéuticamente aceptables anteriores.

En una realización, la composición farmacéutica comprende 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, y los excipientes farmacéuticamente aceptables anteriores.

En una realización, la composición farmacéutica comprende la Forma D de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-34-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, y los excipientes farmacéuticamente aceptables anteriores.

En una realización, la composición farmacéutica comprende un cocristal 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, y los excipientes farmacéuticamente aceptables anteriores.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende 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, y los excipientes farmacéuticamente aceptables anteriores. En una realización, el isotopólogo está enriquecido en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

Adicionalmente, en la presente memoria se proporcionan 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 en sí misma, incluyendo isotopólogos enriquecidos en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H, incluyendo los mostrados en la presente memoria.

Adicionalmente, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la 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 de la misma farmacéuticamente aceptable, en donde la enfermedad, trastorno o afección es cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y/o afecciones cardiovasculares, y/o afecciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta de quinasa. En una realización, la ruta de quinasa es la ruta mTOR/PI3K/Akt.

En la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, que comprenden inhibir una ruta de quinasa en dicho sujeto con 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. En determinadas realizaciones, el metabolito es el metabolito 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). En determinadas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección es cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y/o afecciones cardiovasculares, y/o afecciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta de quinasa. En una realización, la ruta de quinasa es la ruta mTOR/PI3K/Akt.

En la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, que comprenden 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 después de la administración a dicho paciente. En determinadas realizaciones, el metabolito es el metabolito 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). En determinadas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección es cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y/o afecciones cardiovasculares, y/o afecciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta de quinasa. En una realización, la ruta de quinasa es la ruta mTOR/PI3K/Akt.

En una realización, 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 realización, 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 realización, 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 realización, 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 realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un cocristal 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 realización, 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(*H*)-ona. En una realización, el isotopólogo está enriquecido en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

En la presente memoria se proporciona además la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la 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 de la misma farmacéuticamente aceptable.

En una realización, 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(1H)-ona.

En una realización, 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 realización, 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 realización, 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 realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un cocristal 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 realización, 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 realización, el isotopólogo está enriquecido en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

En la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad mediada por mTOR en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la 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 de la misma farmacéuticamente aceptable.

En una realización, 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 realización, 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(1H)-ona.

En una realización, 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 realización, 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 realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un cocristal 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 realización, 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 realización, el isotopólogo está enriquecido en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

En la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para inhibir el crecimiento de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con la 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 de la misma farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el método comprende poner en contacto 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 realización, el método comprende poner en contacto 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 realización, el método comprende poner en contacto 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 realización, el método comprende poner en contacto 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 realización, el método comprende poner en contacto la célula con un cocristal 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 realización, el método comprende poner en contacto 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 realización, el isotopólogo está enriquecido en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

En la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para modular la actividad de la quinasa TOR, que comprenden poner en contacto la quinasa TOR con la composición de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el método comprende poner en contacto la quinasa TOR 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 realización, el método comprende poner en contacto la quinasa TOR 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 realización, el método comprende poner en contacto la quinasa TOR 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 realización, el método comprende poner en contacto la quinasa TOR 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 realización, el método comprende poner en contacto la quinasa TOR con un cocristal 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 realización, el método comprende poner en contacto la quinasa TOR 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 realización, el isotopólogo está enriquecido en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

En la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para tratar o prevenir un tumor sólido, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la 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 de la misma farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que tiene un tumor sólido, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple.

En una realización, 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 realización, 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 realización, 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 realización, 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 realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un cocristal 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 realización, 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 realización, el isotopólogo está enriquecido en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

En la presente memoria también se describen métodos para conseguir Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable, mejoría de los Criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWC) para NHL, Criterios Internacionales de Respuesta Uniforme para Mieloma Múltiple (IURC), Estado Funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) o Grupo de Trabajo para la Evaluación de la Respuesta para Neuro-Oncología (RANO) para GBM que comprenden 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, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable a un sujeto que tiene un tumor sólido, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple

El método puede comprender 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.

El método puede comprender 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.

El método puede comprender 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.

El método puede comprender 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.

El método puede comprender administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un cocristal 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.

El método puede comprender 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 realización, el isotopólogo está enriquecido en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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 (metil terc-butil éter), DIPE (diisopropil éter), 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 (95:5) y dejar que la disolución resultante se evapore a temperatura ambiente.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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 (hidroxitolueno butilado), IPA y agua, calentar y después enfriar hasta temperatura ambiente.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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 hasta temperatura ambiente, destilar en vacío y poner en contacto con n-heptano.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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 añadir agua, enfriar la mezcla, recoger por filtración, lavar con IPA y agua y secar. Este proceso puede comprender además añadir 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 la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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 el MeOH, destilar adicionalmente con IPA, enfriar la mezcla, recoger por filtración, lavar con IPA y secar.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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, después enfriar con agitación, recoger por filtración, lavar y secar.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar un cocristal 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 comprenden 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 disolución, calentar hasta que los sólidos se disuelven, destilar dicha disolución y sembrar con un cocristal 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 la presente memoria también se describen métodos para preparar una composición proporcionada en la presente memoria, que comprenden: (i) pesar 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 de la misma 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-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma 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-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-

ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma 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-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable y los excipientes; (v) pesar la cantidad deseada de agentes lubricantes; (vi) pasar los agentes lubricantes a través de un tamiz; (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(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma 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 de la misma farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes; 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(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar una composición proporcionada en la presente memoria, que comprenden: (i) pesar 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 de la misma 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*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma 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 de la misma 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 de la misma farmacéuticamente aceptable y los excipientes; (vi) pesar la cantidad deseada de agentes lubricantes; (vii) pasar los agentes lubricantes 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 de la misma 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 de la misma farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes; 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 de la misma farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes.

4. Descripción breve de los dibujos

La FIG. 1 representa un difractograma de rayos X de polvo 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 FIG. 2 representa fotografías de microscopía de luz polarizada 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 FIG. 3 representa un termograma termogravimétrico (parte superior) y un termograma calorimétrico diferencial de barrido (parte 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 FIG. 4 representa las curvas de DVS cinética (parte superior) e isoterma (parte 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 FIG. 5 representa los perfiles de disolución de comprimidos de 20 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 frente a Recubiertos).

La FIG. 6 representa un termograma calorimétrico diferencial de barrido (DSC) de un cocristal 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 FIG. 7 representa un difractograma de rayos X de polvo de un cocristal 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 FIG. 8 proporciona los perfiles de concentración plasmática-tiempo en machos adultos sanos a los que se administró una única dosis oral de 20 mg del Compuesto A.

La FIG. 9 representa un difractograma de rayos X de polvo 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 FIG. 10 representa un termograma calorimétrico diferencial de barrido (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 FIG. 11 representa un difractograma de rayos X de polvo 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 FIG. 12 representa un termograma calorimétrico diferencial de barrido (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 FIG. 13 representa un termograma calorimétrico diferencial de barrido (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 FIG. 14 representa un difractograma de rayos X de polvo 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

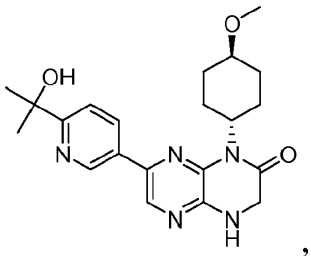
5.1 Definiciones

Para facilitar la comprensión de la descripción mostrada en la presente memoria, a continuación se definen varios términos.

Generalmente, la nomenclatura usada en la presente memoria y en los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en la presente memoria son aquellos muy conocidos y empelados comúnmente en la técnica. A no ser que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen generalmente el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción.

Debe indicarse que, si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se le debe otorgar más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, debe interpretarse que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

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, que 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(1H)-ona y 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R*,4R*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, que tiene la siguiente estructura:



,

incluyendo sales, isotopólogos, formas sólidas y metabolitos de la misma farmacéuticamente aceptables.

El Compuesto A puede prepararse según los métodos descritos en las Publ. Solic. Pat. U.S. Nos. 2010/0216781 y 2011/0137028. El Compuesto A también puede sintetizarse según otros métodos evidentes para los expertos en la técnica sobre la base de las enseñanzas de la presente memoria.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero no limitado a, un primate (p. ej., un ser humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan en la presente memoria indistintamente en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una realización, un ser humano. En una realización, el sujeto tiene o es susceptible de tener una enfermedad, trastorno o afección proporcionada en la presente memoria.

El término "tratar", "tratando" o "tratamiento" significa un alivio, en todo o en parte, de una enfermedad, trastorno o afección proporcionada en la presente memoria, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección, o retardar, o parar la progresión adicional o empeoramiento de la enfermedad, trastorno o afección, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección.

El término "prevenir", "previniendo" o "prevención" significa la prevención del inicio, recurrencia, o diseminación de una enfermedad, trastorno o afección proporcionada en la presente memoria, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección, en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno o afección.

El término "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere, en una realización, a una cantidad de Compuesto A capaz de aliviar, en todo o en parte, uno o más síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección proporcionada en la presente memoria, o retardar o parar la progresión adicional o empeoramiento de uno

o más síntomas de la enfermedad, trastorno o afección; en otra realización, una cantidad capaz de prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad, trastorno o afección en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno o afección, tal como cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad, y/o afecciones cardiovasculares, y/o enfermedades, trastornos y afecciones que se pueden tratar o prevenir por la inhibición de una ruta de quinasa, por ejemplo, la ruta mTOR/PI3K/Akt. En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto es una cantidad que inhibe una quinasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo.* En una realización, la quinasa es una quinasa TOR. En determinadas realizaciones, la cantidad efectiva de un compuesto inhibe la quinasa en una célula aproximadamente un 10%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 40%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 80%, aproximadamente un 90%, o aproximadamente un 99%, comparado con la actividad de la quinasa en una célula no tratada. En una realización, "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de Compuesto A capaz de aliviar, en todo o en parte, los síntomas asociados con 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma, incluyendo tumores sólidos avanzados), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, o retardar o parar la progresión adicional o empeoramiento de estos 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple en un sujeto que tiene o está en riesgo de tener un tumor sólido, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple. Como será evidente para los expertos en la técnica, debe esperarse que la cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria puede variar dependiendo de la indicación que se está tratando, p. ej., la cantidad efectiva del compuesto será probablemente diferente para tratar a pacientes que padecen, o están en riesgo de, afecciones inflamatorias respecto a la cantidad efectiva del compuesto para tratar a pacientes que padecen, o están en riesgo de, un trastorno diferente, p. ej., un trastorno proporcionado en la presente memoria.

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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma, incluyendo tumores sólidos avanzados), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, la inhibición puede evaluarse por la inhibición o retraso de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, reducción o regresión del o de los tumores primarios y/o secundarios, alivio de los síntomas relacionados con el tumor, mejora de la calidad de vida, inhibición de los factores secretados por el tumor (incluyendo hormonas secretadas por el tumor, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), reducciones en los marcadores de hormonas endocrinas (por ejemplo, cromogranina, gastrina, serotonina, y/o glucagón), aparición o recurrencia retardada de tumores primarios o secundarios, desarrollo ralentizado de tumores primarios y/o secundarios, aparición disminuida de tumores primarios y/o secundarios, gravedad ralentizada o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, crecimiento tumoral parado y/o regresión de los tumores, Tiempo hasta la Progresión (TTP) incrementado, Supervivencia Sin Progresión (PFS) incrementada, Supervivencia Global (OS) incrementada, entre otros. OS, tal y como se usa en la presente memoria, significa el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa y se mide en la población por intención de tratar. TTP, tal y como se usa en la presente memoria, significa el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión tumoral objetiva; TTP no incluye las muertes. Tal y como se usa en la presente memoria, PFS significa el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión tumoral objetiva o muerte. En una realización, las proporciones de PFS se computarán usando las estimaciones de Kaplan-Meier. En el extremo, la inhibición completa se denomina en la presente memoria prevención o quimioprevención. En este contexto, el término "prevención" incluye la prevención del inicio del tumor sólido clínicamente evidente (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma, incluyendo tumores sólidos avanzados), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple conjuntamente o la prevención del inicio del estado preclínicamente 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma, incluyendo tumores sólidos avanzados), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple. También se pretende abarcar mediante esta definición la prevención de la transformación en células malignas o 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma, incluyendo tumores sólidos avanzados), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple.

El término "cáncer" se refiere a cualquiera de varios neoplasmas malignos caracterizados por la proliferación de células que pueden invadir el tejido circundante y metastatizar a nuevos sitios corporales. Tanto los tumores

benignos como malignos se clasifican según el tipo de tejido en el que se encuentran. Por ejemplo, los fibromas son neoplasmas del tejido conectivo fibroso, y los melanomas son crecimientos anormales de células con pigmento (melanina). Los tumores malignos que se originan del tejido epitelial, p. ej., en la piel, bronquios y estómago, se denominan carcinomas. Las malignidades del tejido epitelial glandular tal como se encuentran en la mama, próstata y colon, se conocen como adenocarcinomas. Los crecimientos malignos del tejido conectivo, p. ej., muscular, de cartílago, tejido linfático y óseo, se denominan sarcomas. Los linfomas y las leucemias son malignidades que surgen de entre las células sanguíneas blancas. A través del proceso de la metástasis, la migración de las células tumorales a otras áreas del cuerpo establece neoplasmas en áreas alejadas del sitio de la aparición inicial. Los tejidos óseos son uno de los sitios más favorecidos de metástasis de los tumores malignos, ocurriendo en aproximadamente el 30% de todos los casos de cáncer. Entre los tumores malignos, se sabe, particularmente, que es probable que los cánceres del pulmón, mama, próstata o semejantes metastatizan en hueso.

Un "tumor sólido avanzado", tal y como se usa en la presente memoria, significa un tumor sólido que se ha diseminado localmente, o que ha metastatizado o se ha diseminado a otra parte del cuerpo.

El tratamiento puede evaluarse por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) (véase, Thereasse P., et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216 y Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (versión 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247). Las respuestas globales de todas las posibles combinaciones de respuestas tumorales en lesiones diana y no diana con o sin la aparición de nuevas lesiones son como sigue:

Lesiones diana	**Lesiones no diana**	**Nuevas lesiones**	**Respuesta global**
CR	CR	No	CR
CR	Respuesta incompleta/SD	No	PR
PR	No PD	No	PR
SD	No PD	No	SD
PD	Cualquiera	Sí o no	PD
Cualquiera	PD	Sí o no	PD
Cualquiera	Cualquiera	Sí	PD
CR = respuesta completa; PR = respuesta parcial; SD = enfermedad estable; y PD = enfermedad progresiva.			

Con respecto a la evaluación de las lesiones diana, la respuesta completa (CR) es la desaparición de todas las lesiones diana, la respuesta parcial (PR) es una disminución de al menos el 30% de la suma del diámetro más largo de las lesiones diana, tomando como referencia la suma del diámetro más largo en la línea base, la enfermedad progresiva (PD) es un incremento de al menos el 20% en la suma del diámetro más largo de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña del diámetro más largo registrada desde que comenzó el tratamiento o la aparición de una o más nuevas lesiones y la enfermedad estable (SD) es un encogimiento que no es suficiente para ser calificado como respuesta parcial ni un incremento suficiente para ser calificado como enfermedad progresiva, tomando como referencia la suma más pequeña del diámetro más largo desde que comenzó el tratamiento.

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

El tratamiento del linfoma puede evaluarse por los Criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWC) para el linfoma no de Hodgkin (NHL) (véase, Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, et. al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586), usando las definiciones de respuesta y punto final mostradas a continuación:

Respuesta	Definición	Masas Nodales	Bazo, hígado	Médula Ósea
CR	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	(a) Ávidas para FDG o positivas para PET antes de la terapia; masa de cualquier tamaño permitida si PET es negativo	No palpable, los nódulos han desaparecido	Infiltrado aclarado en la biopsia repetida; si es indeterminado por morfología, la inmunohistoquímica debería ser negativa
		(b) Ávidas para FDG o negativas para PET negativo de forma variable; regresión a tamaño normal en CT		
PR	Regresión de la enfermedad mensurable y sin nuevos sitios	Disminución ≥ 50% en SPD de hasta 6 masas dominantes mayores; sin incremento en el tamaño de otros nodos	Disminución ≥50% en SPD de nódulos (para único nódulo en el mayor diámetro transversal); sin incremento en el tamaño del hígado o bazo	Irrelevante si es positivo antes de la terapia; el tipo celular debería especificarse
		(a) Ávidas para FDG o positivas para PET antes de la terapia; uno o más PET positivos en el sitio implicado previamente		
		(b) Ávidas para FDG o negativas para PET de forma variable; regresión en CT		
SD	Fracaso para alcanzar CR/PR o PD	(a) Ávidas para FDG o positivas para PET antes de la terapia; positivas para PET en sitios de enfermedades anteriores y sin nuevos sitios en CT o PET		
		(b) Ávidas para FDG o negativas para PET de forma variable; sin cambio en el tamaño de las lesiones previas en CT		
PD o enfermedad recidivante	Cualquier nueva lesión o incremento de ≥ 50% de sitios previamente implicados de nadir	Aparición de nueva o nuevas lesiones ≥1,5 cm en cualquier eje, incremento ≥50% en SPD de más de un nodo	Incremento ≥50% desde nadir en el SPD de cualesquiera lesiones previas	Implicación nueva o recurrente
		o incremento ≥50% en el diámetro más largo de un nodo identificado previamente ≥1 cm en el eje corto Lesiones positivas para PET si el linfoma es ávido para FDG o positivo para PET antes de la terapia		

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

Punto final	**Pacientes**	**Definición**	**Medido desde**
Primario			
Supervivencia global	Todos	Muerte como resultado de cualquier causa	Entrada en el estudio
Supervivencia sin Progresión	Todos	Progresión de la enfermedad o muerte como resultado de cualquier causa	Entrada en el estudio
Secundario			
Supervivencia sin eventos	Todos	Fracaso del tratamiento o muerte como resultado de cualquier causa	Entrada en el estudio
Tiempo hasta la progresión	Todos	Tiempo hasta la progresión o muerte como resultado de linfoma	Entrada en el estudio
Punto final	**Pacientes**	**Definición**	**Medido desde**
Supervivencia sin enfermedad	En CR	Tiempo hasta la recidiva o muerte como resultado de linfoma o toxicidad aguda el tratamiento	Documentación de la respuesta
Duración de la respuesta	En CR o PR	Tiempo hasta la recidiva o progresión	Documentación de la respuesta
Supervivencia específica de linfoma	Todos	Tiempo hasta la muerte como resultado de linfoma	Entrada en el estudio
Tiempo hasta el siguiente tratamiento	Todos	Tiempo hasta el nuevo tratamiento	Final del tratamiento primario
Abreviaturas: CR: remisión completa; PR: remisión parcial.			

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

El tratamiento del mieloma múltiple puede evaluarse por los Criterios Internacionales de Respuesta Uniforme para Mieloma Múltiple (IURC) (véase, Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7), usando las definiciones de respuesta y punto final mostradas a continuación:

Subcategoría de Respuesta	Criterios de Respuesta[a]
sCR	CR como se define más adelante más
	Relación FLC normal y
	Ausencia de células clonales en la médula ósea[b] por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia[c]
CR	Inmunofijación negativa en el suero y orina y Desaparición de los plasmacitomas en tejido blando y
	<5% de células plasmáticas en la médula ósea[b]
VGPR	Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis o reducción del 90% o mayor en el nivel de la proteína M en suero más proteína M en orina <100mg por 24 h
PR	Reducción ≥50% en la proteína M en suero y reducción en la proteína M en orina de 24-h un ≥90% o hasta <200mg por 24 h
	Si la proteína M en suero y orina no es mensurable,[d] se requiere una disminución ≥50% en la diferencia entre los niveles FLC implicados y no implicados en lugar de los criterios de la proteína M
	Si la proteína M en suero y orina es inmensurable, y el ensayo de cadenas ligeras libres en suero también es inmensurable, se requiere una reducción ≥50% en las células plasmáticas en lugar de la proteína M, siempre que el porcentaje en la línea base de células plasmáticas en la médula ósea fuera ≥30%
	Además de los criterios listados anteriormente, si están presentes en la línea base, también se requiere una reducción ≥50% en el tamaño de los plasmacitomas de tejido blando
SD (no recomendado para usarse como un indicador de la respuesta; la estabilidad de la enfermedad se describe mejor proporcionando las estimaciones del tiempo hasta la progresión)	No cumple los criterios para CR, VGPR, PR o enfermedad progresiva
Abreviaturas: CR, respuesta completa; FLC, cadena ligera libre; PR, respuesta parcial; SD, enfermedad estable; sCR, respuesta completa astringente; VGPR, respuesta parcial muy buena; [a]Todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas hechas en cualquier momento antes instituir cualquier nueva terapia; todas las categorías también requieren la ausencia de evidencia conocida de lesiones progresivas o nuevas en el hueso si se realizaron estudios radiográficos. Los estudios radiográficos no se requieren para satisfacer estos requerimientos de respuesta; [b]No es necesaria la confirmación con biopsia repetida de médula ósea; [c]La presencia/ausencia de células clonales se basa en la relación κ/λ. Una relación κ/λ anormal por inmunohistoquímica y/o inmunofluorescencia requiere un mínimo de 100 células plasmáticas para el análisis. Una relación anormal que refleja la presencia de un clon anormal es κ/λ de >4:1 o <1:2. [d]Enfermedad mensurable definida por al menos una de las siguientes mediciones: Células plasmáticas en la médula ósea ≥30%; Proteína M en suero ≥1 g/dl (≥10 gm/l)[10 g/l]; Proteína M en orina ≥200 mg/24 h; Ensayo FLC en suero: Nivel de FLC implicado ≥10 mg/dl (≥100 mg/l); siempre que la relación de FLC en suero sea anormal.	

Los procedimientos, convenciones y definiciones descritos más adelante proporcionan una guía para implementar las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Evaluación de la Respuesta para Neurooncología (RANO) respecto a

los criterios de respuesta para gliomas de grado alto (Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., et al. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972). Las modificaciones principales a los criterios de RANO para los Criterios para las Respuestas de Punto de Tiempo (TPR) pueden incluir la adición de convenciones operativas para definir cambios en la dosis de glucocorticoides, y la eliminación del componente de deterioro clínico de los sujetos para centrarse en las evaluaciones radiológicas objetivas. El escaneo MRI de la línea base se define como la evaluación realizada al final del periodo de descanso posterior a la cirugía, antes del reinicio del tratamiento con el compuesto. El MRI de la línea base se usa como la referencia para evaluar la respuesta completa (CR) y la respuesta parcial (PR). Mientras, el SPD más pequeño (suma de los productos de diámetros perpendiculares) obtenido bien en la línea base o en evaluaciones posteriores, se designará la evaluación nadir y se utilizará como la referencia para determinar la progresión. Durante los 5 días anteriores a cualquier escaneo MRI definido por el protocolo, los sujetos no reciben glucocorticoides o se les administra una dosis estable de glucocorticoides. Una dosis estable se define como la misma dosis diaria durante los 5 días consecutivos que preceden el escaneo MRI. Si la dosis de glucocorticoides prescrita se cambia en los 5 días anteriores al escaneo de la línea base, se requiere un nuevo escaneo de línea base cumpliendo el uso de glucocorticoides los criterios descritos anteriormente. Se usarán las siguientes definiciones.

Lesiones Mensurables: Las lesiones mensurables son lesiones con realce por contraste que pueden medirse bidimensionalmente. Se hace una medición del diámetro tumoral con máximo realce (también conocido como el diámetro más largo, LD). El mayor diámetro perpendicular se mide en la misma imagen. Los retículos de las mediciones bidimensionales deberían cruzarse y se calculará el producto de estos diámetros.

Diámetro Mínimo: Imagen ponderada en T1 en la que las secciones son de 5 mm con 1 mm de salto. El LD mínimo de una lesión mensurable se ajusta como 5 mm por 5 mm. Los diámetros mayores pueden requerirse para la inclusión y/o designación como lesiones diana. Después de la línea base, las lesiones diana que se vuelven más pequeñas que el requerimiento mínimo para la medición o se vuelven ya no idóneas para la medición bidimensional se registrarán al valor por defecto de 5 mm para cada diámetro por debajo de 5 mm. Las lesiones que desaparecen se registrarán como 0 mm por 0 mm.

Lesiones Multicéntricas: Las lesiones que se consideran multicéntricas (a diferencia de continuas) son lesiones en las que hay tejido cerebral interviniente normal entre las dos (o más) lesiones. Para las lesiones multicéntricas que son focos discretos de realce, la estrategia es medir separadamente cada lesión con realce que cumple con los criterios de inclusión. Si no hay tejido cerebral normal entre dos (o más) lesiones, se considerarán la misma lesión.

Lesiones no Mensurables: Todas las lesiones que no cumplan con los criterios para enfermedad mensurable como se ha definido anteriormente se considerarán lesiones no mensurables, así como todas las lesiones sin realce u otras verdaderamente no mensurables. Las lesiones no mensurables incluyen focos de realce que son menores que el diámetro más pequeño especificado (es decir, menores de 5 mm por 5 mm), lesiones sin realce (p. ej., como se observa en imágenes con ponderación en T1 post-contraste, con ponderación en T2, o de recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR)), lesiones hemorrágicas o predominantemente quísticas o necróticas, y tumor leptomeníngeo. Las lesiones hemorrágicas tienen frecuentemente una hiperintensidad intrínseca con ponderación en T1 que podría malinterpretarse como realce tumoral, y, por esta razón, la imagen con ponderación en T1 pre-contraste puede examinarse para excluir hemorragia de la línea base o subaguda con intervalos.

En la línea base, las lesiones se clasificarán como sigue: Lesiones diana: Pueden seleccionarse hasta 5 mensurables como lesiones diana midiendo cada una al menos 10 mm por 5 mm, representativa de la enfermedad del sujeto; Lesiones no diana: Todas las demás lesiones, incluyendo todas las lesiones no mensurables (incluyendo efectos en la masa y descubrimientos T2/FLAIR) y cualquier lesión mensurable no seleccionada como una lesión diana. En la línea base, las lesiones diana deben medirse como se describe en la definición para las lesiones mensurables y debe determinarse el SPD de todas las lesiones diana. La presencia de todas las demás lesiones debe documentarse. En todas las evaluaciones posteriores al tratamiento, la clasificación en la línea base de las lesiones como lesiones diana y no diana se mantendrá y las lesiones se documentarán y describirán de una forma consistente con el tiempo (p. ej., se registrarán en el mismo orden en documentos fuente y eCRF). Todas las lesiones mensurables y no mensurables deben evaluarse usando la misma técnica que en la línea base (p. ej., se tomarán imágenes de los sujetos en el mismo escáner MRI o al menos con la misma fuerza magnética) durante la duración del estudio para reducir las dificultades en la interpretación de los cambios. En cada evaluación, las lesiones diana se medirán y se calculará el SPD. Las lesiones no diana se evaluarán cualitativamente y las nuevas lesiones, si existen, se documentarán separadamente. En cada evaluación, se determinará una respuesta en punto de tiempo para las lesiones diana, lesiones no diana y nueva lesión. La progresión tumoral puede establecerse incluso si se evalúa solo un subconjunto de lesiones. Sin embargo, a no ser que se observe progresión, el estado objetivo (enfermedad estable, PR o CR) solo puede determinarse cuando se evalúan todas las lesiones.

Las evaluaciones de confirmación para las respuestas de punto de tiempo globales de CR y PR se realizarán en la siguiente evaluación programada, pero la confirmación puede no ocurrir si los escaneos tienen un intervalo de < 28 días. La mejor respuesta, que incorpora los requerimientos de la confirmación, se derivará de la serie de puntos de tiempo.

El término "poner en contacto" o "contacto" se pretende que se refiera a poner conjuntamente un agente terapéutico y una célula o tejido de manera que tiene lugar un efecto fisiológico y/o químico como resultado de dicho contacto. La puesta en contacto puede tener lugar *in vitro, ex vivo,* o *in vivo.* Un agente terapéutico puede ponerse en contacto con una célula en un cultivo celular (*in vitro*) para determinar el efecto del agente terapéutico en la célula. La puesta en contacto de un agente terapéutico con una célula o tejido puede incluir la administración de un agente terapéutico a un sujeto que tiene la célula o tejido que se quiere poner en contacto.

El término "forma sólida" se refiere a una forma física que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique de otra forma, el término "forma sólida", cuando se usa en la presente memoria para hacer referencia 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 las mismas. En determinadas realizaciones, una forma sólida puede ser un cristal líquido. En determinadas realizaciones, el término "formas sólidas que comprenden el Compuesto A" incluye formas de cristal que comprenden el Compuesto A, formas amorfas que comprenden el Compuesto A, y mezclas de las mismas.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "cristalino" cuando se usa para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a no ser que se especifique otra cosa, significa que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino, como se determina por difracción de rayos X. Véase, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23ª ed., 1843-1844 (1995).

El término "forma de cristal" o "forma cristalina" se refiere a una forma sólida que es cristalina. En determinadas realizaciones, las formas de cristal incluyen sales. En algunas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede carecer sustancialmente de formas amorfas y/u otras formas de cristal. En determinadas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede contener menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 2%, menos de aproximadamente el 3%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 6%, menos de aproximadamente el 7%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente el 9%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 15%, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 25%, menos de aproximadamente el 30%, menos de aproximadamente el 35%, menos de aproximadamente el 40%, menos de aproximadamente el 45%, o menos de aproximadamente el 50% en peso de una o más formas amorfas y/u otras formas de cristal. En determinadas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede ser físicamente y/o químicamente pura. En determinadas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede ser aproximadamente 99%, aproximadamente 98%, aproximadamente 97%, aproximadamente 96%, aproximadamente 95%, aproximadamente 94%, aproximadamente 93%, aproximadamente 92%, aproximadamente 91%, o aproximadamente 90% físicamente y/o químicamente pura.

El término "amorfa" o "forma amorfa" significa que la sustancia, componente, o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino, como se determina por difracción de rayos X. En particular, el término "forma amorfa" describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de orden cristalino de largo alcance. En determinadas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede carecer sustancialmente de otras formas amorfas y/u formas de cristal. En determinadas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede contener menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 2%, menos de aproximadamente el 3%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 15%, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 25%, menos de aproximadamente el 30%, menos de aproximadamente el 35%, menos de aproximadamente el 40%, menos de aproximadamente el 45%, o menos de aproximadamente el 50% en peso de una o más otras formas amorfas y/o formas de cristal en peso. En determinadas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede ser físicamente y/o químicamente pura. En determinadas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede ser aproximadamente 99%, aproximadamente 98%, aproximadamente 97%, aproximadamente 96%, aproximadamente 95%, aproximadamente 94%, aproximadamente 93%, aproximadamente 92%, aproximadamente 91%, o aproximadamente 90% físicamente y/o químicamente pura.

El término "cocristal" significa una estructura cristalina comprendida por dos o más componentes.

El término "solvato" significa una estructura cristalina comprendida por cantidades bien estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente incorporado en la estructura cristalina.

El término "hidrato" significa una estructura cristalina comprendida por cantidades bien estequiométricas o no estequiométricas de agua incorporada en la estructura cristalina.

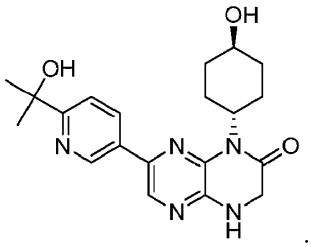
Las técnicas para caracterizar las formas de cristal y formas amorfas incluyen, pero no están limitadas a, análisis gravimétrico térmico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difractometría de rayos X de polvo (XRPD), difractometría de rayos X de cristal único, espectroscopía vibracional, p. ej., espectroscopía de infrarrojos (IR) y Raman, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido y disolución, microscopía óptica, microscopía óptica de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis

cuantitativo, análisis del tamaño de las partículas (PSA), análisis del área superficial, mediciones de solubilidad, mediciones de disolución, análisis elemental, y análisis de Karl Fischer. Los parámetros de celda unitaria característicos pueden determinarse usando una o más técnicas tales como, pero no limitado a, difracción de rayos X y difracción de neutrones, incluyendo difracción de cristal único y difracción de polvo. Las técnicas útiles para analizar los datos de difracción de polvo incluyen el refinamiento del perfil, tal como refinamiento de Rietveld, que puede usarse, p. ej., para analizar los picos de difracción asociados con una única fase en una muestra que comprende más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar los datos de difracción de polvo incluyen indexación de la celda unitaria, que permite a un experto en la técnica determinar 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 farmacéuticamente aceptable no tóxico que incluye un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas del Compuesto A incluyen, pero no están limitadas a, las sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o las 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, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico y p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Ejemplos de sales específicas incluyen así sales de hidrocloruro y mesilato. Otras son bien conocidas en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

El término "isotopólogo" significa cualquier forma del Compuesto A, incluyendo metabolitos del mismo, en la que al menos un átomo de abundancia isotópica natural se reemplaza con una forma isotópicamente enriquecida que se diferencia de la abundancia natural. Un isotopólogo puede estar basado en el reemplazo de hidrógeno por deuterio y/o tritio. De forma similar, el ^{12}C naturalmente abundante puede reemplazarse con ^{13}C o ^{14}C, el ^{14}N naturalmente abundante puede reemplazarse con ^{15}N, y el ^{16}O naturalmente abundante con ^{17}O u ^{18}O, y así sucesivamente en cualquier combinación. Otros isotopólogos pueden estar basados en el enriquecimiento isotópico de flúor, azufre, fósforo, boro, y semejantes. Los isotopólogos pueden incluir reemplazar cualquier número de átomos en el compuesto con formas isotópicamente enriquecidas. El enriquecimiento isotópico puede realizase en 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 intermedio y fracciones de los mismos.

El término "metabolito" significa cualquier forma del Compuesto A producida después de la administración a un sujeto. En una realización, el metabolito del Compuesto A es el metabolito 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 determina un experto en la técnica, que depende, en parte, de cómo se mide o determina el valor. En determinadas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa en 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En determinadas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa en el 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,05% de un valor o intervalo dado.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una muestra que comprende una forma de cristal o forma amorfa particular que es "sustancialmente pura", p. ej., que carece sustancialmente de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos, contiene, en realizaciones particulares, menos de aproximadamente el 25%, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 15%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 9%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente el 7%, menos de aproximadamente el 6%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 3%, menos de aproximadamente el 2%, menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,75%, menos de aproximadamente el 0,5%, menos de

aproximadamente el 0,25%, o menos de aproximadamente el 0,1% en peso de una o más otras formas sólidas y/o otros compuestos químicos.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una muestra o composición que "carece sustancialmente" de una o más otras formas sólidas y/o otros compuestos químicos significa que la composición, contiene, en realizaciones particulares, menos de aproximadamente el 25%, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 15%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 9%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente el 7%, menos de aproximadamente el 6%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 3%, menos de aproximadamente el 2%, menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,75%, menos de aproximadamente el 0,5%, menos de aproximadamente el 0,25%, o menos de aproximadamente el 0,1% en peso de una o más otras formas sólidas y/o otros compuestos químicos.

Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base farmacéuticamente aceptable no tóxico que incluye un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas del Compuesto A incluyen, pero no están limitadas a, las sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o las 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, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico y p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen así sales de hidrocloruro y mesilato. Otras son bien conocidas en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

El término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto que carece sustancialmente de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales carecerá sustancialmente de otros diastereómeros del compuesto. En determinadas realizaciones, un compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

5.2 Formas sólidas del Compuesto A

En una realización, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva que comprende una forma sólida del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En determinadas realizaciones, la forma sólida es cristalina. En determinadas realizaciones, la forma sólida es una forma sólida con un único componente. En determinadas realizaciones, la forma sólida es anhidra.

Aunque no se pretende la vinculación a ninguna teoría particular, determinadas forma sólidas se caracterizan por propiedades físicas, p, ej., estabilidad, solubilidad y tasa de disolución, apropiadas para las formas de dosificación farmacéuticas y terapéuticas. Además, aunque no se pretende la vinculación a ninguna teoría particular, determinadas forma sólidas se caracterizan por propiedades físicas (p. ej., densidad, compresibilidad, dureza, morfología, escisión, adhesividad, solubilidad, captación de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad en estado sólido, estabilidad física y estabilidad química) que afectan a procesos particulares (p. ej., rendimiento, filtración, lavado, secado, molienda, mezclado, compresión, fluidez, disolución, formulación y liofilización) que hacen que determinadas formas sólidas sean adecuadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Dichas propiedades pueden determinarse usando técnicas químicas analíticas particulares, incluyendo técnicas analíticas en estado sólido (p. ej., difracción de rayos X, microscopía, espectroscopía y análisis térmico), como se describe en la presente memoria y se conoce en la técnica.

Las formas sólidas proporcionadas en la presente memoria (por ejemplo, la Forma A del Compuesto A) pueden caracterizarse usando varios métodos conocidos para un experto en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, difracción de rayos X de cristal único, difracción de rayos X de polvo (XRPD), microscopía (p. ej., microscopía electrónica de barrido (SEM)), análisis térmico (p. ej., calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis gravimétrico térmico (TGA), y microscopía en platina caliente), y espectroscopía (p. ej., de infrarrojos, Raman, y resonancia magnética nuclear en estado sólido). El tamaño de las partículas y la distribución del tamaño de la forma sólida

proporcionada en la presente memoria pueden determinarse por métodos convencionales, tales como la técnica de dispersión de la luz láser.

La pureza de las formas sólidas proporcionadas en la presente memoria puede determinarse por métodos analíticos estándar, tales como cromatografía en capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y espectrometría de masas (MS).

Debe entenderse que los valores numéricos de los picos de un patrón de difracción de rayos X de polvo pueden variar ligeramente de una máquina a otra o de un ejemplo a otro, y, de esta manera, los valores indicados no deben considerarse como absolutos, sino con una variabilidad permisible, tal como ±0,2 grados dos theta (véase la Farmacopea de los Estados Unidos, página 2228 (2003)).

En una realización, en la presente memoria se proporciona la Forma A del Compuesto A. En una realización, la Forma A del Compuesto A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la FIG. 1. En una realización, la Forma A del Compuesto A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo comprendido por uno o más de los picos mostrados en la Tabla 2. En otra realización, la Forma A del Compuesto A tiene uno o más picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta 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 o 34,6 grados. En una realización específica, la Forma A del Compuesto A tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 8,3, 8,8, 13,2, 16,5, 17,7, 18,2, 21,7 o 26,5 grados. En otra realización, la Forma A del Compuesto A tiene uno, dos, tres o cuatro picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 8,3, 13,2, 18,2 o 21,7 grados. En una realización particular, la Forma A del Compuesto A tiene uno o más picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta 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 realización específica, la Forma A del Compuesto A tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 8,0, 9,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5 o 26,5 grados. En otra realización, la Forma A del Compuesto A tiene uno, dos, tres o cuatro picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 8,0, 13,0, 18,2 o 21,5 grados. En otra realización, la Forma A del Compuesto A tiene uno, dos, tres o cuatro picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 13,0, 16,5, 18,2 o 21,5 grados.

En otra realización, la Forma A del Compuesto A tiene un termograma termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIG. 3. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A muestra menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 3%, menos de aproximadamente el 2%, menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,5%, menos de aproximadamente el 0,2%, menos de aproximadamente el 0,1%, menos de aproximadamente el 0,05%, o menos de aproximadamente el 0,03%, p. ej., aproximadamente el 0,024%, de pérdida de peso entre aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C en un termograma termogravimétrico. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A muestra menos de aproximadamente el 0,1% de pérdida de peso entre aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C en un termograma termogravimétrico. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A muestra aproximadamente el 0,025% de pérdida de peso entre aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C en un termograma termogravimétrico. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A no muestra pérdida de peso hasta la degradación a aproximadamente 260 °C en un termograma termogravimétrico. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A es anhidra. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A no está solvatada.

En otra realización más, la Forma A del Compuesto A tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 4. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A tiene una endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 201 °C en un termograma de DSC. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A tiene una endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 197 °C en un termograma de DSC. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A tiene una endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 199 °C y una temperatura de inicio de aproximadamente 197 °C en un termograma de DSC. En una realización, la Forma A del Compuesto A tiene una temperatura de fusión de aproximadamente 197-199 °C. En determinada realización, la Forma A del Compuesto A tiene una temperatura de fusión de aproximadamente 199 °C. En una realización, la Forma A del Compuesto A tiene una endoterma de aproximadamente 195 °C en un termograma de DSC.

En otra realización más, la Forma A del Compuesto A no es higroscópica, p. ej., presenta una ganancia de masa de menos de aproximadamente el 0,1 % p/p cuando se somete a un incremento de la humedad de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 80 % de humedad relativa (HR). En otra realización, la Forma A del Compuesto presenta una ganancia de masa de aproximadamente el 0,5 % p/p cuando se somete a un incremento de la humedad de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 % de humedad relativa. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A presenta no más de aproximadamente el 2 % p/p, no más de aproximadamente el 1 % p/p, no más de aproximadamente el 0,6 % p/p, no más de aproximadamente el 0,4 % p/p, no más de aproximadamente el 0,2 % p/p, o no más de aproximadamente el 0,1 % p/p de ganancia de peso en respuesta a un

incremento de la humedad de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 95 % de humedad relativa a aproximadamente 25 °C. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A presenta aproximadamente el 0,3 % p/p de ganancia de peso en respuesta a un incremento de la humedad de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 95 % de humedad relativa a aproximadamente 25 °C. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A presenta no más de aproximadamente el 2 % p/p, no más de aproximadamente el 1 % p/p, no más de aproximadamente el 0,6 % p/p, no más de aproximadamente el 0,4 % p/p, no más de aproximadamente el 0,2 % p/p, o no más de aproximadamente el 0,1 % p/p de ganancia de peso en respuesta a un incremento de la humedad de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 50 % de humedad relativa a aproximadamente 25 °C. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A presenta aproximadamente el 0,1 % p/p de ganancia de peso en respuesta a un incremento de la humedad de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 50 % de humedad relativa a aproximadamente 25 °C.

En una realización, en la presente memoria se proporciona la Forma B del Compuesto A. En una realización, la Forma B del Compuesto A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la FIG. 9. En otra realización, la Forma B del Compuesto A tiene uno o más picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta 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 realización específica, la Forma B del Compuesto A tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta 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 realización, la Forma B del Compuesto A tiene uno, dos, tres o cuatro picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta 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 determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A muestra menos de aproximadamente el 10 % o menos de aproximadamente el 7 %, p. ej., aproximadamente el 6,4 %, de pérdida de peso y una temperatura de inicio de aproximadamente 50 °C en un termograma termogravimétrico. En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A es un hidrato.

En otra realización más, la Forma B del Compuesto A tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 10. En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A tiene una endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 111,3 °C y una exoterma con una temperatura pico de aproximadamente 164,9 °C en un termograma de DSC. En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A tiene una endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 202 °C.

En una realización, en la presente memoria se proporciona la Forma C del Compuesto A. En una realización, la Forma C del Compuesto A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la FIG. 11. En otra realización, la Forma C del Compuesto A tiene uno o más picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0 o 23,5 grados. En una realización específica, la Forma C del Compuesto A tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0 o 23,5 grados. En otra realización, la Forma C del Compuesto A tiene uno, dos, tres o cuatro picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0 o 23,5 grados. En una realización particular, la Forma C del Compuesto A tiene uno o más picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0 o 23,5 grados.

En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A es anhidra.

En otra realización más, la Forma C del Compuesto A tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 12. En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A tiene una endoterma y una exoterma de aproximadamente 160 °C y una endoterma de aproximadamente 200 °C en un termograma de DSC. En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A tiene una endoterma de aproximadamente 162 °C y una endoterma de aproximadamente 200 °C en un termograma de DSC.

En una realización, en la presente memoria se proporciona la Forma D del Compuesto A. En una realización, la Forma D del Compuesto A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la FIG. 14. En otra realización, la Forma D del Compuesto A tiene uno o más picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta 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 realización específica, la Forma D del Compuesto A tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta 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 realización, la Forma D del Compuesto A tiene uno, dos, tres o cuatro picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta 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 realización particular, la Forma D del Compuesto A tiene uno o más de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta 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 determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A muestra menos de aproximadamente el 10 % o menos de aproximadamente el 8 %, p. ej., aproximadamente el 7,4 %, de pérdida de peso y una temperatura de inicio de aproximadamente 80 °C en un termograma termogravimétrico. En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A es un solvato.

En otra realización más, la Forma D del Compuesto A tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 13. En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A tiene una endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 98,3 °C y una endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 159,3 °C en un termograma de DSC. En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A tiene una endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 200,6 °C.

En aún otra realización, la Forma A del Compuesto A es sustancialmente pura. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A sustancialmente pura carece sustancialmente de otras formas sólidas, p. ej., forma amorfa. En determinadas realizaciones, la pureza de la Forma A del Compuesto A sustancialmente pura no es menor de aproximadamente el 95 %, no es menor de aproximadamente el 96 %, no es menor de aproximadamente el 97 %, no es menor de aproximadamente el 98 %, no es menor de aproximadamente el 98,5 %, no es menor de aproximadamente el 99 %, no es menor de aproximadamente el 99,5 %, o no es menor de aproximadamente el 99,8 %.

En aún otra realización, la Forma B del Compuesto A es sustancialmente pura. En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A sustancialmente pura carece sustancialmente de otras formas sólidas, p. ej., forma amorfa. En determinadas realizaciones, la pureza de la Forma B del Compuesto A sustancialmente pura no es menor de aproximadamente el 95 %, no es menor de aproximadamente el 96 %, no es menor de aproximadamente el 97 %, no es menor de aproximadamente el 98 %, no es menor de aproximadamente el 98,5 %, no es menor de aproximadamente el 99 %, no es menor de aproximadamente el 99,5 %, o no es menor de aproximadamente el 99,8 %.

En aún otra realización, la Forma C del Compuesto A es sustancialmente pura. En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A sustancialmente pura carece sustancialmente de otras formas sólidas, p. ej., forma amorfa. En determinadas realizaciones, la pureza de la Forma C del Compuesto A sustancialmente pura no es menor de aproximadamente el 95 %, no es menor de aproximadamente el 96 %, no es menor de aproximadamente el 97 %, no es menor de aproximadamente el 98 %, no es menor de aproximadamente el 98,5 %, no es menor de aproximadamente el 99 %, no es menor de aproximadamente el 99,5 %, o no es menor de aproximadamente el 99,8 %.

En aún otra realización, la Forma D del Compuesto A es sustancialmente pura. En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A sustancialmente pura carece sustancialmente de otras formas sólidas, p. ej., forma amorfa. En determinadas realizaciones, la pureza de la Forma D del Compuesto A sustancialmente pura no es menor de aproximadamente el 95 %, no es menor de aproximadamente el 96 %, no es menor de aproximadamente el 97 %, no es menor de aproximadamente el 98 %, no es menor de aproximadamente el 98,5 %, no es menor de aproximadamente el 99 %, no es menor de aproximadamente el 99,5 %, o no es menor de aproximadamente el 99,8 %.

En una realización, en la presente memoria se proporciona un cocristal de pinacol del Compuesto A. En una realización, el cocristal de pinacol del Compuesto A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la FIG. 7. En otra realización, el cocristal de pinacol del Compuesto A tiene uno o más picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, y 22,5 grados. En una realización específica, el cocristal de pinacol del Compuesto A tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, y 22,5 grados. En otra realización, el cocristal de pinacol del Compuesto A tiene uno, dos, tres o cuatro picos de difracción de rayos X de polvo característicos a un ángulo de dos theta de aproximadamente 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, y 22,5 grados.

En otra realización más, el cocristal de pinacol del Compuesto A tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 6. En determinadas realizaciones, el cocristal de pinacol del Compuesto A tiene una endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 119 °C en un termograma de DSC. En determinadas realizaciones, el cocristal de pinacol del Compuesto A tiene una endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 115 °C en un termograma de DSC. En determinadas realizaciones, el cocristal de pinacol del Compuesto A tiene una endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 119 °C y una temperatura de inicio de aproximadamente 115 °C en un termograma de DSC. En otra realización, el el cocristal de pinacol del Compuesto A está comprendido por aproximadamente el 20% en peso de pinacol.

En aún otra realización, el cocristal de pinacol del Compuesto A es sustancialmente puro. En determinadas realizaciones, el cocristal de pinacol del Compuesto A sustancialmente puro carece sustancialmente de otras formas sólidas, p. ej., forma amorfa. En determinadas realizaciones, la pureza del cocristal de pinacol del Compuesto A sustancialmente puro no es menor de aproximadamente el 95 %, no es menor de aproximadamente el 96 %, no es

menor de aproximadamente el 97 %, no es menor de aproximadamente el 98 %, no es menor de aproximadamente el 98,5 %, no es menor de aproximadamente el 99 %, no es menor de aproximadamente el 99,5 %, o no es menor de aproximadamente el 99,8%.

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

Como se describe en la presente memoria, la Forma A del Compuesto A puede prepararse por la evaporación del disolvente de una disolución o suspensión de sólidos del Compuesto A en tolueno, MTBE (metil terc-butil éter), DIPE (diisopropil éter), 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).

Como se describe en la presente memoria la Forma A del Compuesto A puede prepararse sometiendo una disolución o suspensión de sólidos del Compuesto A en tolueno, MTBE (metil terc-butil éter), DIPE (diisopropil éter), 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 ((95:5) a ciclos de calentamiento a aproximadamente 50 °C y enfriamiento hasta temperatura ambiente, seguido de evaporación del disolvente.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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 amorfa en tolueno, MTBE (metil terc-butil éter), DIPE (diisopropil éter), 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 (95:5) y dejar que la disolución resultante se evapore a temperatura ambiente.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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 (hidroxitolueno butilado), IPA y agua, calentar y después enfriar hasta temperatura ambiente. Los métodos pueden comprender además recoger por filtración, lavar con IPA y agua y secar.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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 hasta temperatura ambiente, destilar en vacío y poner en contacto con n-heptano. Los métodos pueden comprender además recoger por filtración y lavar con MeOAc y n-heptano y secar. Este proceso puede comprender además añadir 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. Los métodos pueden comprender además la filtración de la disolución caliente de BHT y MeOAc.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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 añadir agua, enfriar la mezcla, recoger por filtración, lavar con IPA y agua y secar. Este proceso puede comprender además añadir 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 la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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 el MeOH, destilar adicionalmente con IPA, enfriar la mezcla, recoger por filtración, lavar con IPA y secar.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar 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, que comprenden 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, después enfriar con agitación, recoger por filtración, lavar y secar.

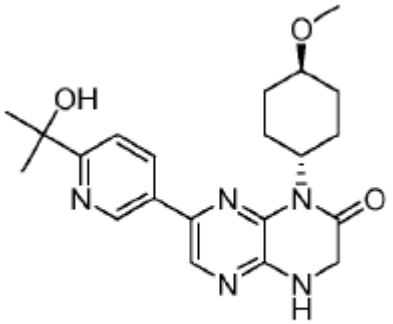
En la presente memoria también se describen métodos para preparar un cocristal de pinacol de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, que comprenden mezclar 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona con pinacol en disolución (por ejemplo, THF y tolueno), calentar hasta que los sólidos se disuelven, destilar dicha disolución y sembrar con un cocristal 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. Los métodos pueden comprender además recoger por filtración, lavar con THF/tolueno y secar.

5.3 Proceso de preparación del Compuesto A

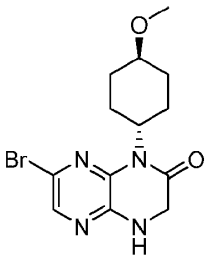
En la presente memoria se describen métodos para preparar el Compuesto A, que comprenden: (1) poner en contacto 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo con hidrocloruro de 4-metoxiciclohexilamina y 1-metil-2-pirrolidina y añadir DIPEA para producir 2-((5 -bromo-3 -(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirazin-2-il)amino)acetato de etilo; (2) poner en contacto 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirazin-2-il)amino)acetato de etilo con un ácido (tal como una disolución de ácido fosfórico) para producir 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; y (3) poner en contacto 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona con 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-l,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol y $PdCl_2(Amphos)_2$.

En la presente memoria se describen métodos para preparar el Compuesto A



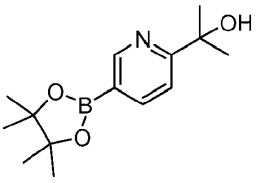
Compuesto A,

comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula **b**



b

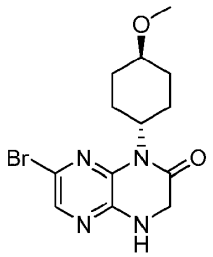
con un compuesto de fórmula **c**



c

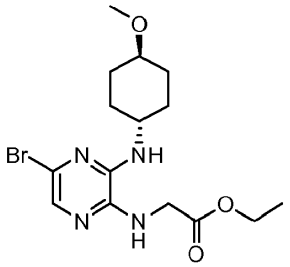
en un disolvente (p. ej., THF), en presencia de una base (p. ej., K_2CO_3) y un catalizador de paladio (p. ej., $PdCl_2(Amphos)_2$), en donde dicho contacto ocurre en condiciones adecuadas para proporcionar el Compuesto A. El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., reflujo).

Los métodos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula **b**



b,

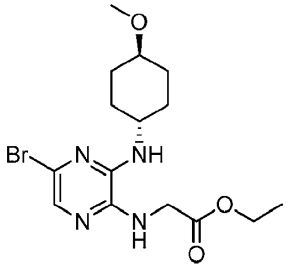
comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula **d**



d

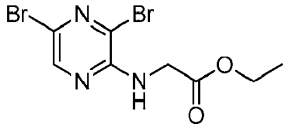
con un ácido (p. ej., ácido fosfórico), en donde dicho contacto ocurre en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula **b**. El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., 80 °C).

Los métodos también pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula **d**



d,

comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula **e**



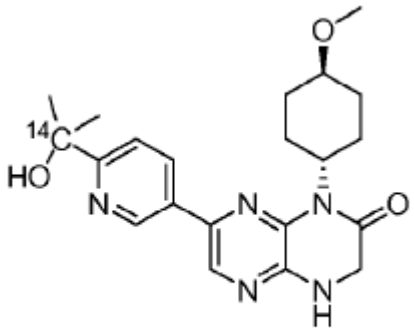
e

con hidrocloruro de 4-metoxiciclohexilamina, en presencia de una base (p. ej., DIPEA), en un disolvente (p. ej., NMP), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula **b**.

El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., 125 -130 °C).

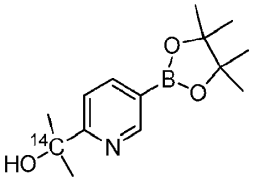
Los isotopólogos del Compuesto A y metabolitos del mismo pueden prepararse por los métodos proporcionados en la presente memoria.

En la presente memoria también se describen procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:

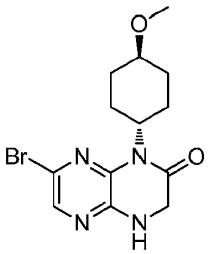


^{14}C-Compuesto A

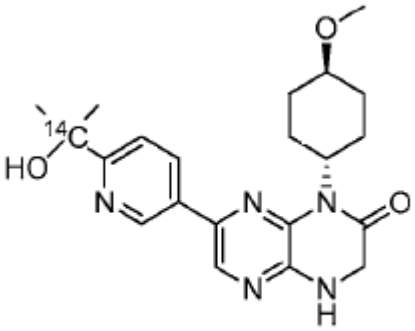
comprendiendo el método poner en contacto



con



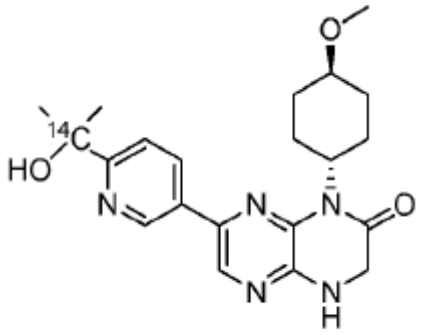
en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., THF, opcionalmente con agua), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



^{14}C-Compuesto A .

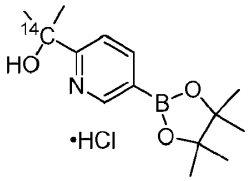
El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., 73 °C).

En la presente memoria también se describen procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:

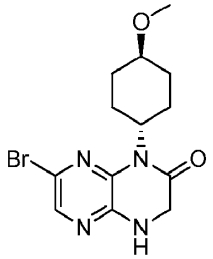


^{14}C-Compuesto A

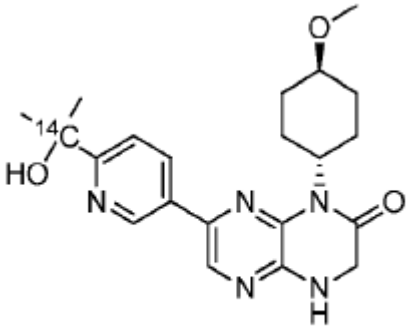
comprendiendo el método poner en contacto



con



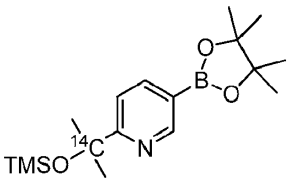
en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., THF, opcionalmente con agua), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



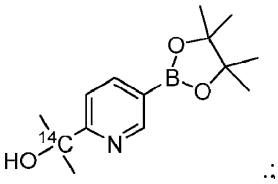
^{14}C-Compuesto A .

El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., 73 °C). Como se describe en la presente memoria, el método puede comprender además la adición de EtOAc, y el aislamiento del ^{14}C-compuesto A crudo usando EtOAc, DCM, metanol, y gel de sílice y secado. El ^{14}C-compuesto A crudo puede disolverse en BHT y ACN y aislarse usando EtOAc.

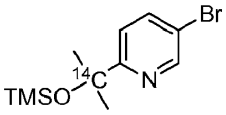
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



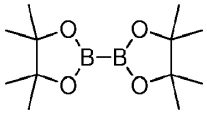
con un ácido (p. ej., HCl) en un disolvente (p. ej., 1,4-dioxano), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



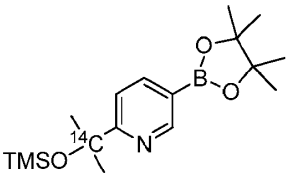
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



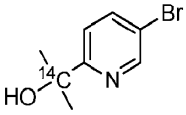
con



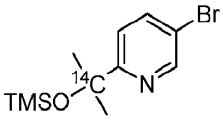
en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., complejo $PdCl_2$(dppf)-DCM) y una base (p. ej., KOAc) en un disolvente (p. ej., 1,4-dioxano), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



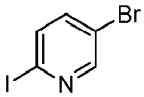
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



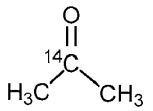
con TMSCl en presencia de una base (p. ej., TEA) en un disolvente (p. ej., DCM), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



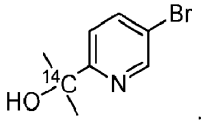
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



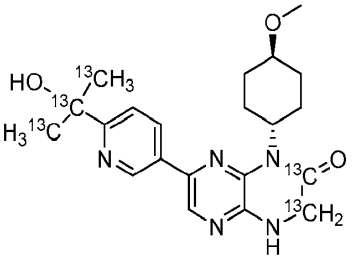
con



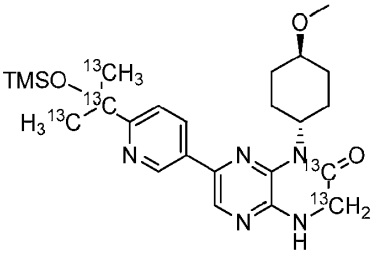
en presencia de una base (p. ej., butil litio) en un disolvente (p. ej., DCM), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



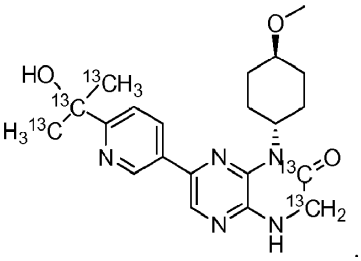
En la presente memoria también se describen procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



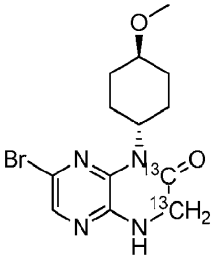
comprendiendo el método poner en contacto



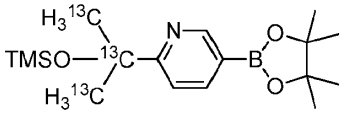
con un ácido (p. ej., HCl acuoso) en un disolvente (p. ej., ACN), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



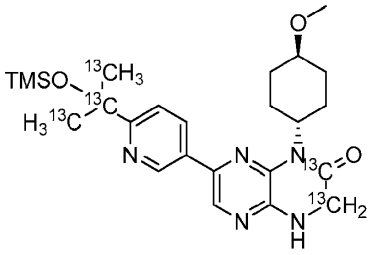
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

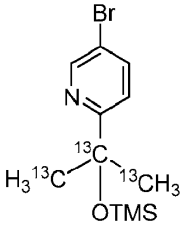


en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., IPA, opcionalmente en presencia de agua), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

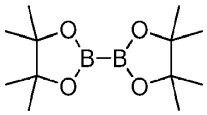


El contacto puede ocurrir a temperaturas elevadas (p. ej., 69 -71 °C).

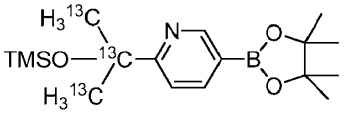
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

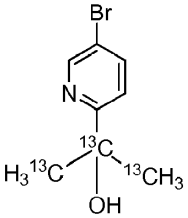


en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., complejo $PdCl_2$(dppf)-DCM) y una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., 1,4-dioxano), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

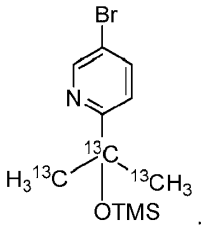


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., 90 -95 °C).

Los métodos pueden comprender además poner en contacto

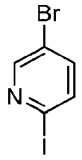


con TMSCl en presencia de una base (p. ej., TEA, opcionalmente en presencia de DMAP), en un disolvente (p. ej., en DCM), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

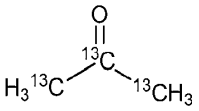


El contacto puede ocurrir a temperatura baja (p. ej., 0 - 5 °C).

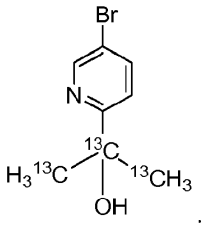
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

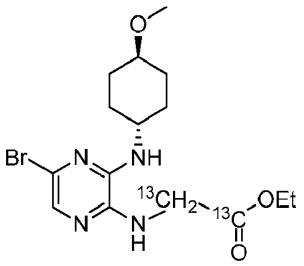


en presencia de una base (p. ej., n-butil litio) en un disolvente (p. ej., DCM), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

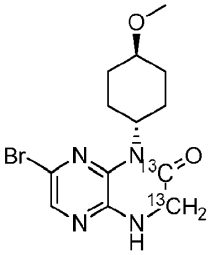


El contacto puede ocurrir a temperatura baja (p. ej., - 78 °C).

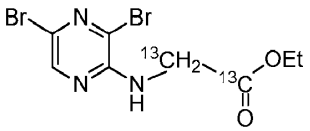
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



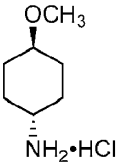
con una base (p. ej., terc-butóxido de potasio) en un disolvente (p. ej., THF), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



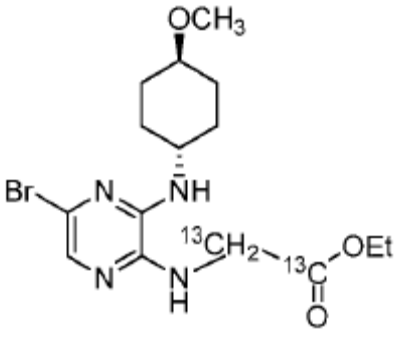
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

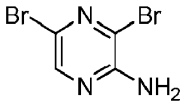


en presencia de una base (p. ej., DIPEA) en un disolvente (p. ej., NMP), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

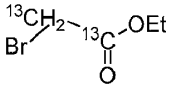


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., 124 -129 °C).

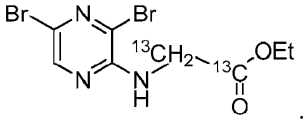
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



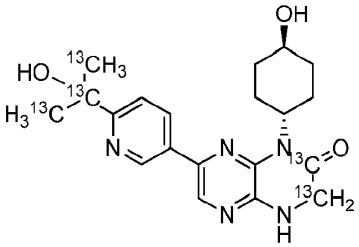
con



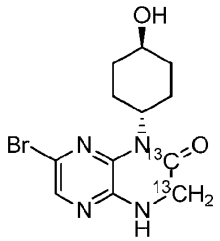
en presencia de una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., acetona), opcionalmente en presencia de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



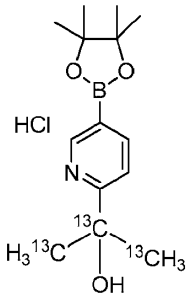
En la presente memoria también se describen métodos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



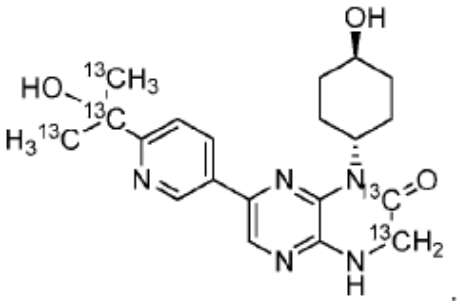
comprendiendo los métodos poner en contacto



con

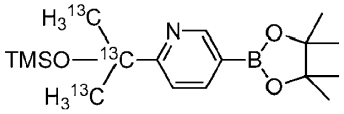


en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., THF, opcionalmente con agua), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

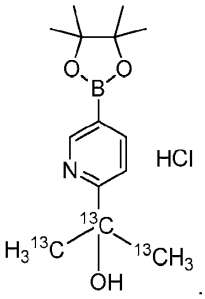


El contacto puede ocurrir a temperaturas elevadas (p. ej., reflujo).

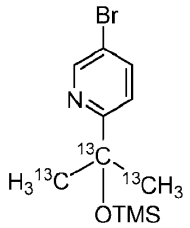
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



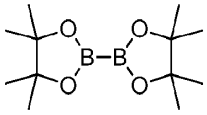
con un ácido (p. ej., HCl) en un disolvente (p. ej., 1,4-dioxano), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



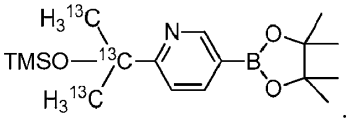
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

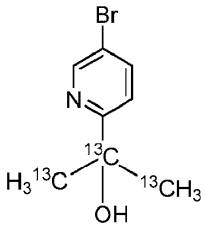


en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., complejo $PdCl_2$(dppf)-DCM) y una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., 1,4-dioxano), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

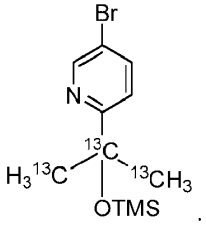


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., reflujo).

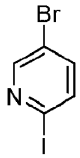
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



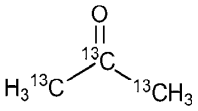
con TMSCl en presencia de una base (p. ej., TEA, opcionalmente en presencia de DMAP), en un disolvente (p. ej., DCM), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



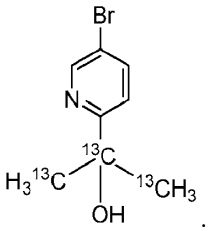
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

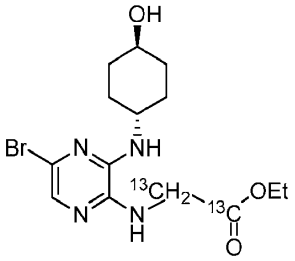


en presencia de una base (p. ej., n-butil litio) en un disolvente (p. ej., DCM), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

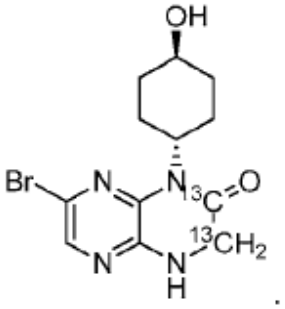


El contacto puede ocurrir a temperatura baja (p. ej., -78 ° a -72 °C).

Los métodos pueden comprender además poner en contacto

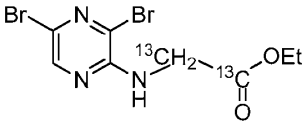


con un ácido (p. ej., ácido fosfórico acuoso), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

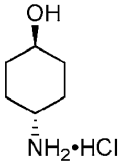


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., 75 -80 °C).

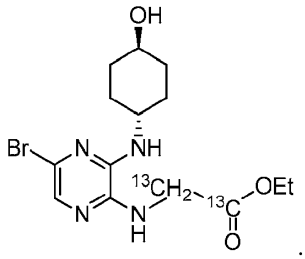
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

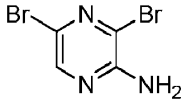


en presencia de una base (p. ej., DIPEA) en un disolvente (p. ej., NMP), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

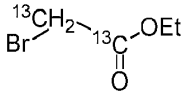


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., reflujo).

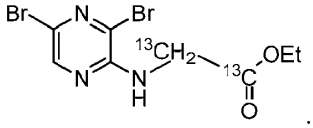
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

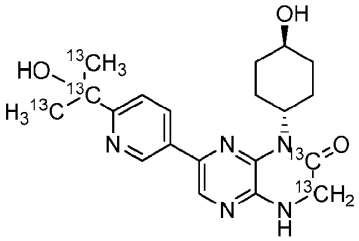


en presencia de una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., acetona), opcionalmente en presencia de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



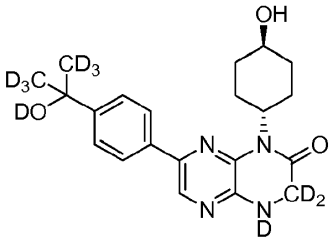
El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., reflujo).

El compuesto que tiene la fórmula:

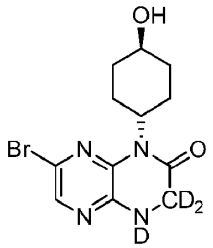


puede recristalizarse de una mezcla de 2-propanol y agua en presencia de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol.

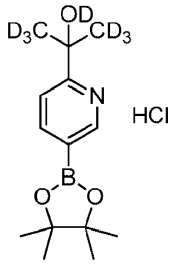
En la presente memoria también se describen métodos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



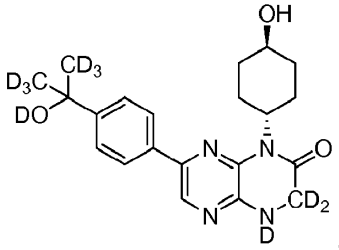
comprendiendo los métodos poner en contacto



con

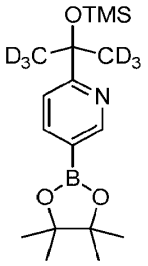


en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., THF, opcionalmente con agua), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

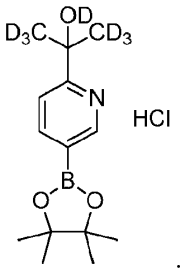


El contacto puede ocurrir a temperaturas elevadas (p. ej., reflujo).

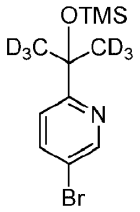
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



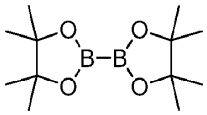
con un ácido (p. ej., HCl) en un disolvente (p. ej., 1,4-dioxano), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



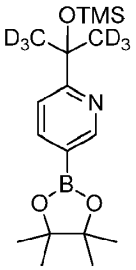
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con



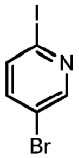
en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., complejo $PdCl_2$(dppf)-DCM) y una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., 1,4-dioxano), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



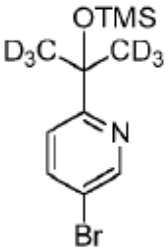
.

El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., reflujo).

Los métodos pueden comprender además poner en contacto

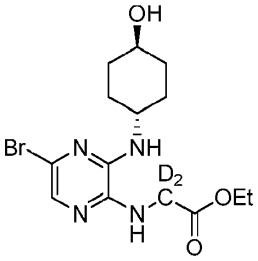


con TMSCl en presencia de una base (p. ej., n-butil litio) en un disolvente (p. ej., d6-acetona), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

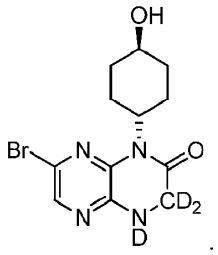


.

Los métodos pueden comprender además poner en contacto

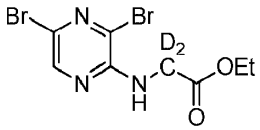


con un ácido (p. ej., ácido fosfórico acuoso), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

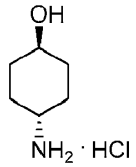


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., 75 -80 °C).

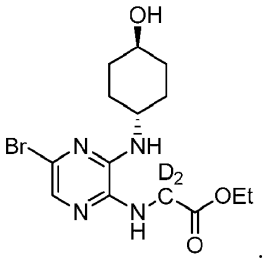
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

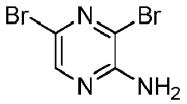


en presencia de una base (p. ej., DIPEA) en un disolvente (p. ej., NMP), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

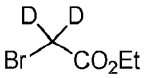


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., reflujo).

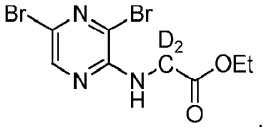
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

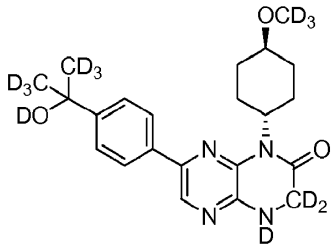


en presencia de una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., acetona), opcionalmente en presencia de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

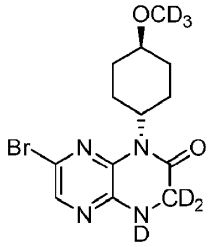


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., reflujo).

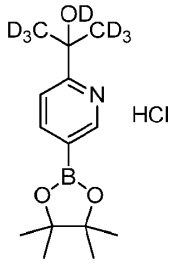
En la presente memoria también se describen métodos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



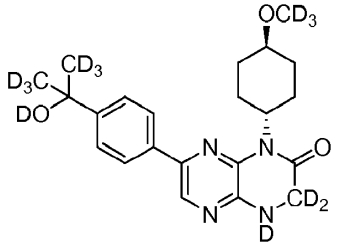
comprendiendo los métodos poner en contacto



con

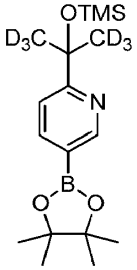


en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., $PdCl_2(Amphos)_2$) y una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., THF, opcionalmente con agua), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

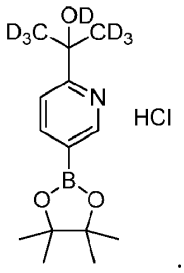


El contacto puede ocurrir a temperaturas elevadas (p. ej., reflujo).

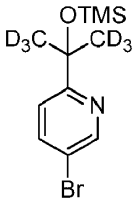
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



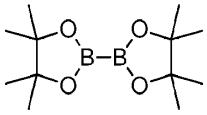
con un ácido (p. ej., HCl) en un disolvente (p. ej., 1,4-dioxano), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



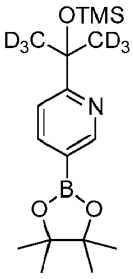
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

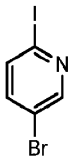


en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., complejo $PdCl_2$(dppf)-DCM) y una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., 1,4-dioxano), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

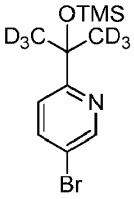


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., reflujo).

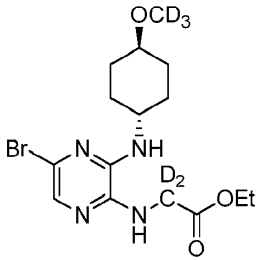
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



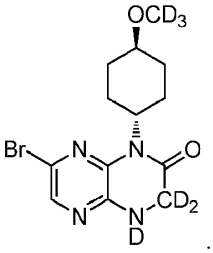
con TMSCl en presencia de una base (p. ej., n-butil litio) en un disolvente (p. ej., d6-acetona), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



Los métodos pueden comprender además poner en contacto

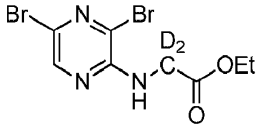


con un ácido (p. ej., ácido fosfórico acuoso), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

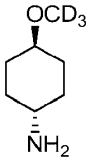


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., 75 -80 °C).

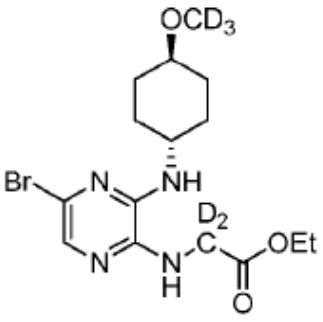
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

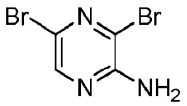


en presencia de una base (p. ej., DIPEA) en un disolvente (p. ej., NMP), en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

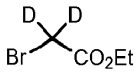


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., reflujo).

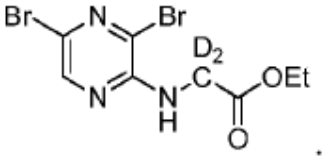
Los métodos pueden comprender además poner en contacto



con

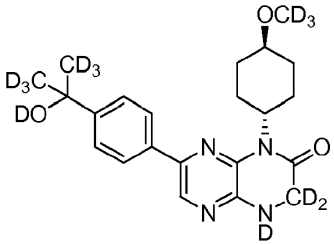


en presencia de una base (p. ej., K_2CO_3) en un disolvente (p. ej., acetona), opcionalmente en presencia de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir

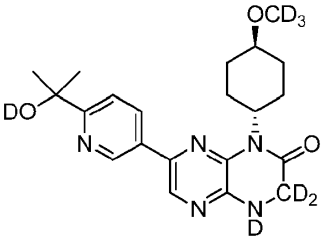


El contacto puede ocurrir a temperatura elevada (p. ej., reflujo).

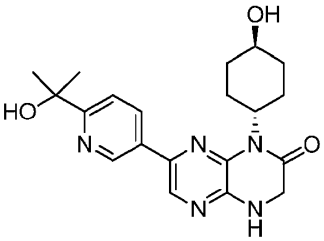
En la presente memoria se describe un compuesto que tiene la fórmula:



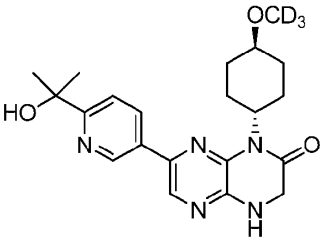
En la presente memoria también se describen métodos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



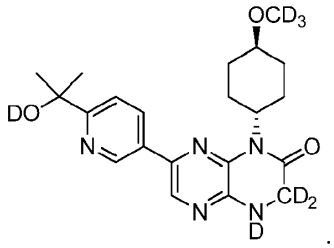
comprendiendo los métodos poner en contacto



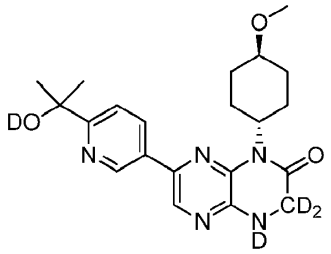
con una base y CD_3I para producir



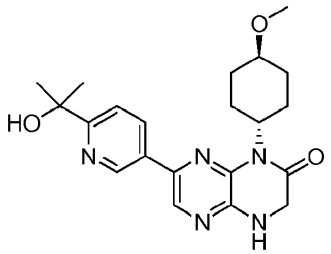
poner en contacto además con una base y ROD/D_2O, en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



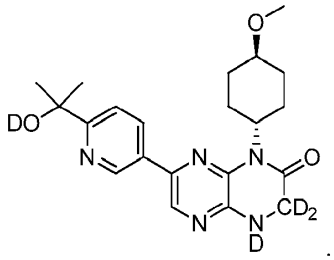
En la presente memoria también se describen métodos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



comprendiendo los métodos poner en contacto



con una base y ROD/D_2O, en donde dicho contacto puede ocurrir en condiciones adecuadas para producir



5.4 Composiciones farmacéuticas

En una realización, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas como se reivindica que comprenden el Compuesto A y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden la Forma A del Compuesto A y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden la Forma B (un hidrato) del Compuesto A y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden la Forma C (anhidra) del Compuesto A y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden la Forma D (un solvato con metanol) del Compuesto A y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

En una realización, los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables se seleccionan de aglutinantes, diluyentes, disgregantes y lubricantes.

En determinadas realizaciones, los aglutinantes incluyen, pero no están limitados a, celulosa (p. ej., celulosa microcristalina, tal como AVICEL® PH 101 y AVICEL® PH 102) y almidón (p. ej., almidón pregelatinizado (STARCH 1500®)). En una realización, el aglutinante es celulosa. En otra realización, el aglutinante es celulosa microcristalina. En otra realización más, el aglutinante es AVICEL® PH 101. En otra realización más, el aglutinante es AVICEL® PH 102. En otra realización más, el aglutinante es almidón. En otra realización más, el aglutinante es almidón pregelatinizado. En aún otra realización, el aglutinante es STARCH 1500®.

Según la invención, las composiciones farmacéuticas comprenden monohidrato de lactosa al 40-60 % como diluyente, tal como FAST FLO®316. En determinadas realizaciones, los diluyentes incluyen adicionalmente, pero no están limitados a, lactosa anhidra, celulosa (p. ej., celulosa microcristalina, tal como AVICEL® PH 101 y AVICEL® PH 102). En una realización, el diluyente es lactosa. En otra realización más, el diluyente es lactosa anhidra. En otra realización más, el diluyente es celulosa. En otra realización más, el diluyente es celulosa microcristalina. En otra realización más, el diluyente es AVICEL® PH 101. En aún realización más, el diluyente es AVICEL® PH 102.

En determinadas realizaciones, los disgregantes incluyen, pero no están limitados a, almidón (p. ej., almidón de maíz) y carboximetil celulosa (p. ej., croscarmelosa de sodio, tal como AC-DI-SOL®). En una realización, el disgregante es almidón. En otra realización, el disgregante es almidón de maíz. En otra realización más, el disgregante es carboximetil celulosa. En otra realización más, el disgregante es croscarmelosa de sodio. En aún otra realización, el disgregante es AC-DI-SOL®.

En determinadas realizaciones, los lubricantes incluyen, pero no están limitados a, almidón (p. ej., almidón de maíz), estearato de magnesio, y ácido esteárico. En una realización, el lubricante es almidón. En otra realización, el lubricante es almidón de maíz. En otra realización más, el lubricante es estearato de magnesio. En aún otra realización, el lubricante es ácido esteárico.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden el Compuesto A y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, cada uno seleccionado independientemente de carboximetil celulosa, celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón y ácido esteárico.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender el Compuesto A y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, cada uno seleccionado independientemente de croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y ácido esteárico.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender el Compuesto A y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, cada uno seleccionado independientemente 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.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender el Compuesto A, un diluyente(s)/aglutinante(s), un disgregante(s) y un lubricante(s).

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden el Compuesto A, ácido esteárico y monohidrato de lactosa en las cantidades reivindicadas.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden el Compuesto A, ácido esteárico, monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina. en las cantidades reivindicadas.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender el Compuesto A, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa y estearato de magnesio.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden el Compuesto A, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, ácido esteárico y estearato de magnesio: en las cantidades reivindicadas.

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

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 10-20 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 70-90 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), aproximadamente un 1-5 % en peso de disgregante(s) y aproximadamente un 0,1-2 % en peso de lubricante(s).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 80 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), aproximadamente un 3 % en peso de disgregante(s) y aproximadamente un 1,4 % en peso de lubricante(s).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 10-20 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 30-60 % en peso de lactosa, aproximadamente un 20-40 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 1-5 % en peso de carboximetil celulosa, aproximadamente un 0,1-2 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 0,5-3 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 15 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 49 % en peso de lactosa, aproximadamente un 31 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 10-20 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 30-60 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 20-40 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 1-5 % en peso de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 0,1-2 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 0,5-3 % en peso de estearato de magnesio.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 49 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 31 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 10-20 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 30-60 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 20-40 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 1-5 % en peso de AC-DI-SOL®, aproximadamente un 0,1-2 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 0,5-3 % en peso de estearato de magnesio.

En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 49 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 31 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 3 % en peso de AC-DI-SOL®, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden la Forma A del Compuesto A, lactosa, almidón, carboximetil celulosa, ácido esteárico y estearato de magnesio- en las cantidades reivindicadas.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden comprender la Forma A del Compuesto A, monohidrato de lactosa, almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, ácido esteárico y estearato de magnesio en las cantidades reivindicadas.

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

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, de aproximadamente un 55 % a aproximadamente un 80 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 30 % en peso de disgregante(s) y aproximadamente un 1 % en peso de lubricante(s).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 55 % en peso de lactosa, aproximadamente un 25 % en peso de almidón, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 55 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 25 % en peso de almidón pregelatinizado, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 55 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 25 % en peso de STARCH 1500®, aproximadamente un 3 % en peso de AC-DI-SOL®, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden el Compuesto A, lactosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, ácido esteárico y estearato de magnesio en las cantidades reivindicadas.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden el Compuesto A, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, ácido esteárico y estearato de magnesio en las cantidades reivindicadas.

En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden el Compuesto A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, AC-DI-SOL®, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y estearato de magnesio en las cantidades reivindicadas.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 80 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), aproximadamente un 3 % en peso de disgregante(s) y aproximadamente un 1 % en peso de lubricante(s), englobando los elementos reivindicados.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 50 % en peso de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 50 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 50 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 30 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 3 % en peso de AC-DI-SOL®, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden el Compuesto A, lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, carboximetil celulosa, ácido esteárico y estearato de magnesio en las cantidades reivindicadas.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden el Compuesto A, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio, ácido esteárico y estearato de magnesio en las cantidades reivindicadas.

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

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, de aproximadamente un 85 % a aproximadamente un 90 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso de disgregante(s) y de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 6 % en peso de lubricantes en las cantidades reivindicadas.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 45 % en peso de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 88 % en peso de lactosa, aproximadamente un 25 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 4 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 4 % en peso de carboximetil celulosa, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1,5 % en peso de estearato de magnesio.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 45 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de

almidón de maíz, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 88 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 25 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 4 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 4 % en peso de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1,5 % en peso de estearato de magnesio.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 45 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 30 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 3 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 3 % en peso de AC-DI-SOL®, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 88 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 25 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 4 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 4 % en peso de AC-DI-SOL®, aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1,5 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender el Compuesto A, lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, carboximetil celulosa, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 5 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 90 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 6 % en peso de disgregante(s) y de aproximadamente un 1,5 % a aproximadamente un 5 % en peso de lubricantes englobando los elementos reivindicados.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 5 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 60 % en peso de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa, aproximadamente un 0,5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 5 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 60 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 0,5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 5 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 60 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 30 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 3 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 3 % en peso de AC-DI-SOL®, aproximadamente un 0,5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender el Compuesto A, lactosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, ácido esteárico y estearato de magnesio.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden el Compuesto A, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, ácido esteárico y estearato de magnesio en las cantidades reivindicadas.

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

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 12 % en peso del Compuesto A, de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 85 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), aproximadamente un 3 % en peso de disgregante(s) y aproximadamente un 1,5 % en peso de lubricante(s) englobando los elementos reivindicados.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 12 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 52,5 % en peso de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa, aproximadamente un 0,5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 12 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 52,5 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 0,5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 12 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 52,5 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 30 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 3 % en peso de AC-DI-SOL®, aproximadamente un 0,5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 12 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 80 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), aproximadamente un 3 % en peso de disgregante(s) y aproximadamente un 4 % en peso de lubricante(s) englobando los elementos reivindicados.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 12 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 63 % en peso de lactosa, aproximadamente un 18 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa, aproximadamente un 3 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 12 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 63 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 18 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 3 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 12 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 63 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 18 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 3 % en peso de AC-DI-SOL®, aproximadamente un 3 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 80 % en peso de un diluyente/aglutinante, aproximadamente un 3 % en peso de un disgregante y aproximadamente un 1,5 % en peso de lubricantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 50 % en peso de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa, aproximadamente un 0,5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 50 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio, aproximadamente un 0,5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 15 % en peso del Compuesto A, aproximadamente un 50 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 30 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 3 % en peso de AC-DI-SOL®, aproximadamente un 0,5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 80 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), aproximadamente un 3 % en peso de disgregante(s) y aproximadamente un 1 % en peso de lubricante(s), englobando los elementos reivindicados.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 50 % en peso de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 50 % en peso de

monohidrato de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

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

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, de aproximadamente un 55 % a aproximadamente un 80 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 30 % en peso de disgregante(s) y aproximadamente un 1 % en peso de lubricante(s) englobando los elementos reivindicados.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 55 % en peso de lactosa, aproximadamente un 25 % en peso de almidón, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 55 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 25 % en peso de almidón pregelatinizado, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

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

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 80 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), aproximadamente un 3 % en peso de disgregante(s) y aproximadamente un 1 % en peso de lubricante(s), englobando los elementos reivindicados.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 50 % en peso de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 50 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

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

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, de aproximadamente un 85 % a aproximadamente un 90 % en peso de diluyente(s)/aglutinante(s), de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 9 % en peso de disgregante(s) y de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 6 % en peso de lubricantes, englobando los elementos reivindicados.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 45 % en peso de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 3 % en peso de carboximetil celulosa y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 88 % en peso de lactosa, aproximadamente un 25 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 4 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 4 % en peso de carboximetil celulosa y aproximadamente un 1,5 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 45 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 30 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 3 % en peso de almidón de

maíz, aproximadamente un 3 % en peso de croscarmelosa de sodio y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 88 % en peso de monohidrato de lactosa, aproximadamente un 25 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 4 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 4 % en peso de croscarmelosa de sodio y aproximadamente un 1,5 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 45 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 30 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 3 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 3 % en peso de AC-DI-SOL® y aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden comprender aproximadamente un 17 % en peso de la Forma A del Compuesto A, aproximadamente un 88 % en peso de FAST FLO 316®, aproximadamente un 25 % en peso de AVICEL PH 102®, aproximadamente un 4 % en peso de almidón de maíz, aproximadamente un 4 % en peso de AC-DI-SOL® y aproximadamente un 1,5 % en peso de estearato de magnesio.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A y ácido esteárico. En determinadas realizaciones, el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1-5 %, 0,1 a 1 %, o 0,4 % en peso. Sin estar limitado por teoría, se encontró que la adición de ácido esteárico mejoró la lubricación (adhesividad reducida) sin afectar a la disgregación y compresibilidad.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A y monohidrato de lactosa. En determinadas realizaciones, el monohidrato de lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente un 40-60 %, 45-55 %, o 49,2 % en peso. Sin estar limitado por teoría, se encontró que el monohidrato de lactosa proporcionó una mejor fluidez que la lactosa anhidra.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden adicionalmente AVICEL PH 102®. En determinadas realizaciones, el AVICEL PH 102® está presente en una cantidad de aproximadamente un 20-40 %, 25-35 %, o 31 % en peso. Sin estar limitado por teoría, se encontró que el AVICEL PH 102® proporcionó una mejor fluidez que el AVICEL PH 101®.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A, ácido esteárico, monohidrato de lactosa y AVICEL PH 102®. En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A, ácido esteárico (en una cantidad de aproximadamente un 0,1-5 %, 0,1 a 1 %, o 0,4 % en peso), monohidrato de lactosa (en una cantidad de aproximadamente un 40-60 %, 45-55 %, o 49,2 % en peso) y AVICEL PH 102® (en una cantidad de aproximadamente un 20-40 %, 25-35 %, o 31 % en peso).

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un recubrimiento opaco. Sin estar limitado por teoría, se encontró que un recubrimiento más opaco protegía al producto farmacéutico de la degradación. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como un comprimido. En algunas de dichas realizaciones, el comprimido está recubierto con una película. En algunas realizaciones, el comprimido está recubierto con una película hasta una ganancia en peso de un 1-8 %. En otras, el recubrimiento de película es aproximadamente un 4 % en peso del comprimido.

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

En la presente memoria también se describen formulaciones líquidas que comprenden el Compuesto A, un alcohol y polietilen glicol. El alcohol y el polietilen glicol pueden estar presentes en una relación de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 20:80. El alcohol y el polietilen glicol pueden estar presentes en una relación de aproximadamente 50:50. El alcohol puede ser etanol. El polietilen glicol puede ser PEG 400. En la presente memoria también se describen cápsulas rellenas con una formulación líquida que comprende el Compuesto A, un alcohol y polietilen glicol. El Compuesto A puede ser 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. El isotopólogo puede estar enriquecido en ^{14}C.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto humano y animal, y envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un o unos ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen un comprimido o cápsula envasado individualmente. Una forma de dosificación unitaria puede

administrarse en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasadas en un único contenedor para ser administrada en forma de dosificación unitaria segregada. En determinadas realizaciones, las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del Compuesto A. En otras realizaciones, las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del Compuesto A. En otras realizaciones, las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 100 mg del Compuesto A. En otras realizaciones, las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente 5 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 45 mg, y aproximadamente 50 mg del Compuesto A.

En la presente memoria también se describen métodos para preparar una composición proporcionada en la presente memoria, que comprenden: (i) pesar 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, Forma B, Forma C, o Forma D) de la misma farmacéuticamente aceptable y la cantidad deseada de excipientes (tales como monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio 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 de la misma 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-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable y excipientes a través de un tamiz (tal como un tamiz de malla 18 o 1.000 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 la misma farmacéuticamente aceptable y los excipientes después de pasar a través del tamiz; (v) pesar la cantidad deseada de agentes lubricantes (tales como ácido esteárico y estearato de magnesio); (vi) pasar los agentes lubricantes a través de un tamiz (tal como un tamiz de malla 30 o 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(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma 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 de la misma farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes (tal como en una forma de comprimido); 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(1*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, metabolito o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes con un agente de recubrimiento (tal como Opadry rosa, amarillo o beige).

En la presente memoria también se describen métodos para preparar una composición proporcionada en la presente memoria, que comprenden: (i) pesar 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 de la misma farmacéuticamente aceptable y la cantidad deseada de excipientes (tales como monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio y celulosa microcristalina); (ii) pasar los excipientes a través de un tamiz (tal como un tamiz de malla 18 o 1.000 µm); (iii) mezclar o combinar (tal como a 26 revoluciones por minuto durante 20 minutos) la 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, Forma B, Forma C, o Forma D) de la misma 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 de la misma farmacéuticamente aceptable y los excipientes a través de un tamiz (tal como un tamiz de malla 18 o 1.000 µm); (v) mezclar o combinar (tal como a 26 revoluciones por minuto durante 10 minutos) la 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 la misma farmacéuticamente aceptable y los excipientes; (vi) pesar la cantidad deseada de agentes lubricantes (tales como ácido esteárico y estearato de magnesio); (vii) pasar los agentes lubricantes a través de un tamiz (tal como un tamiz de malla 30 o 600 µm); (viii) mezclar o combinar (tal como a 26 revoluciones por minuto durante 3 minutos) la 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 la misma 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 de la misma farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes (tal como en una forma de comprimido); 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 de la misma farmacéuticamente aceptable, los excipientes y los agentes lubricantes con un agente de recubrimiento (tal como Opadry rosa, amarillo o beige).

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden la Forma A del Compuesto A, incluyendo la Forma A sustancialmente pura.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden la Forma B del Compuesto A, incluyendo la Forma B sustancialmente pura.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden la Forma C del Compuesto A, incluyendo la Forma C sustancialmente pura.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden la Forma D del Compuesto A, incluyendo la Forma D sustancialmente pura.

En la presente memoria también se describen kits que comprenden una composición farmacéutica del Compuesto A proporcionada en la presente memoria. En la presente memoria se describen kits que comprenden una forma de dosificación unitaria del Compuesto A proporcionada en la presente memoria. En los kits, el Compuesto A puede proporcionarse como Forma A. En los kits, el Compuesto A puede proporcionarse como Forma B. En los kits, el Compuesto A puede proporcionarse como Forma C. En los kits, el Compuesto A puede proporcionarse como Forma D. En los kits, el Compuesto A puede proporcionarse como un cocristal de pinacol. En los kits descritos en la presente memoria el Compuesto A puede proporcionarse 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(1*H*)-ona. El isotopólogo puede estar enriquecido en ^{13}C, ^{14}C y/o ^{2}H.

5.5 Composición para uso en un método de tratamiento

Las formas sólidas del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto, p. ej., una enfermedad proliferativa. Además, las formas sólidas del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria son activas frente a quinasas (p. ej., proteínas quinasas), incluyendo aquellas implicadas en el cáncer, afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con la edad y/o afecciones cardiovasculares. Sin estar limitado por ninguna teoría, se piensa que las formas sólidas del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria son efectivas para tratar y prevenir enfermedades y afecciones debido a su capacidad de modular (p. ej., inhibir) quinasas que están implicadas en la etiología de las enfermedades y afecciones. De acuerdo con esto, en la presente memoria se proporcionan usos de composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, incluyendo el tratamiento o prevención de las enfermedades mostradas en la presente memoria. En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden administrar la composición farmacéutica inventiva que comprende una forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A), en donde la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria puede ser parte de un kit descrito en la presente memoria.

En una realización, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en un método para tratar y prevenir una enfermedad o afección en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria al sujeto.

Las afecciones inmunológicas representativas para las que son útiles las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en su tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Graves, encefalomielitis, diabetes Tipo II, dermatomiositis, y rechazo de trasplantes (p. ej., en el tratamiento de receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, pancreático, de piel o cornea; o enfermedad de injerto frente a huésped, tal como después del trasplante de médula ósea).

Las afecciones inflamatorias representativas para las que son útiles las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en su tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, psoriasis, asma y rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa, y obesidad.

Las enfermedades cardiovasculares representativas para las que son útiles las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en su tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, restenosis, Síndrome de Wolf-Parkinson-White, ictus, infarto de miocardio o daño isquémico en el corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

Las enfermedades neurodegenerativas representativas para las que son útiles las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en su tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencias causadas por mutaciones tau, ataxia espinocerebelar tipo 3, enfermedad de neuronas motoras causada por mutaciones en SOD1, lipofucinosis ceroide neuronal/enfermedad de Batten (neurodegeneración pediátrica) y encefalitis asociada con VIH.

Las enfermedades relacionadas con la edad representativas para las que son útiles las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en su tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitadas a, cáncer, obesidad, diabetes mellitus tipo II, enfermedad autoinmune, enfermedades cardiovasculares y degeneración neuronal.

En determinadas realizaciones, la enfermedad o afección es una enfermedad o trastorno fibrótico. Así, en una realización, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno fibrótico en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria al sujeto. En otra realización, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en 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 una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria al sujeto.

Los cánceres representativos para los que son útiles las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en su tratamiento o prevención incluyen, pero no están limitados a, cánceres de la cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, de cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, y cerebro o sistema nervioso central. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también son útiles para tratar o prevenir tumores sólidos y tumores transportados por la sangre.

En algunas realizaciones, los cánceres en el alcance proporcionado en la presente memoria incluyen aquellos asociados con las rutas que implican las quinasas mTOR, PI3K, o Akt y mutantes o isoformas de las mismas. En algunas realizaciones, los cánceres en el alcance proporcionado en la presente memoria incluyen aquellos asociados con las rutas de las siguientes quinasas: quinasas PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ, KDR, GSK3α, GSK3β, ATM, ATX, ATR, cFMS, y/o DNA-PK y mutantes o isoformas de las mismas. En algunas realizaciones, los cánceres asociados con las rutas mTOR/ PI3K/Akt incluyen tumores sólidos y transportados por la sangre, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difuso, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrial, de ovario, gástrico, de cuello uterino y de próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendocrinos; tumores de cabeza y cuello; y sarcomas.

En una realización, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en 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 una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a un sujeto que lo necesita. Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la activación de la señalización de mTOR incluyen, pero no están limitados a, síndromes tumorales que resultan directamente o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (Fosfatasa y homólogo de tensina delecionados en el cromosoma 10), TSC1 (Esclerosis tuberosa 1), TSC2 (Esclerosis tuberosa 2), NF1 (Neurofibromina 1), AMPK (proteína quinasa dependiente de AMP STK11, serina/treonina quinasa 11), LKB1, VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau) y PKD1 (policistina-1). Sin estar limitado por teoría, se piensa que los defectos genéticos asociados con estas proteínas dan como resultado la hiperactivación de la ruta de mTOR/PI3K/Akt. En determinadas realizaciones, las enfermedades que son tratables o prevenibles a través de la inhibición de la ruta de mTOR/PI3K/Akt incluyen, pero no están limitadas a, enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome semejante al de 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 células renales, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus, y enfermedad del riñón poliquístico.

En otra realización, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en 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 una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a un sujeto que lo necesita. Los ejemplos de enfermedades que son tratables o prevenibles a través de la inhibición de la señalización de mTOR, PI3K, Akt y/o DNA-PK incluyen, pero no están limitados a, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome del 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 angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto de miocardio; ictus; daños isquémicos del corazón, pulmón, intestino, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplantes de órganos agudo o crónico; preservación del

órgano para trasplante; fallo orgánico o pérdida de extremidad (p. ej., incluyendo, pero no limitado a, el que resulta de daño por isquemia-reperfusión, trauma, daño corporal macroscópico, accidente de coche, daño por aplastamiento o fracaso de trasplante); enfermedad de injerto frente a huésped; choque por endotoxina; fallo orgánico múltiple; psoriasis; quemadura por exposición al fuego, productos químicos o radiación; eccema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas con cirugía o daño traumático (p. ej., accidente de vehículo, herida por disparo o aplastamiento de extremidades); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas (incluyendo retinitis pigmentosa), tumores sólidos y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cuello uterino, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o uterino.

En la presente memoria también se describe un método para inhibir una quinasa en una célula que expresa la quinasa, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria. La quinasa puede ser la quinasa TOR. La célula puede estar en un sujeto. La célula puede ser de un sujeto.

En otra realización más, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en un método para tratar o prevenir una afección tratable o prevenible por la inhibición de una ruta de quinasa, en una realización, la ruta de mTOR/PI3K/Akt y/o DNA-PK, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria. Las afecciones tratables o prevenibles por la inhibición de la ruta de mTOR/ PI3K/Akt incluyen, pero no están limitadas a, tumores sólidos y transportados por la sangre, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difuso, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica; cáncer de mama, pulmón, endometrial, de ovario, gástrico, de cuello uterino y de próstata; glioblastoma; carcinoma renal; carcinoma hepatocelular; carcinoma de colon; tumores neuroendocrinos; tumores de cabeza y cuello; sarcomas; síndromes tumorales que resultan directamente o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (Fosfatasa y homólogo de tensina delecionados en el cromosoma 10), TSC1 (Esclerosis tuberosa 1), TSC2 (Esclerosis tuberosa 2), NF1 (Neurofibromina 1), AMPK (proteína quinasa dependiente de AMP STK11, serina/treonina quinasa 11), LKB1, VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau) y PKD1 (policistina-1); enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome semejante al de 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 células renales, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Proteus y enfermedad del riñón poliquístico; artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome del 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 angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto de miocardio; ictus; daños isquémicos del corazón, pulmón, intestino, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplantes de órganos agudo o crónico; preservación del órgano para trasplante; fallo orgánico o pérdida de extremidad (p. ej., incluyendo, pero no limitado a, el que resulta de daño por isquemia-reperfusión, trauma, daño corporal macroscópico, accidente de coche, daño por aplastamiento o fracaso de trasplante); enfermedad de injerto frente a huésped; choque por endotoxina; fallo orgánico múltiple; psoriasis; quemadura por exposición al fuego, productos químicos o radiación; eccema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas con cirugía o daño traumático (p. ej., accidente de vehículo, herida por disparo o aplastamiento de extremidades); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas, incluyendo retinitis pigmentosa, tumores sólidos y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cuello uterino, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o uterino.

En la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para tratar o prevenir un tumor sólido, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple. En una realización, el tumor sólido, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, es resistente a rapamicina.

En una realización, el linfoma no de Hodgkin es linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma folicular (FL), leucemia mieloide aguda (AML), linfoma de células del manto (MCL), o linfoma de células grandes anaplásico ALK^+. En una realización, el linfoma no de Hodgkin es linfoma no de Hodgkin sólido avanzado.

En una realización, el tumor sólido es un tumor neuroendocrino. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino es un tumor neuroendocrino de origen intestinal. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino tiene un origen no pancreático. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino tiene un origen intestinal no pancreático. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino tiene un origen primario desconocido. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino es un tumor productor endocrino sintomático

o un tumor no funcional. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino es localmente no reseccionable, metastásico moderado, bien diferenciado, bajo (grado 1) o intermedio (grado 2).

En una realización, el tumor sólido es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

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

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

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

En otra realización, el tumor sólido es cáncer colorrectal.

En otra realización, el tumor sólido es cáncer salivar.

En otra realización, el tumor sólido es cáncer pancreático.

En otra realización, el tumor sólido es cáncer adenoquístico.

En otra realización, el tumor sólido es cáncer adrenal.

En otra realización, el tumor sólido es cáncer esofágico.

En otra realización, el tumor sólido es cáncer renal.

En otra realización, el tumor sólido es leiomiosarcoma.

En otra realización, el tumor sólido es paraganglioma.

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

En una realización, el tumor sólido avanzado es un tumor neuroendocrino. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino es un tumor neuroendocrino de origen intestinal. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino tiene un origen no pancreático. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino tiene un origen intestinal no pancreático. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino tiene un origen primario desconocido. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino es un tumor productor endocrino sintomático o un tumor no funcional. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino es localmente no reseccionable, metastásico moderado, bien diferenciado, bajo (grado 1) o intermedio (grado 2).

En una realización, el tumor sólido avanzado es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

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

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

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

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

En otra realización, el tumor sólido avanzado es cáncer salivar.

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

En otra realización, el tumor sólido avanzado es cáncer adenoquístico.

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

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

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

En otra realización, el tumor sólido avanzado es leiomiosarcoma.

En otra realización, el tumor sólido avanzado es paraganglioma.

En una realización, el linfoma no de Hodgkin es linfoma de células B grandes difuso (DLBCL).

En la presente memoria también se describen métodos para conseguir un Criterio de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) (véase, Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. 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 (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D) o una composición farmacéutica que comprende la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D) proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En la presente memoria también se describen métodos para prevenir o retrasar un Criterio de Evaluación de la 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 (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D) o una composición farmacéutica que comprende la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D) proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado. La prevención o retraso de la enfermedad progresiva puede caracterizarse o conseguirse por un cambio en el tamaño global de las lesiones diana, de por ejemplo, entre el -30 % y el +20 % comparado con el pretratamiento. El cambio en el tamaño de las lesiones diana puede ser una reducción en el tamaño global de más del 30 %, por ejemplo, una reducción de más del 50 % en las lesiones diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede caracterizarse o conseguirse por una reducción del tamaño o un retraso en la progresión de las lesiones no diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por una reducción en el número de lesiones diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por una reducción en el número o calidad de lesiones no diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por la ausencia o la desaparición de lesiones diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por la ausencia o la desaparición de lesiones no diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por la prevención de nuevas lesiones comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por la prevención de signos o síntomas clínicos de progresión de la enfermedad comparado con el pretratamiento, tal como caquexia o dolor incrementado relacionados con el cáncer.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para disminuir el tamaño de lesiones diana en un sujeto comparado con el pretratamiento, que comprenden administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para disminuir el tamaño de una lesión no diana en un sujeto comparado con el pretratamiento, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para conseguir una reducción en el número de lesiones diana en un sujeto comparado con el pretratamiento, que comprenden administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para conseguir una reducción en el número de lesiones no diana en un sujeto comparado con el pretratamiento, que comprenden administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para conseguir una ausencia de todas las lesiones diana en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en métodos para conseguir una ausencia de todas las lesiones no diana en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado.

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en un método para tratar un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, en donde el tratamiento da como resultado una

respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable, como se determina por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1).

En una realización, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en un método para tratar un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, en donde el tratamiento da como resultado una reducción del tamaño de la lesión diana, una reducción del tamaño de la lesión no diana y/o la ausencia de nuevas lesiones diana y/o no diana, comparado con el pretratamiento.

En una realización, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en un método para tratar un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, en donde el tratamiento da como resultado la prevención o retraso de la progresión clínica, tal como caquexia o dolor incrementado relacionados con el cáncer.

En la presente memoria también se describen métodos para mejorar los Criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWC) para NHL (véase, Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, et. al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586.) de un sujeto, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene linfoma no de Hodgkin. En la presente memoria también se describen métodos para incrementar las tasas de Supervivencia Sin Progresión, como se determina por las estimaciones de Kaplan-Meier. El tratamiento puede dar como resultado una remisión completa, remisión parcial o enfermedad estable, como se determina por los Criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWC) para NHL. El tratamiento puede dar como resultado un incremento en la supervivencia global, supervivencia sin progresión, supervivencia sin eventos, tiempo hasta la progresión, supervivencia sin enfermedad o supervivencia sin linfoma.

En la presente memoria también se describen métodos para inducir una respuesta terapéutica caracterizada con los Criterios Internacionales de Respuesta Uniforme para Mieloma Múltiple (IURC) (véase, Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7) de un sujeto, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene mieloma múltiple. El tratamiento puede dar como resultado una respuesta completa astringente, respuesta completa, o respuesta parcial muy buena, como se determina por los Criterios Internacionales de Respuesta Uniforme para Mieloma Múltiple (IURC). El tratamiento puede dar como resultado un incremento en la supervivencia global, supervivencia sin progresión, supervivencia sin eventos, tiempo hasta la progresión o supervivencia sin enfermedad.

En la presente memoria también se describen métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada con el Grupo de Trabajo para la Evaluación de la Respuesta para Neurooncología (RANO) para GBM (véase, Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., et al. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1963-1972) de un sujeto, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene glioblastoma multiforme.

En la presente memoria también se describen métodos para mejorar el Estado Funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de un sujeto, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor, tal como un tumor sólido avanzado.

En la presente memoria también se describen métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada por el resultado de la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) de un sujeto, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, a un sujeto que tiene un tumor, tal como un tumor sólido avanzado. En la presente memoria también se describen métodos para tratar un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, comprendiendo los métodos administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de una quinasa TOR a un paciente que tiene un tumor sólido, tal como un tumor sólido avanzado, en donde el tratamiento da como resultado una reducción en la actividad metabólica del tumor, por ejemplo, como se mide por imaginería PET.

En la presente memoria también se describen métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada por una reducción en los síntomas relacionados con el síndrome carcinoide, tales como diarrea y/o eritema, y/o una reducción en los marcadores de hormonas endocrinas, tales como cromogranina, gastrina, serotonina, y/o glucagón.

En una realización, en la presente memoria se proporciona la composición farmacéutica inventiva para uso en 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 células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. En algunas de dichas realizaciones, la inhibición de la fosforilación se evalúa en una muestra biológica del sujeto, tal como en la sangre circulante y/o células tumorales, biopsias de piel y/o biopsias o aspirado de tumor. En dichas realizaciones, la cantidad de inhibición de la fosforilación se evalúa por la comparación de la cantidad de fosfo-S6RP, 4E-BP1 y/o AKT antes y después de la administración de la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria. En la presente memoria también se describen métodos para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 o AKT en un sujeto que tiene 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto, medir la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilada en dicho sujeto, y comparar dicha cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilada con la de dicho sujeto antes de la administración de una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria. La inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT puede evaluarse en células B, células T y/o monocitos.

En la presente memoria también se describen 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 células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto y comparar la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilada en una muestra biológica de un sujeto obtenida antes de y después de la administración de dicha forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, en donde menos S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilada en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicha forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria respecto a la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilada en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicha forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria indica inhibición. En algunas realizaciones, la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT se evalúa en células B, células T y/o monocitos.

En la presente memoria también se describen métodos para inhibir la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PK) en un sujeto que tiene 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. La inhibición de DNA-PK puede evaluarse en la piel del sujeto que tiene 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, 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 de dicho sujeto. La inhibición de DNA-PK puede evaluarse en una biopsia o aspirado tumoral de un sujeto que tiene 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple. En una realización, la inhibición se evalúa midiendo la cantidad de DNA-PK S2056 fosforilado (también conocido como pDNA-PK S2056) antes y después de la administración de la forma del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica

proporcionada en la presente memoria. En la presente memoria también se describen métodos para medir la inhibición de la fosforilación de DNA-PK S2056 en una muestra de piel de un sujeto que tiene 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto, medir la cantidad de DNA-PK S2056 fosforilado presente en la muestra de piel y comparar dicha cantidad de DNA-PK S2056 fosforilado con la de una muestra de piel de dicho sujeto antes de la administración de una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria. La muestra de piel puede ser irradiada con luz UV.

En la presente memoria también se describen métodos para inhibir la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PK) en una muestra de piel de un sujeto que tiene 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), un isotopólogo del Compuesto A, un metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto y comparar la cantidad de DNA-PK fosforilado en una muestra biológica de un sujeto obtenida antes de y después de la administración de dicha forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, en donde menos DNA-PK fosforilado en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicha forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria respecto a la cantidad de DNA-PK fosforilado en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicha forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogo del Compuesto A, metabolito del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) o composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria indica inhibición.

La forma sólida del Compuesto A (p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D), isotopólogos del Compuesto A, metabolitos del Compuesto A (p. ej., O-desmetil Compuesto A) y composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden combinarse con terapia de radiación o cirugía. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se administran a un sujeto que está siendo sometido a terapia de radiación, ha sido sometido previamente a terapia de radiación o será sometido a terapia de radiación. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se administran a un sujeto que ha sido sometido a cirugía para la eliminación del tumor (p. ej., cirugía para eliminar un tumor GBM).

En la presente memoria se proporcionan además métodos para tratar a sujetos que han sido tratados previamente para 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, pero que no responden a las terapias estándar, así como aquellos que no han sido tratados previamente. En la presente memoria se proporcionan además métodos para tratar a sujetos que han sido sometidos a cirugía en un intento de tratar la afección en cuestión, así como a los que no. Como los sujetos con 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 salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico, cáncer adrenal, cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiosarcoma, o paraganglioma), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variados, el tratamiento proporcionado a un sujeto puede variar, dependiendo de su pronóstico.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria que comprenden el Compuesto A pueden usarse para el tratamiento o prevención de una enfermedad descrita en la Publ. Solic. Pat. U.S. No. 2010/0216781 (véanse, p, ej., los párrafos [0415]-[0437]).

En la presente memoria también se describen métodos para conseguir determinados parámetros farmacocinéticos (PK) con respecto al Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. En la presente memoria también se describen métodos para conseguir un parámetro PK como se muestra en los ejemplos proporcionados en la presente memoria con respecto al Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. Los métodos para conseguir un parámetro PK descritos en la presente memoria pueden comprender además medir la cantidad de Compuesto A en una muestra biológica (p. ej., orina, sangre, suero o plasma) de un sujeto después de la administración del Compuesto A.

En la presente memoria también se describen métodos para conseguir un $T_{máx}$ de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. En la presente memoria se describen métodos para conseguir un $T_{máx}$ de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1,5 horas o aproximadamente 2 horas de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto.

En la presente memoria también se describen métodos para conseguir un $t_{1/2}$ de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. En la presente memoria también se describen métodos para conseguir un $t_{1/2}$ de aproximadamente 4 horas, aproximadamente 4,5 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 5,5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 6,5 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 7,5 horas o aproximadamente 8 horas de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto.

En la presente memoria también se describen métodos para conseguir una $C_{máx}$ de aproximadamente 150 a aproximadamente 500 ng/mL de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. En la presente memoria también se describen métodos para conseguir una $C_{máx}$ de aproximadamente 150 ng/mL, aproximadamente 175 ng/mL, aproximadamente 200 ng/mL, aproximadamente 225 ng/mL, aproximadamente 250 ng/mL, aproximadamente 275 ng/mL, aproximadamente 300 ng/mL, aproximadamente 325 ng/mL, aproximadamente 350 ng/mL, aproximadamente 375 ng/mL, aproximadamente 400 ng/mL, aproximadamente 425 ng/mL, aproximadamente 450 ng/mL, aproximadamente 475 ng/mL o aproximadamente 500 ng/mL de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. En la presente memoria también se describen métodos para conseguir una $C_{máx}$ de estado estacionario de aproximadamente 485 ng/mL de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto.

En la presente memoria también se describen métodos para conseguir un AUC_{0-24} de aproximadamente 900 a aproximadamente 2.500 ng*h/mL de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. En la presente memoria también se describen métodos para conseguir un AUC_{0-24} de aproximadamente 900 ng*hr/mL, aproximadamente 950 ng*hr/mL, aproximadamente 1.000 ng*hr/mL, aproximadamente 1.050 ng*hr/mL, aproximadamente 1.100 ng*hr/mL, aproximadamente 1.150 ng*hr/mL, aproximadamente 1.200 ng*hr/mL, aproximadamente 1.250 ng*hr/mL, aproximadamente 1.300 ng*hr/mL, aproximadamente 1.350 ng*hr/mL, aproximadamente 1.400 ng*hr/mL, aproximadamente 1.450 ng*hr/mL, aproximadamente 1.500 ng*hr/mL, aproximadamente 1.550 ng*hr/mL, aproximadamente 1.600 ng*hr/mL, aproximadamente 1.650 ng*hr/mL, aproximadamente 1.700 ng*hr/mL, aproximadamente 1.750 ng*hr/mL, aproximadamente 1.800 ng*hr/mL, aproximadamente 1.850 ng*hr/mL, aproximadamente 1.900 ng*hr/mL, aproximadamente 1.950 ng*hr/mL, aproximadamente 2.000 ng*hr/mL, aproximadamente 2.050 ng*hr/mL, aproximadamente 2.100 ng*hr/mL, aproximadamente 2.150 ng*hr/mL, aproximadamente 2.200 ng*hr/mL, aproximadamente 2.250 ng*hr/mL, aproximadamente 2.300 ng*hr/mL, aproximadamente 2.350 ng*hr/mL, aproximadamente 2.400 ng*hr/mL, aproximadamente 2.450 ng*hr/mL o aproximadamente 2.500 ng*hr/mL de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto.

En la presente memoria también se describen métodos para conseguir un AUC_{∞} de aproximadamente 900 a aproximadamente 1.100 ng*hr/mL de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. En la presente memoria también se describen métodos para conseguir un AUC_{∞} de aproximadamente 900 ng*hr/mL, aproximadamente 950 ng*hr/mL, aproximadamente 1.000 ng*hr/mL, aproximadamente 1.050 ng*hr/mL o aproximadamente 1.000 ng*hr/mL de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto.

En la presente memoria también se describen métodos para conseguir una CL/F de aproximadamente 19 a aproximadamente 22 L/hr de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. En la presente memoria también se describen métodos para conseguir una CL/F de aproximadamente 19 L/hr, aproximadamente 19,5 L/hr, aproximadamente 20 L/hr, aproximadamente 20,5 L/hr, aproximadamente 21 L/hr, aproximadamente 21,5 L/hr o aproximadamente 22 L/hr de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto.

En la presente memoria también se describen métodos para conseguir una Vz/F de aproximadamente 150 a aproximadamente 180 L de Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto. En la presente memoria también se describen métodos para conseguir una Vz/F de aproximadamente 150 L, aproximadamente 155 L, aproximadamente 160 L, aproximadamente 165 L, aproximadamente 170 L, aproximadamente 175 L o aproximadamente 180 L de

Compuesto A en un sujeto, que comprenden administrar una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria 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 $C_{máx}$ de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 ng/mL (p. ej., 143 ng/mL), un $T_{máx}$ de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 horas (p. ej., 8 horas), un AUC_{0-24} de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 3.000 ng*h/mL (p. ej., 2.744 ng*h/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 7.750 a aproximadamente 8.250 ng*h/mL (p. ej., 7.948 ng*h/mL) y un $t_{1/2}$ de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 horas (p. ej., 35 horas) en el día 1 de la administración de aproximadamente 7,5 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto o en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una $C_{máx}$ de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 ng/mL (p. ej., 363 ng/mL), un $T_{máx}$ de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas (p. ej., 2 horas), un AUC_{0-24} de aproximadamente 6.250 a aproximadamente 6.750 ng*h/mL (p. ej., 6.404 ng*h/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 42.500 a aproximadamente 47.500 ng*h/mL (p. ej., 45.602 ng*h/mL) y una $C_{mínima}$ de aproximadamente 200 a aproximadamente 300 ng/mL (p. ej., 267 ng/mL) en el día 15 de la administración una vez al día de aproximadamente 7,5 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria 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 $C_{máx}$ de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 ng/mL (p. ej., 309 ng/mL), un $T_{máx}$ de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas (p. ej., 2 horas), un AUC_{0-24} de aproximadamente 3.500 a aproximadamente 4.000 ng*h/mL (p. ej., 3.828 ng*h/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 5.500 a aproximadamente 6.000 ng*h/mL (p. ej., 5.821 ng*h/mL) y un $t_{1/2}$ de aproximadamente 10 a aproximadamente 14 horas (p. ej., 12 horas) en el día 1 de la administración de aproximadamente 15 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto o en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una $C_{máx}$ de aproximadamente 400 a aproximadamente 500 ng/mL (p. ej., 458 ng/mL), un $T_{máx}$ de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas (p. ej., 3 horas), un AUC_{0-24} de aproximadamente 5.500 a aproximadamente 6.000 ng*h/mL (p. ej., 5.677 ng*h/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 9.500 a aproximadamente 10.000 ng*h/mL (p. ej., 9.753 ng*h/mL) y una $C_{mínima}$ de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 ng/mL (p. ej., 145 ng/mL) en el día 15 de la administración una vez al día de aproximadamente 15 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria 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 $C_{máx}$ de aproximadamente 700 a aproximadamente 800 ng/mL (p. ej., 776 ng/mL), un $T_{máx}$ de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas (p. ej., 7 horas), un AUC_{0-24} de aproximadamente 13.000 a aproximadamente 13.500 ng*h/mL (p. ej., 13.288 ng*h/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 30.000 ng*h/mL (p. ej., 27.672 ng*h/mL) y un $t_{1/2}$ de aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas (p. ej., 21 horas) en el día 1 de la administración de aproximadamente 30 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto o en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una $C_{máx}$ de aproximadamente 1.600 a aproximadamente 2.000 ng/mL (p. ej., 1.768 ng/mL), un $T_{máx}$ de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas (p. ej., 2 horas), un AUC_{0-24} de aproximadamente 27.500 a aproximadamente 32.500 ng*h/mL (p. ej., 29.423 ng*h/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 110.000 a aproximadamente 130.000 ng*h/mL (p. ej., 117.697 ng*h/mL) y una $C_{mínima}$ de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.200 ng/mL (p. ej., 1.102 ng/mL) en el día 15 de la administración una vez al día de aproximadamente 30 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria 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 $C_{máx}$ de aproximadamente 1.100 a aproximadamente 1.200 ng/mL (p. ej., 1.153 ng/mL), un $T_{máx}$ de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas (p. ej., 3 horas), un AUC_{0-24} de aproximadamente 15.500 a aproximadamente 16.000 ng*h/mL (p. ej., 15.854 ng*h/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 30.000 ng*h/mL (p. ej., 27.274 ng*h/mL) y un $t_{1/2}$ de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 horas (p. ej., 17 horas) en el día 1 de la administración de aproximadamente 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto o en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una $C_{máx}$ de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 2.500 ng/mL (p. ej., 2.243 ng/mL), un $T_{máx}$ de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas (p. ej., 2 horas), un AUC_{0-24} de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 35.000 ng*h/mL (p. ej., 32.705 ng*h/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 75.000 a aproximadamente 80.000 ng*h/mL (p. ej., 77.722 ng*h/mL) y una $C_{mínima}$ de aproximadamente 1.100 a aproximadamente 1.200 ng/mL (p. ej., 1.181 ng/mL) en el día 15 de la administración una vez al día de aproximadamente 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria 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 $C_{máx}$ de aproximadamente 1.400 a aproximadamente 1.500 ng/mL (p. ej., 1.438 ng/mL), un $T_{máx}$ de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas (p. ej., 5 horas), un AUC_{0-24} de aproximadamente 21.000 a aproximadamente 22.000 ng*h/mL (p. ej., 21.454 ng*h/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 35.000 a aproximadamente 40.000 ng*h/mL (p. ej., 37.490 ng*h/mL) y un $t_{1/2}$ de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 horas (p. ej., 16 horas) en el día 1 de la administración de aproximadamente 60 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto o en donde el metabolito tiene uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados de una $C_{máx}$ de aproximadamente 2.250 a aproximadamente 2.750 ng/mL (p. ej., 2.521 ng/mL), un $T_{máx}$ de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas (p. ej., 3 horas), un AUC_{0-24} de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 50.000 ng*h/mL (p. ej., 46.852 ng*h/mL), un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 135.000 a aproximadamente 145.000 ng*h/mL (p. ej., 138.418 ng*h/mL) y una $C_{mínima}$ de aproximadamente 1.400 a aproximadamente 1.500 ng/mL (p. ej., 1.467 ng/mL) en el día 15 de la administración una vez al día de aproximadamente 60 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene un $T_{máx}$ de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas (p. ej., 3 horas) después de la administración de aproximadamente 20 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo o aproximadamente 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene una $C_{máx}$ de aproximadamente 450 a aproximadamente 550 ng/mL (p. ej., 503 ng/mL) después de la administración de aproximadamente 20 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo o una $C_{máx}$ de aproximadamente 1.100 a aproximadamente 1.200 ng/mL (p. ej., 1.153 ng/mL) después de la administración de aproximadamente 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene un AUC_{∞} de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 15.000 ng/mL (p. ej., 11.928 ng*h/mL) después de la administración de aproximadamente 20 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo o un AUC_{∞} de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 30.000 ng/mL (p. ej., 27.274 ng*h/mL) después de la administración de aproximadamente 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene un AUC_{0-24} de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 8.000 ng/mL (p. ej., 7.484 ng*h/mL) después de la administración de aproximadamente 20 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo o un AUC_{0-24} de aproximadamente 12.500 a aproximadamente 17.500 ng/mL (p. ej., 15.854 ng*h/mL) después de la administración de aproximadamente 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y su uso proporcionado en la presente memoria comprenden la producción *in vivo* de un metabolito del Compuesto A en un sujeto, en donde el metabolito tiene un $t_{1/2}$ de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas (p. ej., 14,3 horas) después de la administración de aproximadamente 20 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo o un $t_{1/2}$ de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas (p. ej., 14,7 horas) después de la administración de aproximadamente 45 mg del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo a dicho sujeto.

En determinadas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos en conexión con el metabolito del Compuesto A producido mediante la administración de 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg y 60 mg del Compuesto A se obtienen usando el protocolo mostrado en la Sección 5.2.1 (párrafos [00497]-[00520]) de la solicitud provisional U.S. no. 61/653.436, presentada el 31 de mayo, 2012.

En determinadas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos en conexión con el metabolito del Compuesto A producido mediante la administración de 20 mg del Compuesto A se obtuvieron usando el protocolo mostrado en la Sección 6.5.1, más adelante.

En determinadas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos mostrados en la presente memoria son valores medios obtenidos de múltiples sujetos.

En determinadas realizaciones, el metabolito del Compuesto A es el metabolito O-desmetilo.

6. Ejemplos

Se usó Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA) o ChemDraw Ultra (Cambridgesoft, Cambridge, MA) para generar los nombres para las estructuras químicas.

Se usaron las abreviaturas siguientes en las descripciones y los ejemplos:

ACN	Acetonitrilo
Amphos	Di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina
BHT	Hidroxitolueno butilado
Boc	*terc*-Butoxicarbonilo
dba	Dibencilidenacetona
DCM	Diclorometano
DIBE	Hexahidroftalato de diisobutilo
DIPEA	*N,N*-Diisopropiletilamina
DIPE	Diisopropil éter
DME	Dimetoxietano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
ESI	Ionización por electropulverización
EtOAc	Acetato de etilo
DVS	Sorción dinámica de vapor
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	Alcohol isopropílico
IPAc	Acetato de isopropilo
MeOAc	Acetato de metilo
MIBK	Metil isobutil cetona
pf	Punto de fusión
MS	Espectrometría de masa
MTBE	Metil *terc*-butil éter
NBS	*N*-Bromosuccinimida
RMN	Resonancia magnética nuclear
NMP	*N*-metil-2-pirrolidinona
PEG	Polietilen glicol
PFL	Protegido de la luz
REF	Refrigerado
RTmp	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina

TFA	Ácido trifluoroacético
TGA	Análisis termogravimétrico
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsililo
XRPD	Difracción de rayos X de polvo

Los siguientes Ejemplos se presentan como ilustración, no como limitación.

6.1 Cribado de la forma sólida

6.1.1 Metodología de la Caracterización

6.1.1.1 Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

Todas las muestras sólidas generadas en el cribado de la forma sólida se analizaron por XRPD. El análisis por XRPD se llevó a cabo en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker AXS C2 GADDS o Bruker AXS D8 Advance.

Determinados patrones de Difracción de Rayos X de Polvo se recogieron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación de Cu Ka (40 kV, 40 mA), estadio XYZ automatizado, microscopio de vídeo láser para el posicionamiento de la auto-muestra y un detector de área bidimensional HiStar. Las ópticas de los rayos X consisten en un único espejo multicapa Göbel acoplado con un colimador con agujero de alfiler de 0,3 mm. Se lleva a cabo una comprobación semanal del rendimiento usando un estándar certificado NIST 1976 Corundo (placa plana). La divergencia del haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X en la muestra, fue aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de escaneo continuo θ-θ con una distancia muestra - detector de 20 cm lo que proporciona un rango 2θ efectivo de 3,2 ° - 29,7 °. Típicamente, la muestra se expondrá al haz de rayos X durante 120 segundos. El software usado para la recogida de los datos fue GADDS para WNT 4.1.16 y los datos se analizaron y presentaron usando Diffrac *Plus* EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2. Condiciones ambientales: Las muestras operadas en condiciones ambientales se prepararon como especímenes de placa plana usando polvo según se recibió sin moler. Se presionaron ligeramente aproximadamente 1-2 mg de la muestra en un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana. Condiciones no ambientales: Las muestras operadas en condiciones no ambientales se montaron en una oblea de silicona con un compuesto conductor del calor. La muestra se calentó entonces hasta la temperatura apropiada a 20 °C/min y posteriormente se mantuvo isotérmicamente durante 1 minuto antes de iniciar la recogida de los datos.

Determinador patrones de Difracción de Rayos X de Polvo se recogieron en un difractómetro Bruker D8 usando radiación de CuKa (40 kV, 40 mA), goniómetro θ-2 θ, y divergencia de V4 y rendijas receptoras, un monocromador Ge y un detector Lynxeye. Se comprueba el rendimiento del instrumento usando un estándar Corundo certificado (NIST 1976). El software usado para la recogida de los datos fue Diffrac *Plus* XRD Commander v2.5.0 y los datos se analizaron y presentaron usando Diffrac *Plus* EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2. Las muestras se operaron en condiciones ambientales como especímenes de placa plana usando polvo según se recibió. La muestra se empaquetó suavemente en una cavidad cortada en oblea de silicona pulida, con fondo cero (510). La muestra se rotó en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recogida de los datos son: Rango angular: 2 a 42 °2θ; Tamaño del paso: 0,05 °2 θ; Tiempo de recogida: 0,5 s/paso.

6.1.1.2 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los datos de DSC modulados se recogieron en un Instrumento TA Q2000 equipado con un auto-muestreador de 50 posiciones. La calibración para la capacidad térmica se llevó a cabo usando zafiro y la calibración para la energía y la temperatura se llevó a cabo usando indio certificado. Típicamente, se calentaron 3-1,5 mg de cada muestra en una bandeja de aluminio de agujeros de alfiler a 2 °C/min de -80 °C a 300 °C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno seco a 50 mL/min. La DSC con temperatura modulada se llevó a cabo usando una velocidad de calentamiento subyacente de 2 °C/min y los parámetros de modulación de la temperatura de ± 1,272 °C (amplitud) cada 60 segundos (periodo). El software de control del instrumento fue Advantage para la Serie Q v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3 y los datos se analizaron usando Universal Analysis v4.4A.

Los datos de DSC no modulados se recogieron en un Instrumento TA Q2000 equipado con un auto-muestreador de 50 posiciones. La calibración para la capacidad térmica se llevó a cabo usando zafiro y la calibración para la energía y la temperatura se llevó a cabo usando indio certificado. Típicamente, se calentaron 1 a 5 mg de cada muestra en una bandeja de aluminio a 10 °C/min de 20 °C a 300 °C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno seco a 50 mL/min. El software de control del instrumento fue Advantage para la Serie Q v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3 y los datos se analizaron usando Universal Analysis v4.4A.

6.1.1.3 Análisis termogravimétrico (TGA)

Los datos de TGA se recogieron en un Mettler TGA/SDTA 851e equipado con un automuestreador de 34 posiciones. La temperatura del instrumento se calibró usando indio certificado. Típicamente, se cargaron 5-15 mg de cada muestra en un crisol de aluminio prepesado y se calentó a 10 °C/min de temperatura ambiente a 350 °C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno a 50 mL/min. El software para el control del instrumento y el análisis de los datos fue STARe v9.20.

6.1.1.4 Microscopía de Luz Polarizada

Las muestras se estudiaron en un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM con una cámara de vídeo digital para la captura de las imágenes. Se puso una pequeña cantidad de cada muestra en un portaobjetos de vidrio, se montó en aceite de inmersión y se cubrió con un cubreobjetos de vidrio, estando separadas las partículas individuales tanto como fue posible. La muestra se observó con el aumento apropiado y luz parcialmente polarizada, acoplado con un filtro de color falso λ.

6.1.1.5 Sorción Gravimétrica de Vapor (GVS)

Las isotermas de sorción se obtuvieron usando un analizador de sorción de humedad intrínseca SMS DVS, controlado por software DVS Intrinsic Control v1.0.0.30. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C por los controles del instrumento. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con una velocidad de flujo total de 200 mL/min. La humedad relativa se midió por una sonda Rotronic calibrada (rango dinámico de 1,0-100 %HR), localizada cerca de la muestra. El cambio del peso (relajación de la masa) de la muestra como una función del % HR se monitorizó constantemente por la microbalanza (exactitud ±0,005 mg). Típicamente, se pusieron 5-20 mg de la muestra en una cesta de malla acero inoxidable tarada en condiciones ambientales. La muestra se cargó y descargó a 40 %HR y 25 °C (condiciones ambientales típicas). La isoterma estándar se realizó a 25 °C a intervalos de 10 %HR sobre un rango de 0-90 %HR. El análisis de los datos se llevó a cabo en Microsoft Excel usando DVS Analysis Suite v6.0.0.7.

6.1.2 Experimentos de cribado de la forma sólida

Los disolventes usados en el cribado de polimorfos fueron de grado bien HPLC o de reactivo, incluyendo tolueno, MTBE (metil terc-butil éter), DIPE (diisopropil éter), 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 del cribado se caracterizó por difracción de rayos X de polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), microscopía óptica, y sorción gravimétrica de vapor (GVS).

6.1.2.1 Equilibrado/suspensión de sólidos y evaporación

El Compuesto A amorfo (~10 mg por experimento) se trató con el disolvente indicado. Se dejó que las disoluciones se evaporaran lentamente a temperatura ambiente y los sólidos residuales se analizaron por XRPD. Las suspensiones se sometieron a ciclos de calentamiento/enfriamiento (50 °C/temperatura ambiente, ciclo de 8 horas) durante 16 horas; se dejó entonces que el disolvente se evaporara y los sólidos residuales se analizaron por XRPD.

Los resultados de los experimentos de suspensión de sólidos se resumen en la Tabla 1. Se confirmó que todos los sólidos obtenidos de la filtración de las suspensiones de sólidos eran la Forma A por XRPD.

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

Disolvente	**Resultado por XRPD**
Tolueno	Forma A
MTBE	Forma A
DIPE	Forma A
THF	Forma A
DME	Forma A

Disolvente	Resultado por XRPD
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 por XRPD, TGA, y DSC

La Forma A tiene un patrón cristalino de XRPD como se muestra en la FIG. 1 y un hábito de cristal plano 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 (°)	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

Ángulo dos theta (°)	Espacio *d* (Å)	Intensidad (%)
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 de TGA y DSC de la Forma A se muestran en la FIG. 3. Se encontró que la Forma A perdía hasta el 0,02 % de los volátiles durante el análisis por TGA a 100 °C, lo que indica que la Forma A no está solvatada y es anhidra. La Forma A presentó un único pico de fusión a 199,3 °C (inicio).

6.1.3.2 Higroscopicidad

La higroscopicidad de la Forma A se determinó por adsorción y desorción de humedad. El comportamiento de sorción/desorción de humedad de la Forma A se determinó por DVS y los resultados se resumen en la FIG. 4. La Forma A no mostró una captación de agua significativa (<0,1% p/p) entre el 0 y 80 % de humedad relativa, lo que indica que la Forma A no es higroscópica. Después de experimentar el ciclo completo de adsorción/desorción, el difractograma de XRPD de la muestra mostró que el material estaba inalterado desde la Forma A inicial. Sobre la

base de los resultados de la caracterización, se encontró que la Forma A era un material cristalino anhidro y no higroscópico.

6.1.4 Métodos alternativos para la preparación de la Forma A del Compuesto A (Ejemplo de referencia)

Preparación 1: El Compuesto A se combinó con BHT (0,001 equiv) en IPA y agua (3x:5x vol). La mezcla se calentó a 65 °C y mientras se mantenía esta temperatura, se añadió agua (5x vol) calentada hasta 65 °C. Se añadió una pequeña cantidad del compuesto del título (0,02 equiv) en agua calentada hasta 65 °C. La mezcla se mantuvo durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente durante 4 h, y se agitó durante 2 h adicionales. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con IPA al 20 % en agua y se secaron para proporcionar el Compuesto A como un sólido blanco a amarillo. ^{1}H RMN (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 de DSC a 201,9 °C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0,5 °) ángulo dos theta (°): 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 equiv) en MeOAc (25x vol) y se calentó hasta 55 °C. La disolución se enfrió hasta 25 °C y se añadió una pequeña cantidad del compuesto del título (0,02 equiv) en MeOAc. La suspensión se sólidos se mantuvo durante 1 h, se destiló en vacío hasta un volumen reducido y se trató con *n*-heptano (10x vol). La suspensión se sólidos se mantuvo durante 2 h, y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con MeOAc al 50 % en *n*-heptano y se secaron para proporcionar el Compuesto A como un sólido blanco a amarillo. ^{1}H RMN (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 de DSC a 201,9 °C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0,5 °) ángulo dos theta (°): 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 equiv) y MeOAc, y se calentó hasta 55 °C, formando una disolución clara. La disolución se filtró mientras estaba caliente, se enfrió hasta 30 °C y se añadió una pequeña cantidad del compuesto del título (0,02 equiv). La suspensión se sólidos se agitó durante al menos 1 h, se destiló en vacío hasta un volumen reducido y se trató con *n*-heptano. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con una mezcla 1:1 de MeOAc en *n*-heptano y se secó para proporcionar el Compuesto A como un sólido blanco a amarillo ^{1}H RMN (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 de DSC a 201,9 °C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0,5 °) ángulo dos theta (°): 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 1:1 p/p del Compuesto A (Forma A) y Compuesto A (cocristal de pinacol) se trató con IPA (6X vol) con agitación durante 4 días a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron bajo presión reducida a 40-50 °C para proporcionar el Compuesto A (Forma A) como un sólido amarillo. Endoterma de DSC de 195 °C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0,5 °) ángulo dos theta (°): 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 cocristal de pinacol del Compuesto A (Ejemplo de Referencia)

El Compuesto A, pinacol (2,4 equiv), y THF (5x vol) se combinaron y se calentaron hasta 45- 50 °C, y se añadió tolueno (1x vol). La disolución se destiló bajo presión reducida (300- 350 Torr) manteniendo la temperatura entre 40-45 °C hasta 4x vol. La disolución se enfrió y se añadió tolueno (5x vol) mientras se eliminaba continuamente disolvente bajo presión reducida (300-350 Torr), hasta que se consiguió una composición de THF al 15% en tolueno. El lote se sembró con cocristal de pinacol (0,02 equiv) a 25 °C, y el lote se mantuvo durante 72 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con THF/tolueno y se secaron a 45- 50 °C en vacío para rendir el cocristal de pinacol del Compuesto A (71% de rendimiento, 20 % en peso de pinacol por ^{1}H RMN). DSC fusión a 119,0 °C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0,5 °) ángulo dos theta (°): 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) (Ejemplo de Referencia)

El Compuesto A se combinó con BHT (0,001 equiv) en IPA y agua (3x:5x vol). La mezcla se calentó hasta 55 °C, y se añadió agua (5x vol). Se añadió una pequeña cantidad del compuesto del título (0,02 equiv) en agua. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1 h y se agitó durante 48 h adicionales a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con IPA al 20 % en agua y se secaron para proporcionar el hidrato del Compuesto A como un sólido rosa. El sólido tenía una endoterma de DSC de 111,3 °C, exoterma de 164,9 °C, y endoterma de 201,6 °C. El análisis por TGA mostró una pérdida de peso del 6,4 % y una temperatura de inicio de 50 °C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0,5 °) ángulo dos theta (°): 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) (Ejemplo de Referencia)

Preparación 1: El Compuesto A se combinó con BHT (0,001 equiv) en MeOH (10x vol). La mezcla se destiló hasta un volumen reducido (5x) y se destiló adicionalmente con la adición de IPA hasta que se recogieron 50 mL adicionales de destilado, y la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con IPA (2x vol) y se secaron para proporcionar el Compuesto A como un sólido blanquecino. El análisis por DSC del sólido mostró una endoterma de 161 °C y una endoterma de 200 °C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0,5 °) ángulo dos theta (°): 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, 23,5.

Preparación 2: El Compuesto A (cocristal de pinacol) y BHT (0,01X en peso) se trataron con IPA (8X vol) con agitación durante 4 días a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con IPA y se secaron bajo presión reducida a 40-50 °C para proporcionar el Compuesto A (Forma C) como un sólido. El análisis por DSC del sólido mostró una endoterma y exoterma a 160 °C y una endoterma a 200 °C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0,5 °) ángulo dos theta (°): 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, 23,5.

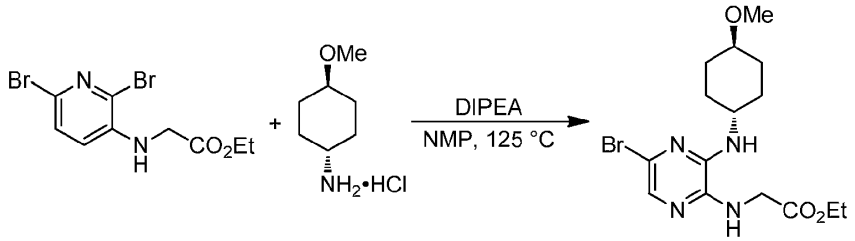
6.1.8 Preparación del solvato de metanol del Compuesto A (Forma D) (Ejemplo de Referencia)

El Compuesto A se combinó con BHT (0,001 equiv) en MeOH (20x vol) y se calentó hasta 65 °C. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h adicionales. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron y se secaron a 40-45 °C para proporcionar el Compuesto A como un sólido rosa. El sólido tenía una endoterma de DSC de 98,3 °C, una exoterma de 159,3 °C, y una endoterma de 200,6 °C. El análisis por TGA mostró una pérdida de peso del 7,4 % y una temperatura de inicio de 80 °C. Difractograma de XRPD (picos superiores, ±0,5 °) ángulo dos theta (°): 6,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 19,0, 19,5, 20,5, 23,0.

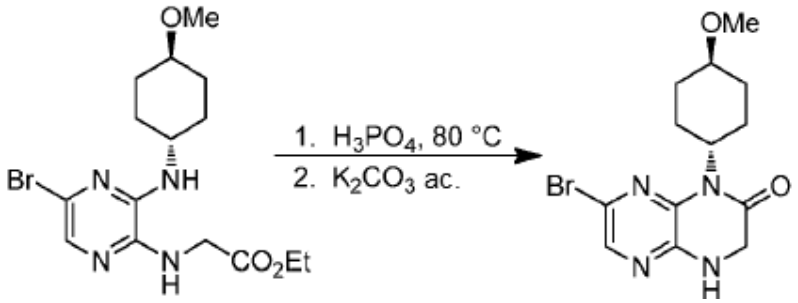
6.2 Síntesis (Ejemplo de Referencia)

6.2.1 Síntesis a gran escala del Compuesto A

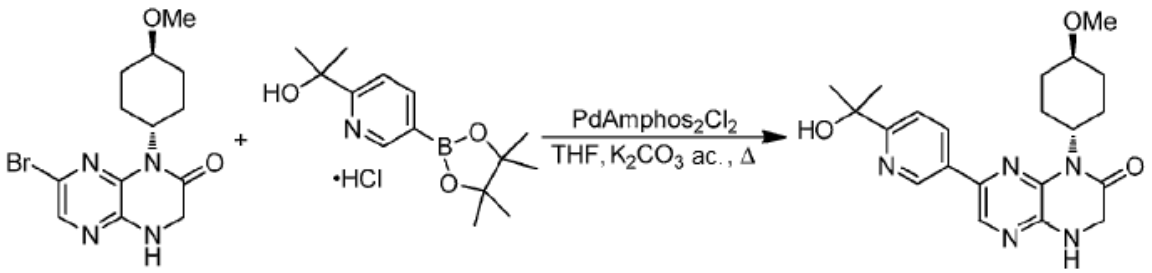
6.2.1.1 Síntesis 1



Se combinaron 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (70,0 kg), hidrocloruro de *trans*-4-metoxiciclohexilamina (51,5 kg) y NMP (360,1 kg) y se trataron con DIPEA (93,5 kg). El lote se calentó hasta 125-130 °C hasta que se alcanzó la compleción. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta 20-35 °C y se paró en una mezcla de disolución de cloruro de sodio al 5 % y EtOAc. La capa orgánica se lavó tres veces con una disolución de cloruro de sodio al 5 % seguido de un lavado con agua. La fase orgánica se concentró por destilación, causando que se formara el producto sólido. El sólido se recogió a través de filtración, se lavó con MTBE y se secó (40% de rendimiento).

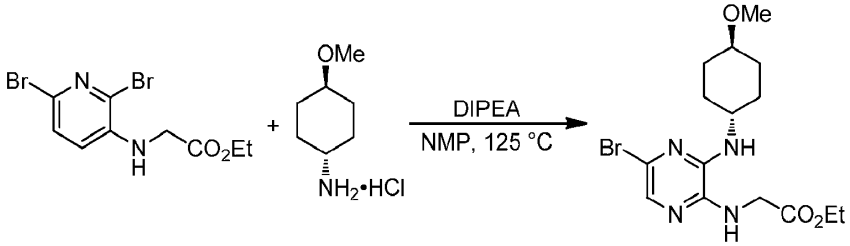


Se trató 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirazin-2-il)amino)acetato de etilo (35,0 kg) con una disolución de ácido fosfórico al 21 % (147,4 kg) a 80 °C durante al menos 12 h. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se recogió a través de filtración y se lavó con agua. El sólido se puso en suspensión de sólidos en agua y se trató con una disolución de carbonato de potasio 1 M (1 equiv, 12,6 kg). El sólido resultante se recogió a través de filtración, se lavó con agua y se secó (85,0 % de rendimiento).

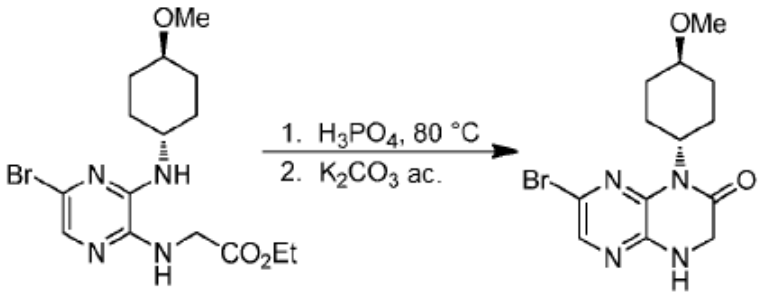


Se combinaron 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (27,5 kg), hidrocloruro de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol (26,2 kg), y $PdCl_2(Amphos)_2$ (137,5 g) en THF (219,8 kg) con una disolución de carbonato de potasio (27,5 kg), y se calentó a reflujo hasta que se alcanzó la compleción de la reacción. La mezcla se enfrió, se trató con tolueno, y la capa acuosa se retiró. La disolución orgánica se lavó con una disolución acuosa de dihidrógenofosfato de potasio y la capa acuosa se retiró. La capa orgánica se trató con Silia*Bond*® Tiol (4,2 kg) y dos veces con carbón activado (2 x 2,8 kg). La disolución orgánica se destiló hasta un volumen reducido seguido de destilación continua con la adición de tolueno hasta que se consiguió una disolución de THF al 15 % en tolueno, momento en el que el lote se enfrió y se dejó que el producto precipitara. El sólido resultante se recogió a través de filtración, se lavó con tolueno y se secó (70,0 % de rendimiento).

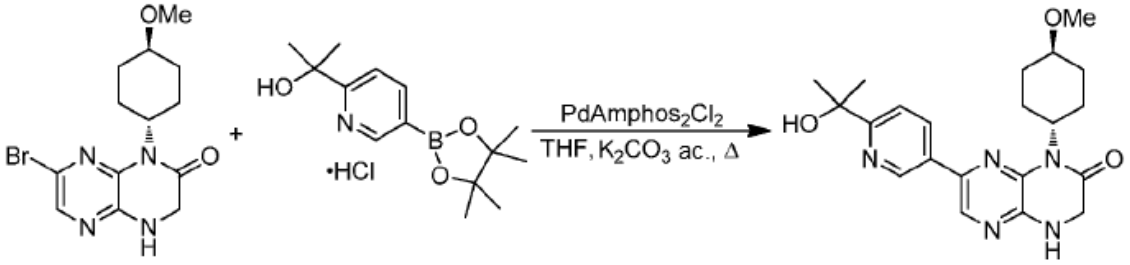
6.2.1.2 Síntesis 2



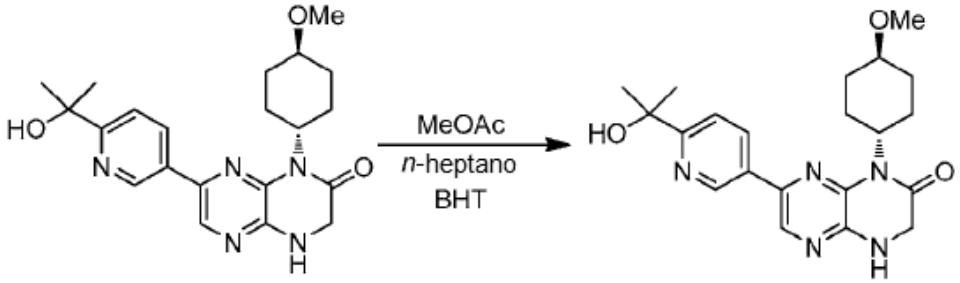
Una mezcla de 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de etilo (69,1 kg), hidrocloruro de *trans*-4-metoxiciclohexilamina , (50,8 kg) y NMP (360 kg) se calentó hasta 125-130 °C hasta que se alcanzó la compleción. La mezcla se enfrió hasta 20-30 °C, y se trató con una disolución de cloruro de sodio al 5 % (5 vol) y EtOAc (8 vol). La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó tres veces con una disolución de cloruro de sodio al 5 % (3 × 5 vol) y una vez con agua (5 vol). La capa orgánica se concentró por destilación en vacío hasta un volumen reducido, se enfrió hasta 25 °C, y se agitó a esta temperatura durante 19 h. La suspensión de sólidos se filtró y la torta húmeda se lavó con MTBE. El producto se secó en un horno de vacío para obtener 2-((5-bromo-3-(((lr,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 disolución de ácido fosfórico al 21 % (410 kg) a 80 °C hasta que se alcanzó la compleción. La suspensión se enfrió hasta 30-35 °C y se filtró, y la torta húmeda se lavó con agua (5x vol), se cargó en un reactor, y se suspendió en agua (3x vol). La suspensión de sólidos se trató con disolución de carbonato de potasio 1M (1 equiv), se filtró y se lavó con agua (2 x 5x vol). El producto se secó a 50-55 °C en un horno de vacío para suministrar 7-Bromo-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (91 % de rendimiento).



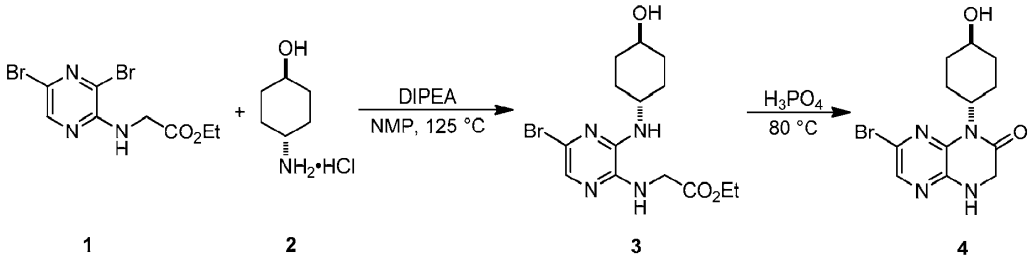
Se combinaron una mezcla de 7-bromo-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (27,7 kg), hidrocloruro de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol (26,3 kg), y $PdCl_2(Amphos)_2$ (137,6 g) en THF (122,7 kg) con una disolución de carbonato de potasio (27,5 kg) en agua (220 kg). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo hasta la compleción de la reacción. El lote se enfrió hasta 45 °C, se añadió tolueno (71,4 kg) y la fase acuosa se retiró. La disolución orgánica se trató con una disolución acuosa de dihidrógenofosfato de potasio, Silia*Bond*® Tiol, y dos veces con carbón activado. La disolución orgánica resultante se destiló bajo presión atmosférica hasta un volumen reducido y se destiló continuamente con la adición de tolueno hasta que se consiguió una composición de THF al ~ 15 % en peso en tolueno. El lote se enfrió hasta 25 °C, se filtró y los sólidos se lavaron con tolueno, y se secaron en 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 hasta 50-55 °C, y se filtraron. Se añadió una suspensión de sólidos con una pequeña cantidad del Compuesto A (540 g) en MeOAc (2,6 kg) y el lote se mantuvo durante 1 h. El lote se destiló en vacío hasta 10x vol, y se trató con heptano mientras se mantenía la temperatura del lote a 25-30 °C hasta que la composición es 1:1 (v/v/) MeOAc / heptano. El lote se mantuvo a 20-25 °C durante 14 h, se filtró y la torta húmeda se lavó dos veces con 1:1 MeOAc / heptano y se secó a 50- 55 °C en vacío para suministrar el Compuesto A (78 % de rendimiento) como un sólido blanquecino a amarillo claro. La DSC confirmó la Forma A de cristal. La ^{1}H RMN (DMSO-d_6) fue consistente con la estructura asignada.

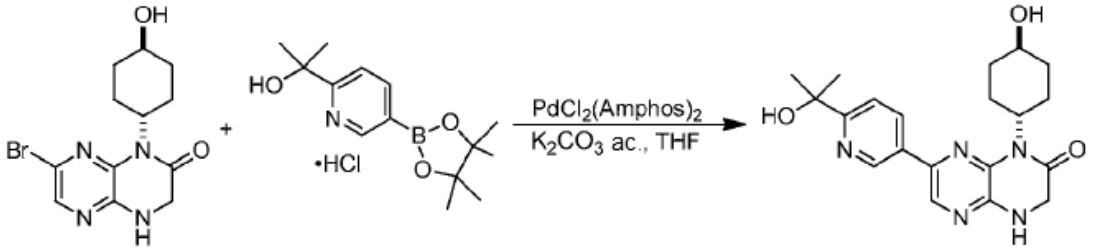
6.2.2 Síntesis a gran escala del metabolito del Compuesto A

Se preparó un metabolito del Compuesto A como sigue:



Se cargó un recipiente con **1** (2,15 kg), **2** (1,44 kg), y NMP (6,5 L), y la suspensión de sólidos resultante se agitó a 20-30 °C y se trató con DIPEA (3,87 L). El lote se calentó hasta 125-130 °C, se mantuvo durante 20 horas hasta que se consiguió la compleción, se enfrió hasta 20-35 °C, y se transfirió a un recipiente que contenía una mezcla de EtOAc (17,2 L) y NaCl ac. al 5 % (10,7 L). El lote se agitó durante 10-15 minutos, se dejó que sedimentara durante 10-15 minutos, y la capa acuosa se retiró. El lote se lavó tres veces adicionales con NaCl ac. al 5 % (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 2X volumen. La suspensión de sólidos resultante se trató con *n*-heptano (6,3 L) mientras se mantenía una temperatura del lote de 50-60 °C. El lote se enfrió hasta 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 en vacío para rendir **3** (66 % de rendimiento) como un sólido.

El sólido **3** (1,56 kg) y una disolución ac. de H_3PO_4 al 10 % (16 L) se calentaron hasta 75-85 °C, se mantuvo durante 15 horas, se enfrió hasta 20-30 °C, y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (5 L) y se secó en el filtro durante 1 hora. La torta del filtro se cargó en 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 de vacío a 50-60 °C para obtener **4** (54 % para dos etapas) como un sólido. MS: Calc: 327,0 [M+H]; Obsd: 309,0 [M-OH], 329,0 [M+3].

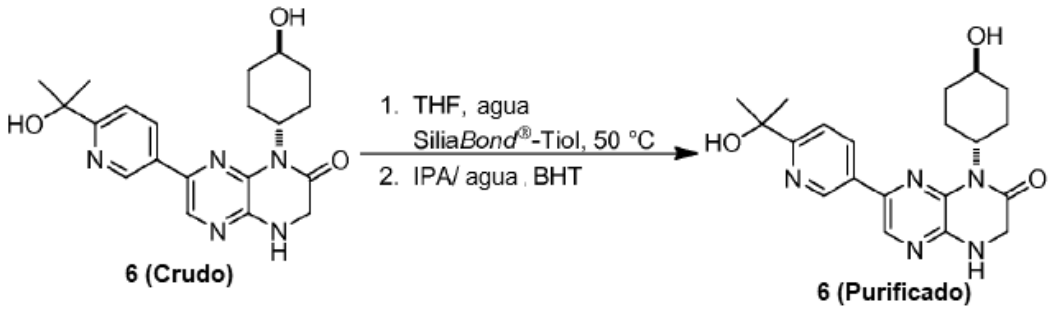


4 **5** **6**

Se cargó un recipiente con **4** (447 g), **5** (425 g), $PdAmphos_2Cl_2$ (0,00023 eq.), y THF (2,2 L) que se había purgado con N_2 durante 30 min. La suspensión de sólidos se agitó y se trató con una disolución de K_2CO_3 (2,4 eq.) en agua (3,6 L), que se había purgado con N_2 durante 30 min. El lote se calentó a reflujo, se mantuvo durante 15 h, se enfrió hasta justo por debajo del punto de reflujo y se añadió una carga adicional de $PdAmphos_2Cl_2$ (0,00046 eq.). La mezcla se calentó a reflujo, se mantuvo durante 20 h, se enfrió hasta 40-50 °C, se trató con tolueno (447 mL), y la capa acuosa se retiró. El lote se trató con tolueno (447 mL) momento en el que empezó la precipitación de los sólidos. El lote se destiló bajo presión atmosférica hasta 6X vol y se destiló a volumen constante con la adición de tolueno hasta que la composición alcanzó THF al ~ 30% en tolueno.

El sobrenadante se retiró y los sólidos remanentes se trataron con THF (447 mL), se calentaron hasta 60-65 °C, y se trataron con THF (447 mL). El lote se mantuvo a 60-65 °C durante 30 minutos, se enfrió hasta 20-30 °C durante 45 minutos, y se 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 en vacío a 40-50 °C para obtener **6** crudo (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 puso en suspensión de sólidos en IPA (500 mL) durante 4 horas y se filtró. Los sólidos filtrados se secaron en vacío a 40-50 °C para obtener **6** crudo (23 % de rendimiento) como un sólido. MS: Calcd: 384,2 [M+H]; Obsd: 384,2.



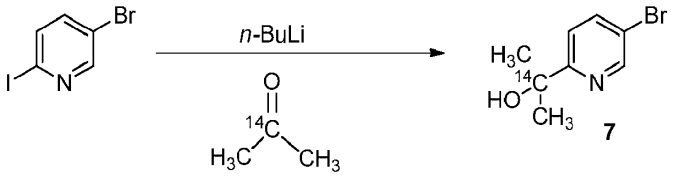
6 (Crudo) **6 (Purificado)**

Se cargó un recipiente con **6** crudo (310 g), BHT (155 mg), Silia*Bond*® Tiol (47 g), THF (11,8 L), y agua (620 mL) y se agitó para formar una suspensión de sólidos. El lote se calentó hasta 50-55 °C, se mantuvo durante 4 horas, se enfrió hasta 30-40 °C, y se filtró. El filtrado se cargó en un recipiente destilado bajo presión reducida (27-30 °C, 200 mmHg) hasta que alcanzó 5-6X vol. El lote se enfrió hasta 20-30 °C, se agitó durante 2 horas y se filtró. La torta del filtro se lavó con THF (300 mL) y se secó en 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 de sólidos. La suspensión de sólidos se calentó a temperatura elevada (reflujo) durante 18 h, se enfrió hasta 20-30 °C, se mantuvo durante 3-4 horas y se filtró. La torta del filtro se secó a 50 °C en vacío para suministrar **6** purificado (66 % de rendimiento) como un sólido. MS: Calcd: 384,2 [M+H]; Obsd: 384,2.

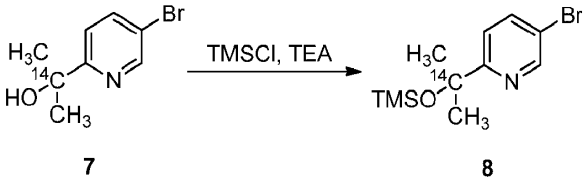
6.3 Síntesis de isotopólogos del Compuesto A (Ejemplo de Referencia)

6.3.1 Síntesis de Compuesto A enriquecido en ^{14}C

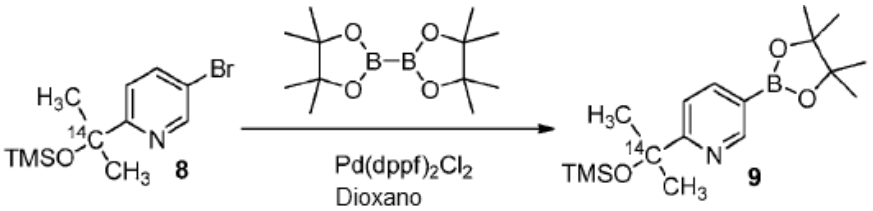
El Compuesto A radiomarcado con ^{14}C se preparó como sigue.



Se enfrió 5-bromo-2-yodopiridina (1 equiv) en DCM hasta -78 °C y se trató secuencialmente con *n*-BuLi (1,05 equiv de 2,5M en hexano) y acetona marcada con ^{14}C (3 equiv). La mezcla se calentó lentamente hasta 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 crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

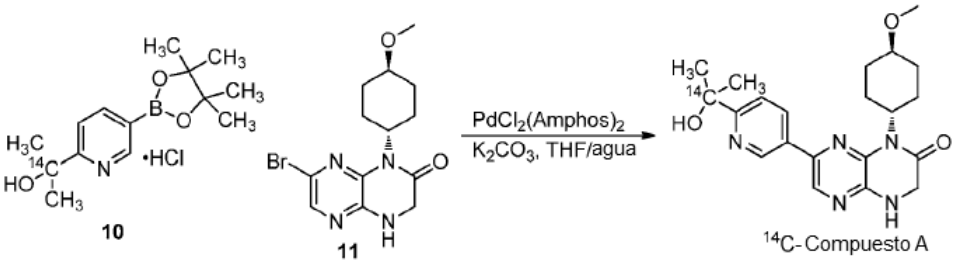


El **7** crudo en DCM a temperatura ambiente se trató secuencialmente con TEA (3 equiv) y TMSCl (2 equiv) y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con $NaHCO_3$ saturado (15 mL), y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El aceite se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5 %/hexano) para suministrar **8** como un aceite (52 % en 2 etapas).



Se combinaron el Compuesto **8,** bis(pinacolato)diborano (1,1 equiv), KOAc (3 equiv), y complejo $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,03 equiv) en 1,4-dioxano, se calentaron hasta 90 °C, y se mantuvieron durante ~18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MTBE, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo 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 equiv) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró bajo un flujo de N_2 para proporcionar un sólido blanquecino, que se trató con MTBE durante 1 h y se filtró para obtener el Compuesto **10** como un sólido (98 % de rendimiento).



El Compuesto **10,** Compuesto **11** (1,08 equiv), $PdCl_2(Amphos)_2$ (0,02 equiv), THF, y una disolución acuosa de K_2CO_3 (2,5 equiv de K_2CO_3) se calentaron en un tubo sellado a 70-75 °C durante 16 h. El tubo se enfrió hasta 25 °C, y la

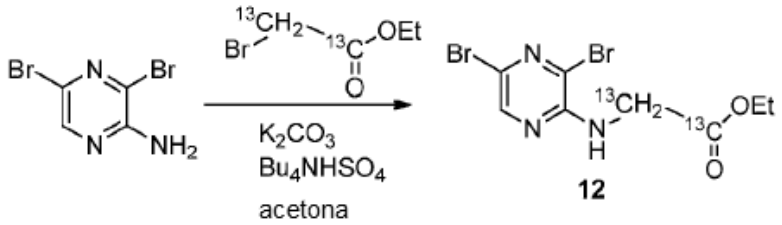
mezcla se extrajo con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna (1:1 THF/DCM) y HPLC semipreparativa isocrática. Las fracciones aisladas se concentraron bajo presión reducida, se disolvieron en EtOAc, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material se disolvió en THF y se concentró bajo un flujo de nitrógeno seguido de alto vacío. El aceite aislado se trató con ACN y se concentró con una corriente de N_2 para inducir la cristalización. Los contenidos se concentraron bajo alto vacío para obtener el Compuesto A marcado con ^{14}C como un sólido.

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

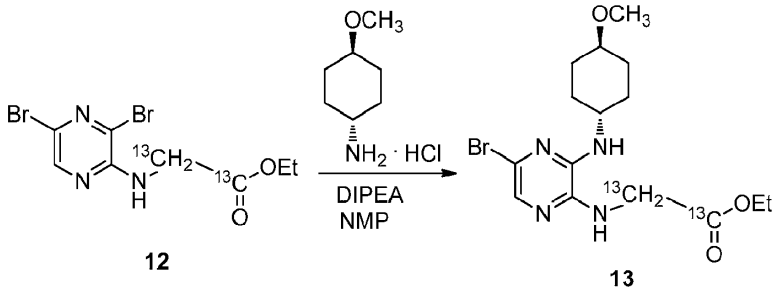
El Compuesto 10 y 11 (1,1 equiv), THF, y K_2CO_3 acuoso (2,5 equiv de K_2CO_3), se combinaron con $PdAmphos_2Cl_2$ (0,02 equiv) y se calentaron hasta 70-75 °C hasta la compleción de la reacción (aproximadamente 18 h). La mezcla se enfrió, se trató con EtOAc y salmuera y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (CH_2Cl_2:EtOAc 1:3; seguido de MeOH:EtOAc 2:98) y se concentró hasta un residuo. El residuo se purificó entonces por HPLC preparativa usando KH_2PO_4 0,015 M y MeCN. Las fracciones recogidas se extrajeron con EtOAc, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el Compuesto A marcado con ^{14}C como un sólido.

6.3.2 Síntesis de Compuesto A enriquecido en ^{13}C

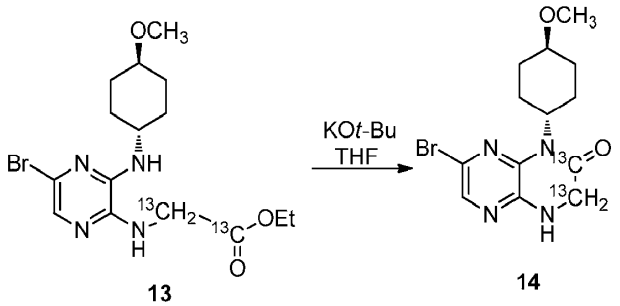
El Compuesto A marcado con ^{13}C se preparó como sigue.



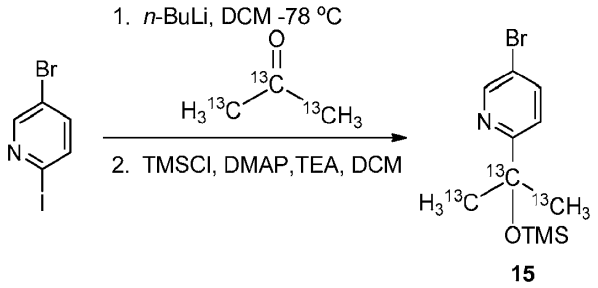
Se añadieron K_2CO_3 (1,5 eq,) y bromoacetato de etilo-$^{13}C_2$ (1,3 eq) a una disolución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (1,0 eq) en acetona (10x vol). La suspensión de sólidos se calentó hasta 30 °C, se añadió Bu_4NHSO_4 (0,074 eq), y la mezcla se agitó durante 2 d a reflujo. La suspensión de sólidos de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite, y la torta se lavó con acetona (10 vol). El filtrado se concentró bajo presión reducida, se disolvió en EtOAc (11,4 vol), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 3,2 vol) y NaCl acuoso saturado (2 x 3,2 vol). 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 añadió Ecosorb-906 (0,11 en peso) y la mezcla se agitó 13 h. La suspensión de sólidos se filtró, se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró bajo presión reducida hasta una suspensión de sólidos a la que se añadió una disolución de EtOAc al 2 % en heptano (7,9 vol). La suspensión de sólidos se filtró después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente. El sólido recogido se lavó con heptano (3 vol) y se secó en un horno de vacío a 35 °C para proporcionar **(12)** como un sólido (57 % de rendimiento). ^1H RMN ($CDCl_3$, 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+1) 341,9.



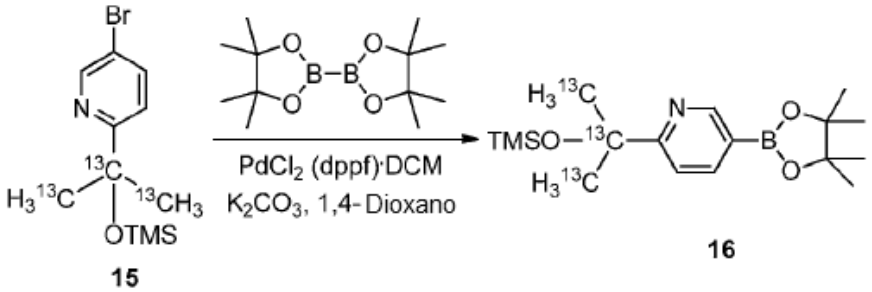
Un matraz de reacción se cargó secuencialmente con hidrocloruro de (1,4-trans)-4-metoxiciclohexanamina (1,5 eq), compuesto **(12)** (1,0 eq), NMP (5,0 vol) y DIPEA (3,5 eq). La disolución se calentó hasta 125 °C durante 24 h y después se enfrió hasta 25 °C. Se añadieron EtOAc (10 vol) y NaCl acuoso al 5 % (15 vol) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5 % (2 x 15 vol) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con MTBE (4,0 vol), se agitó 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con MTBE y se secó en un horno de vacío a 20-30 °C para proporcionar **(13)** como un sólido (61 % de rendimiento). ^1H RMN (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+1) 391,1 (M+1+2).



Se añadió una disolución 1 M de KO*t*-Bu en THF (0,20 eq) a una mezcla agitada de **(13)** (1,0 eq) en THF (8,0 vol) durante 4 min a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h y se paró en una disolución acuosa de KH_2PO_4 al 9 % (4,0 vol). Se añadió IPAc (5 vol) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5 % (4 vol) y se concentró bajo presión reducida con la eliminación azeotrópica de THF con IPAc. El sólido se disolvió en IPAc (10 vol), 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 en vacío para rendir **(14)** como un sólido (70 % de rendimiento). ^{1}H RMN (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+1) 343,0; (M + 2+ 1)345,1.

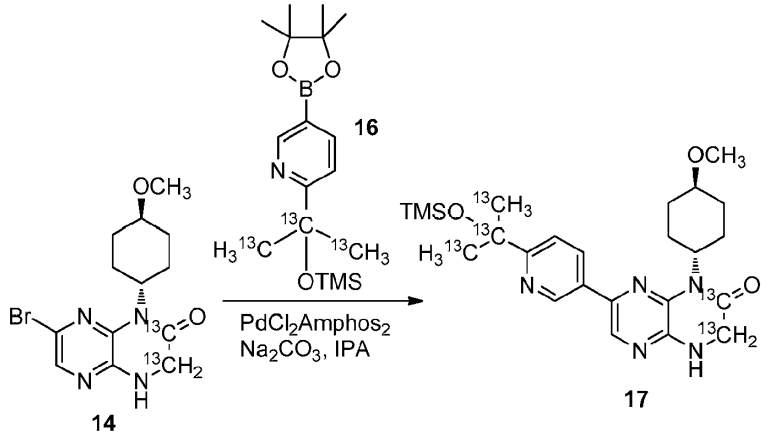


Una mezcla de 5-bromo-2-yodopiridina (1,0 eq) en DCM (12 vol) se enfrió hasta - 78 °C y se trató con *n*-BuLi (disolución 2,5 M en hexanos, 1,0 eq). La mezcla se trató con acetona-$^{13}C_3$ (10 eq) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -55 °C, se enfrió hasta -78 °C, y se mantuvo durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta -40 °C durante 1 h, se calentó hasta -15 °C, se paró con agua (10 vol), se calentó hasta 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 secaron sobre Na_2SO_4, y se filtraron. 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 vol), y se añadieron DMAP (0,05 eq) y TEA (3,0 eq). La disolución se enfrió hasta 0-5 °C y se trató con TMSCl (2,5 eq) durante 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 h, se paró con $NaHCO_3$ acuoso al 5 % (6,5 vol) 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. Se cargaron hexanos (2 x 9 vol) y la mezcla se concentró bajo presión reducida para rendir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 5 % en hexanos) para rendir **(15)** (63 % de rendimiento). ^{1}H RMN (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).

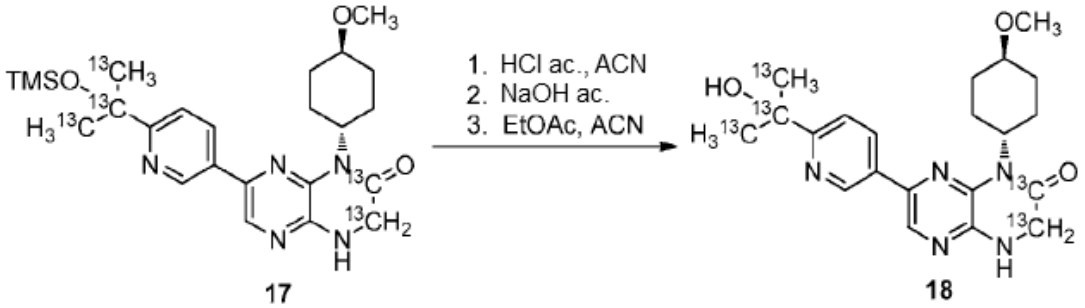


Se agitaron el Compuesto **(15)** (1,0 eq), bis(pinacolato)diboro (1,0 eq) y KOAc (3,0 eq) en 1,4-dioxano (8 vol) y se trataron con complejo $PdCl_2$(dppf)•DCM (0,015 eq). La mezcla se calentó hasta 90-95 °C y se agitó durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25 °C durante 1 h, se diluyó con MTBE (5 vol), 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 trató con MTBE y se concentró hasta un aceite tres veces. El aceite se secó en alto

vacío a 20-25 °C para rendir un sólido. Este sólido se disolvió en THF (7,5 vol), se trató con Silia*Bond*® Tiol (1x en peso), se agitó durante 20 min, se filtró y la torta se lavó con THF. El filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir un sólido, que se secó en 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 contenía el producto crudo se purificó por cromatografía en 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 RMN ($CDCl_3$, 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 de sólidos del compuesto **(14)** (1,0 eq) y el compuesto **(16)** (1,20 eq) en IPA (10 vol) se trató con Na_2CO_3 2 M acuoso (2,5 eq) y $PdCl_2Amphos_2$ (0,0135 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C, se agitó durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se trató con EtOAc (38 vol) y agua (13 vol). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 2 % hasta alcanzar pH 6 y se concentró bajo presión reducida. Se añadió EtOAc (13 vol) 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 en columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos), se concentró bajo presión reducida y se enfrió hasta 0 °C. Los sólidos se disolvieron en IPA, se concentraron bajo presión reducida y se secaron en alto vacío para proporcionar **(17)** como un sólido (73 % de rendimiento). ^{1}H RMN (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). Calculado 402,2; ES+ (M+1-TMS) 403,2.

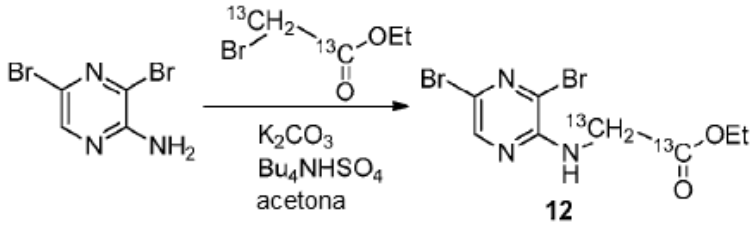


Una suspensión de sólidos de **(17)** (1,0 eq), ACN (10,0 vol) y agua (2,5 vol) se trató con HCl 1 M (0,185 eq) durante 20 h y se neutralizó hasta pH 4-6 con NaOH 1 M. La mezcla se trató con agua (50 vol) y EtOAc (75 vol) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trató de nuevo con agua (50 vol) y EtOAc (75 vol) y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las fracciones orgánicas se concentraron bajo presión reducida con el reemplazo de EtOAc por la adición de ACN. El residuo se disolvió en ACN (2,5 vol), y se añadió una pequeña cantidad (0,02 eq) del producto diana seguido de ACN adicional (0,8 vol). 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 añadió gel de sílice (1,9 en peso) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El gel de sílice que contenía el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: EtOAc) y se concentró bajo presión reducida con el reemplazo de EtOAc por la adición de ACN. El material se secó en alto vacío, se puso en suspensión de sólidos en ACN (2,5 vol) durante 20 h, y se filtró para obtener **(18)** como un sólido (34 % de rendimiento). ^{1}H RMN (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

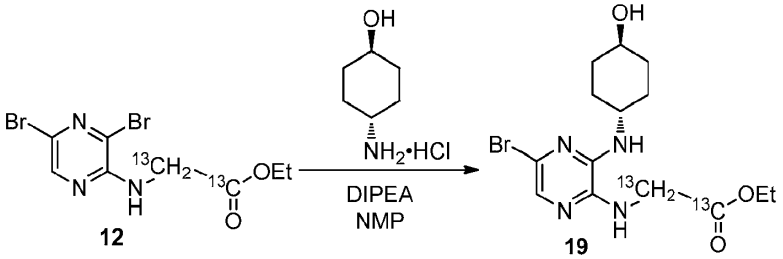
(m, 3 H), 3,14 - 3,25 (m, 1 H), 2,53 - 2,67 (m, 2 H), 2,14 (d, J=10,4 Hz, 2 H), 1,68 (d, J=4,0 Hz, 5 H), 1,18 - 1,35 (m, 5 H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 75MHz): δ = 168,7, 168,0, 167,0, 166,6, 166,3, 165,7, 164,9, 162,9, 162,1, 157,4, 156,9, 156,4, 155,9, 154,9, 145,7, 145,7, 145,0, 137,0, 135,6, 133,6, 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+1) 403,2.

6.3.3 Síntesis de metabolito de Compuesto A enriquecido en ^{13}C

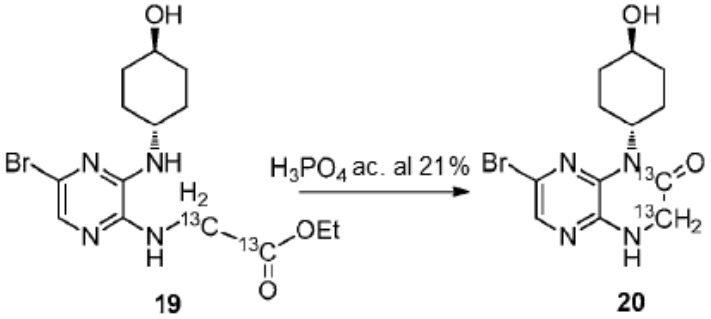
El metabolito del Compuesto A marcado con $^{13}C_5$ se preparó como sigue.



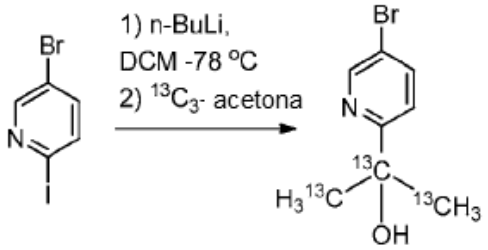
Una suspensión de sólidos de 3,5-dibromopirazin-2-amina (1 eq) en acetona (10 vol) se trató con K_2CO_3 (0,8x en peso) y se añadió bromoacetato de etilo-$^{13}C_2$ (0,87x en peso), y la mezcla se calentó hasta 30 °C. Se añadió Bu_4NHSO_4 (0,1x en peso), y la mezcla se agitó durante 46 h a reflujo. Se añadió, por partes. bromoacetato de etilo-$^{13}C_2$ adicional y la mezcla se mantuvo a reflujo hasta que se consiguió la compleción (~24 h). La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25 °C, se filtró y la torta del filtro se lavó dos veces con acetona. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con agua y después con NaCl acuoso al 5 %. Los lavados acuosos combinados 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 hasta 20°C y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron dos veces con EtOAc, y el filtrado se concentró hasta un sólido que se disolvió en EtOAc (0,9 vol) 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 de sólidos del compuesto **12** (1 eq) e hidrocloruro de *trans*-4-aminociclohexanol (1,5 eq) en NMP (5 vol) a temperatura ambiente se trató con DIPEA (3,5 eq). La mezcla se calentó hasta 125-130 °C y se mantuvo durante 18 h. La disolución se enfrió hasta 20-25 °C, se trató con EtOAc (10 vol), y se lavó tres veces con NaCl acuoso al 5 % y una vez con agua. La disolución se concentró bajo presión reducida hasta 2 vol y la suspensión de sólidos se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron 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 vol) 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.

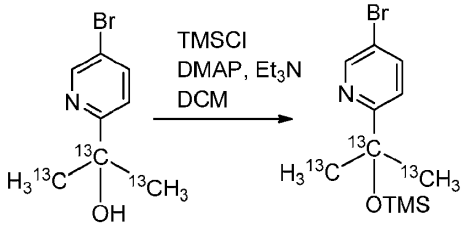


Se combinaron el compuesto **(19)** (1x en peso) y una disolución de H_3PO_4 al 21 % (10 vol) a temperatura ambiente y se calentaron hasta 75-80 °C y se agitaron durante 16 h. El lote se enfrió hasta 20-25 °C y después se filtró, y la torta del filtro se lavó con agua. El sólido se suspendió en agua (10 vol) 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 rendimiento). LC/MS: Calculado [M+1] 329; Observado 329, 331.



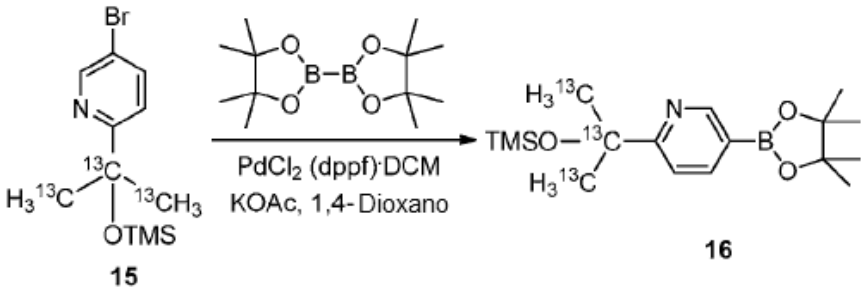
21

Se enfrió 5-bromo-2-yodopiridina (1,0 eq) en DCM (12 vol) hasta -78 °C y se trató con *n*-BuLi (1,4 vol de 2,5 M en hexanos) durante 45 min. Después de 40 min, se añadió $^{13}C_3$-acetona (2,0 eq) durante 50 minutos manteniendo la mezcla de reacción por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó durante 2 h por debajo de -70 °C, se calentó hasta -14 °C durante 2 h, se paró con agua (10 vol) entre -15 ° y 10 °C, y se calentó hasta 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+1] 219; Observado 219, 221.



21 **15**

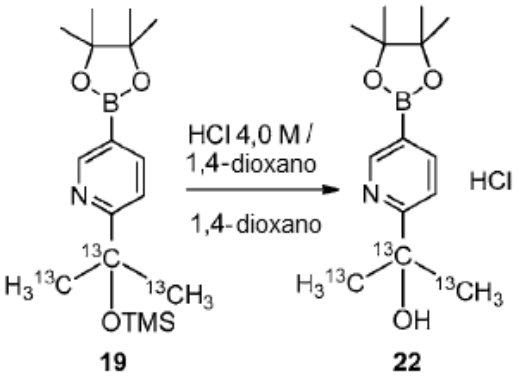
Una disolución de compuesto **(21)** (1 eq) en DCM (395 mL) se trató con DMAP (0,01 eq) y la disolución se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron TEA (1 eq) y TMSCl (1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 h, se paró por la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (2,3 vol) y agua (2,3 vol). Se añadió 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 lavó con DCM y el filtrado se concentró bajo presión reducida, se trató con hexanos y se concentró bajo presión reducida para obtener **(15)** crudo**.** El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 5 % 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}H RMN ($CDCl_3$, 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 RMN ($CDCl_3$, 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.



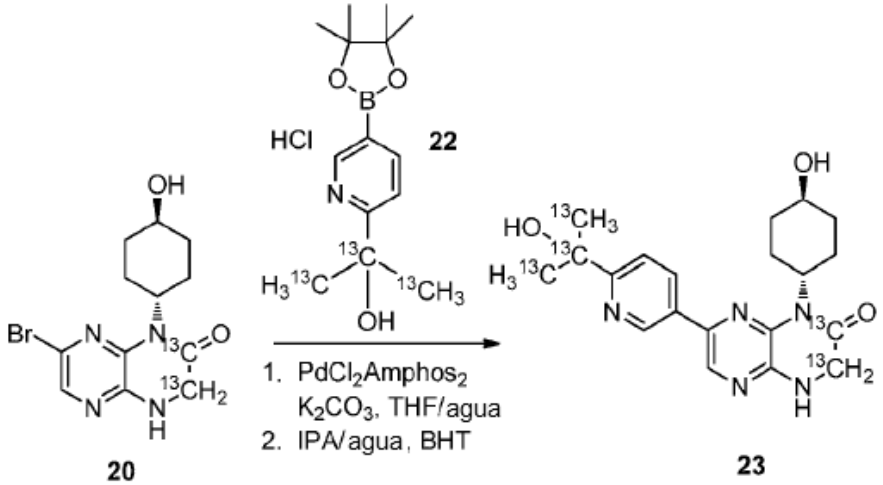
15 **16**

Una disolución del compuesto **(15)** (1 eq) en 1,4-dioxano (8 vol) se trató con KOAc (2,2 eq), bis(pinacolato)diboro (1 eq), y complejo $PdCl_2$(dppf)•DCM (0,02 eq). Los contenidos se calentaron a reflujo, se mantuvieron durante 4 h, se enfriaron hasta temperatura ambiente y se trataron con MTBE (10 vol). La suspensión de sólidos se filtró y la torta del filtro se lavó con MTBE. El filtrado se pasó 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 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 vol) a 45 °C, y se transfirió con ACN (3,9 vol) a un matraz. El producto crudo se calentó hasta 40-50 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se agitó durante 14,5 h, se enfrió hasta 0-5 °C, y se agitó durante 2 h. El producto se filtró, se lavó con ACN frío, y se secó en vacío a 40-55 °C para proporcionar **(16)** como un sólido (65 % de rendimiento). ^{1}H RMN (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}H RMN ($CDCl_3$, 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 RMN ($CDCl_3$, 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. LC/MS: LC/MS: Calculado [M+1] 339,2; Observado 257,2 (como ácido bórico).



Una disolución de **(16)** (1 eq) en 1,4-dioxano (4 vol) se enfrió hasta 15-20 °C y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,1 eq). La suspensión de sólidos se trató con heptano (3,75 vol), se enfrió hasta 0-5 °C, se agitó durante 1-2 h, y se filtró. El producto de lavó con heptano y se secó en vacío a 50-60 °C para obtener **(22)** como un sólido (94 % de rendimiento). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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, 13CH3), 1,30 (s, 12 H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$,75MHz): 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).

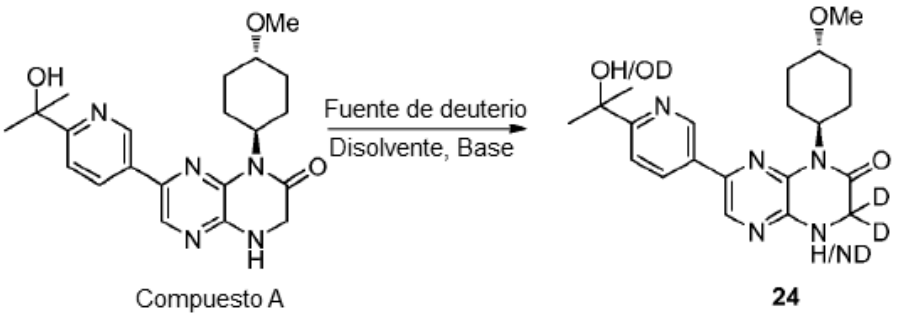


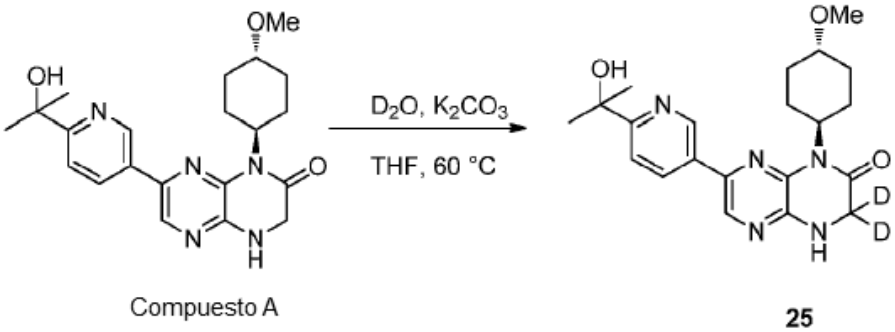
Se combinaron el Compuesto **(20)** (1 eq), Compuesto **(22)** (1,1 eq), PdCl2Amphos2 (0,009 eq), y THF (5 vol) y se trataron con una disolución de K_2CO_3 (2,1 eq) en agua (3,75 vol). La mezcla se calentó a reflujo, se mantuvo durante 6 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se agitó durante 11 h, y se filtró. La torta del filtro se lavó dos veces con 1 vol de THF/agua (5:8) y el filtrado se diluyó con THF (6,75 vol). El filtrado se calentó hasta 40-45 °C y se trató con tolueno (6,75 vol). La capa orgánica se lavó con una disolución de KH_2PO_4 en agua (0,04 p/p) y las capas se separaron. La capa orgánica se calentó hasta 40-45 °C y se trató con Silia*Bond*® Tiol durante 2 h. La suspensión de sólidos se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y la torta del filtro se lavó con THF. El filtrado se trató con carbón activado (decolorante) durante 4 h a temperatura ambiente, se filtró y la torta del filtro 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 en vacío, se trató con THF, se calentó hasta 40-45 °C, y se trató con gel de sílice. La suspensión de sólidos se concentró bajo presión reducida y el gel de sílice que contenía el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente THF al 0-41 % en DCM), se concentró bajo presión reducida, y se secó en vacío a 30-40 °C para obtener **(23)** crudo**.** El **(23)** crudo y BHT (0,0005x en peso) se trataron con IPA/agua (1:1,65), se calentó hasta 60 °C, se mantuvo durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se mantuvo durante 16 h. La suspensión de sólidos se calentó hasta 50-60 °C, se trató con IPA (0,8 vol) y agua (23 vol). La suspensión de sólidos se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El producto se lavó con IPA/agua (10 : 90) y se secó en vacío a 50-60 °C para rendir **(23)** como un sólido (85 % de rendimiento). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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, 2 H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$,75MHz): 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+1] 388; Observado 389.

6.3.4 Síntesis de Compuesto A enriquecido en ^{2}H

00508El Compuesto A enriquecido en deuterio puede prepararse como sigue.



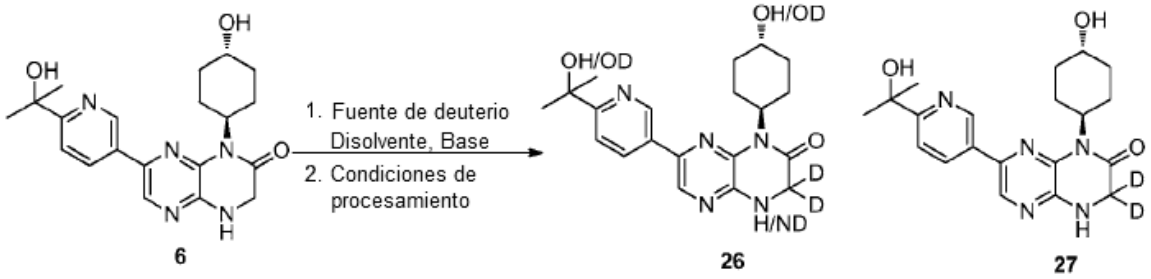


El Compuesto **24** puede prepararse usando la ruta anterior, en donde todos los protones intercambiables se reemplazan con deuterio. Empezando con el Compuesto A, los protones ácidos pueden intercambiarse en presencia de base (tal como terc-butóxido de sodio, carbonato de potasio y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno) y una fuente de deuterio (tal como terc-BuOD, MeOD, EtOD, iPrOD, AcOD, D_2O) para proporcionar el Compuesto **24.** Puede usarse un disolvente (tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido) para facilitar la reacción. Los isótopos de hidrógeno en el alcohol y la amina secundaria podrían ser bien hidrógeno o deuterio dependiendo del procesamiento. Un disolvente de procesamiento con un protón intercambiable (tal como H_2O, MeOH o EtOH) proporcionará **25,** mientras un disolvente de procesamiento con un deuterio intercambiable (p. ej., D_2O, MeOD, EtOD) rendirá **24.**

Por ejemplo, el Compuesto A (10 g, 25,2 mmoles) se trató con K_2CO_3 (3,48 g, 25,2 mmoles) en THF al 20 %/D_2O a 50 - 60 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta 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 del alcohol y los grupos pirazina. La capa orgánica se concentró hasta un aceite crudo y la cristalización de IPA/agua para rendir el Compuesto 25 (7,6 g, 76 %) como un sólido blanquecino; ^{1}H RMN (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, 6 H), 1,52 - 1,29 (m, 2 H); ^{13}C RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 165,6, 164,8, 144,6, 143,1, 136,7, 136,5, 133,6, 132,0, 130,8, 118,7, 78,5, 71,9, 55,9, 53,2, 46,4, 31,6, 30,6, 26,4; LCMS (EI) m/z calcd. para $C_{21}H_{25}D_2N_5O_3$ $[M + H]^+$, 400,2; encontrado 400,2

6.3.5 Síntesis de metabolito de Compuesto A enriquecido en ^2H

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



El Compuesto **26** puede prepararse usando la ruta anterior, en donde todos los protones intercambiables se reemplazan con deuterio. Empezando con el Compuesto **6**, los protones ácidos pueden intercambiarse en presencia de base (tal como terc-butóxido de sodio, carbonato de potasio y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno) y una fuente de deuterio (tal como terc-BuOD, MeOD, EtOD, iPrOD, AcOD, D_2O) para proporcionar el Compuesto **26**. Puede usarse un disolvente (tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido) para facilitar la reacción. Los isótopos de hidrógeno en los dos alcoholes y la amina secundaria podrían ser bien hidrógeno o deuterio dependiendo del procesamiento. Un disolvente de procesamiento con un protón intercambiable (tal como H_2O, MeOH o EtOH) proporcionará **27**, mientras un disolvente de procesamiento con un deuterio intercambiable (p. ej., D_2O, MeOD, EtOD) rendirá **26**.

6.4 Composiciones farmacéuticas

6.4.1 Comprimidos

El Compuesto A se formuló como comprimidos que contenían aproximadamente 5 mg, 20 mg, y 50 mg del Compuesto A como un ingrediente farmacéutico activo. Los excipientes y vehículos que se usaron en las formulaciones de comprimidos se resumen en la Tabla 3, junto con sus funciones pretendidas.

Tabla 3. Excipientes y Vehículos Farmacéuticamente Aceptables

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	Disgregante/lubricante
Almidón pregelatinizado, NF (Starch 1500)	Aglutinante/Disgregante
Lactosa anhidra, NF	Diluyente
Croscarmelosa de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	Disgregante
Ácido esteárico, NF	Lubricante
Estearato de Magnesio, NF	Lubricante

Método general para la preparación de comprimidos. Los comprimidos se produjeron con un tamaño de lote que varió de 0,5 a 2,2 kg. La Forma A del compuesto A se mezcló/combinó en primer lugar con aglutinantes, diluyente(s) y/o disgregante (p. ej., monohidrato de lactosa (NF), croscarmelosa de sodio (NF), y/o celulosa microcristalina (NF)) usando un Mezclador de Contenedor de 4-8" Globepharma. La mezcla se tamizó entonces mediante un tamiz de malla 18. La mezcla tamizada se mezcló/combinó adicionalmente con un Mezclador de Contenedor de 4-8"

Globepharma. Después de tamizar lubricante(s) (p. ej., ácido esteárico (NF) y/o estearato de magnesio (NF)) mediante un tamiz de malla 30, el lubricante(s) se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se mezcló/combinó entonces con un Mezclador de Contenedor de 4-8" Globepharma. La mezcla se comprimió entonces en comprimidos con un Globepharma Korsch XL100, y después se recubrió en una bandeja de 8" Ohara. Los comprimidos así producidos se evaluaron para determinar sus características de polvo, características de comprimidos, fotoestabilidad/estabilidad a corto plazo del producto farmacéutico y proceso de fabricación.

Las formulaciones de comprimidos I a VIII del Compuesto A se resumen en las Tablas 4 a 11. Los parámetros del proceso para la preparación de comprimidos (mezclado/compresión) se resumen en las Tablas 12 y 13. Se observó que los comprimidos de las Formulaciones I a VIII mostraban descoloración. Se observó adherencia a los punzones cuando se comprimían las Formulaciones I a IV. La adición de ácido esteárico en las Formulaciones V a VIII mejoró la lubricación sin afectar la disgregación y la compresibilidad. La compresibilidad de la Formulación II no fue aceptable cuando se reemplazó lactosa por almidón pregelatinizado y la dureza de los comprimidos no podía exceder 4,1 kp (promedio). Se usó monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316) como un diluyente alternativo y se prefirió sobre la latosa anhidra (Formulación III) por su propiedades de fluidez. Se ensayaron tanto Avicel PH 101 como PH 102 para determinar sus propiedades de unión (Formulaciones III y IV). El mayor tamaño de las partículas de Avicel PH 102, y la forma más esférica de las partículas proporcionaron un mejor flujo que Avicel PH 101.

Tabla 4. Formulación de Comprimidos I (Ejemplo de Referencia)

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 de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Estearato de Magnesio, NF	3,0	1,0
Total	300,0	100

Tabla 5. Formulación de Comprimidos II (Ejemplo de Referencia)

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 de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Estearato de Magnesio, NF	3,0	1,0
Total	300,0	100

Tabla 6. Formulación de Comprimidos III (Ejemplo de Referencia)

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 de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Estearato de Magnesio, NF	3,0	1,0
Total	300,0	100

Tabla 7. Formulación de Comprimidos IV (Ejemplo de Referencia)

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 de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Estearato de Magnesio, NF	3,0	1,0
Total	300,0	100

Tabla 8. Formulación de Comprimidos 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 de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	12,6	3,0
Ácido esteárico, NF	2,52	0,6

Ingredientes	Cantidades	
	mg	%
Estearato de Magnesio, NF	4,20	1,0
Total	420,0	100

Tabla 9. Formulación de Comprimidos 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 de sodio, 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 Comprimidos VII (Ejemplo de Referencia)

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 de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	12,6	4,2
Estearato de Magnesio, NF	4,20	1,4
Total	420,0	100

Tabla 11. Formulación de Comprimidos VIII (Ejemplo de Referencia)

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 de sodio, 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 Comprimidos

Equipamiento/Parámetros del Proceso	**I**	**II**	**III**	**IV**
Tamaño del lote (kg)	0,5	0,5	0,5	0,5
Mezclador de contenedor (cuart)	4	4	4	4
Tiempo de premezclado (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 aparente (g/cc)	0,4	0,53	0,37	0,42
Herramental (redondo, SC)	12/32	12/32	12/32	12/32
Dureza (promedio en Kp)	7,9	4,1	7,9	7,4
Grosor (promedio en mm)	3,95	3,86	3,98	3,86
Friabilidad (4 min) (%)	0	0,1	0	0,1
Tiempo de disgregación (máx) (seg)	18	75	55	21
Observación	Adherencia a los punzones	Adherencia a los punzones	Adherencia a los punzones	Adherencia a los punzones

Tabla 13. Parámetros del Proceso de Comprimidos

Equipamiento/Parámetros del Proceso	**V**	**VI**	**VII**	**VIII**
Tamaño del lote (kg)	0,5	0,5	0,5	0,5
Mezclador de contenedor usado (cuart)	4	4	4	4
Tiempo de premezclado (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 aparente (g/cc)	0,45	0,43	0,48	0,43
Herramental (redondo, SC)	12/32	12/32	12/32	12/32
Dureza (promedio en Kp)	9,1	8,5	9,0	8,4
Grosor (promedio en mm)	5,20	3,8	4,12	3,86
Friabilidad (4 min) (%)	0,3	0,2	0,2	0,1
Tiempo de disgregación (máx) (seg)	31	30	29	20
Observación	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Las formulaciones de comprimidos 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 Comprimidos IX (Ejemplo de Referencia)

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 de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	9,75	3,0
Estearato de Magnesio, NF	3,25	1,0
Total	325,0	100
Opadry rosa 03K140004	4 % de ganancia en peso	

Tabla 15. Formulación de Comprimidos 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 de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	9,75	3,0
Ácido esteárico, NF	1,95	0,6
Estearato de Magnesio, NF	3,25	1,0
Total	325,0	100
Opadry rosa 03K140004	4 % de ganancia en peso	

Tabla 16. Formulación de Comprimidos XI

Ingredientes	**Cantidades**	
	mg	**%**
Compuesto A	5,0	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 de sodio, 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 beige 03K170001	4 % de ganancia en peso	

Tabla 17. Parámetros del Proceso de Comprimidos

Equipamiento/Parámetros del Proceso Mezclado/Compresión	**IX**	**X**	**XI**
Tamaño del lote (kg)	0,65	0,65	0,52
Mezclador de contenedor usado (cuart)	4	4	4
Tiempo de premezclado (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 aparente (g/cc)	0,40	0,42	0,48
Herramental (redondo, SC)	12/32	12/32	1/4
Dureza (promedio en Kp)	9,3	9,1	5,9
Grosor (promedio en mm)	4,09	4,12	3,72
Friabilidad (4 min) (%)	0,1	0,1	0,1
Tiempo de disgregación (máx) (seg)	39	27	24
Observaciones	Adherencia a los punzones	Ninguna	Ninguna

Tabla 18. Parámetros del Proceso de Comprimidos

Equipamiento/Parámetros del Proceso Recubrimiento	**IX**	**X**	**XI**
Tamaño del lote (kg)	0,27	0,27	0,30
Ganancia en peso (%)	4	4	4
Sólido en suspensión (%)	12	12	12
Bandeja (cm)	20,3	20,3	20,3
Tamaño de la tobera (mm)	0,8	0,8	0,8
Presión del aire de atomización (PSI)	9-10	10-12	9-10
Patrón (PSI)	12-13	12-13	11-12
Distancia pistola-lecho (cm)	7,6	7,6	7,6
Flujo de aire (CFM)	75	75	75

Equipamiento/Parámetros del Proceso Recubrimiento	**IX**	**X**	**XI**
Velocidad de la bandeja (RPM)	16-18	14-17	14-17
Temperatura de entrada (°C)	75	75	72-73
Temperatura de salida (°C)	51-53	51-53	49-50
Velocidad de pulverización	5-7	4-6	4-6
Observación	Apariencia aceptable		

Los comprimidos de 5 mg y 50 mg (núcleo y recubiertos) se sometieron a evaluaciones de estabilidad a corto plazo y fotoestabilidad. La estabilidad a corto plazo de los comprimidos de 50 mg se ensayó mediante almacenamiento durante 2 semanas a 40 °C/75 %HR en una botella abierta. Los resultados se resumen en la Tabla 19.

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

Comprimido	**Compuesto A (%)**		**Impurezas Totales (%)**	
	Inicial	Después de 2 semanas a 40 °C/75 % HR	Inicial	Después de 2 semanas a 40 °C/75 % HR
Núcleo	99,5	98,7	0,29	0,54
Recubierto	100,1	99,9	0,25	0,29

La fotoestabilidad de los comprimidos de 50 mg también se ensayó y los resultados se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20. Fotoestabilidad de los Comprimidos de la Formulación de Comprimidos X (50 mg)

Comprimido	**Compuesto A (%)**		**Impurezas Totales (%)**	
	Control	Muestra de Fotoestabilidad	Control	Muestra de Fotoestabilidad
Núcleo	99,3	99,0	0,21	1,25
Recubierto	99,6	97,4	0,26	0,31

La estabilidad a corto plazo de los comprimidos de 5 mg se ensayó almacenándolos durante 2 semanas a 40 °C/75 %HR en una botella abierta. Los resultados se resumen en la Tabla 21. No se observó un incremento importante de la impureza para los comprimidos recubiertos de 50 mg después de dos semanas a 40 °C/75 % HR y exposición a la luz. El recubrimiento parece ofrecer una protección aceptable frente a la humedad y la luz.

Tabla 21. Estabilidad a Corto Plazo de los Comprimidos de la Formulación de Comprimidos X (5 mg)

Comprimido	**Compuesto A (%)**		**Impurezas Totales (%)**	
	Inicial	Después de 2 semanas a 40 °C/75 % HR	Inicial	Después de 2 semanas a 40 °C/75 % HR
Núcleo	102,3	102,3	0,24	0,92

Comprimido	Compuesto A (%)		Impurezas Totales (%)	
	Inicial	Después de 2 semanas a 40 °C/75 % HR	Inicial	Después de 2 semanas a 40 °C/75 % HR
Recubierto	101,1	100,7	0,21	1,11

La fotoestabilidad de los comprimidos de 5 mg también se ensayó y los resultados se resumen en la Tabla 22.

Tabla 22. Fotoestabilidad de los Comprimidos, Comprimido (5 mg)

Comprimido	Compuesto A (%)		Impurezas Totales (%)	
	Control	Muestra de Fotoestabilidad	Control	Muestra de Fotoestabilidad
Núcleo	99,5	97,9	0,27	2,85
Recubierto	99,0	101,0	0,23	0,84

Las formulaciones de comprimidos XII (50 mg), XIII (20 mg), y XIV (5 mg) se resumen en las Tablas 23, 24, y 25.

Tabla 23. Formulación de Comprimidos 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 de sodio, 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 rosa 03K140004	13,0	4 % de ganancia en peso

Tabla 24. Formulación de Comprimidos XIII (20 mg)

Ingredientes	Cantidades	
	mg	%
Compuesto A	20,0	15,38

Ingredientes	Cantidades	
	mg	%
Monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316)	63,98	49,22
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	40,30	31,00
Croscarmelosa de sodio, 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 amarillo 03K12429	4 % de ganancia en peso	

Tabla 25. Formulación de Comprimidos 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 de sodio, 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 II rosa 85F94211	5,2	4 % de ganancia en peso

No se observó ningún evento durante la preparación de los comprimidos de las Formulaciones XII, XIII, o XIV. Los comprimidos de 20 mg y 50 mg se comprimieron a varias fuerzas de compresión para evaluar la compresibilidad y definir un rango de dureza. Los parámetros para la preparación de los comprimidos para evaluar la compresibilidad se resumen en las Tablas 26 (mezclado/compresión) y 27 (recubrimiento). Los comprimidos de 20 mg se recubrieron con Opadry Amarillo 03K12429, mientras los comprimidos de 50 mg no se recubrieron. Los comprimidos núcleo y recubiertos (20 mg) se ensayaron para determinar su disolución. Se encontró que no hay una diferencia significativa entre la disolución del núcleo y de los comprimidos recubiertos (FIG. 5).

Tabla 26. Parámetros del Proceso para las Formulaciones de Comprimidos de 50 mg y 20 mg

(Mezclado/Compresión)		
Equipamiento/Parámetro del Proceso	**50 mg**	**20 mg**
Tamaño del lote (kg)	2,21 (Mezcla Común)	
Mezclador de Contenedor usado (cuart)	8	
Tiempo de premezclado (min)	20/10	
Equipamiento/Parámetro del Proceso	**50 mg**	**20 mg**
Tiempo de lubricación (min)	3	
Peso real (mg)	327 313-339	129 124-135
Densidad aparente (g/cc)	0,41	0,41
Herramental (redondo, SC)	12/32	¼
Dureza (promedio en Kp)	Alta-3,6	Alta-9,0
	Baja-5,	Baja-3,87
	Diana-9,9	Diana-6,1
Grosor (promedio en mm)	4,26	3,76
Friabilidad (4 min) (%)	0,09	0,04
Tiempo de disgregación (máx) (seg)	39	22
Observaciones	Ninguna	Ninguna

Tabla 27. Parámetros del Proceso para la Formulación XIII (Recubrimiento)

Equipamiento/Parámetro del Proceso	**20 mg**
Tamaño del lote (kg)	0,27
Ganancia en peso (%)	4
Sólido en suspensión (%)	12
Bandeja (cm)	8
Tamaño de la tobera (mm)	0,8
Presión del aire de atomización (PSI)	9-10

Equipamiento/Parámetro del Proceso	**20 mg**
Patrón (PSI)	11-12
Distancia pistola-lecho (cm)	3
Flujo de aire (CFM)	75
Velocidad de la bandeja (RPM)	14-16
Temperatura de entrada (°C)	65
Temperatura de salida (°C)	45-47
Velocidad de pulverización	4-5
Observación	Recubrimiento aceptable

Las formulaciones de lotes de comprimidos del Compuesto A se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28. Formulaciones de Lotes de Comprimidos

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 de sodio	35,10	35,10
Ácido esteárico	4,68	4,68
Estearato de magnesio	11,70	11,70
Total	117,0	117,0
Opadry® II Rosa	65,52	-
Opadry® Amarillo	-	65,52

La formulación de comprimidos XV (45 mg) se resume en la Tabla 29. La formulación de comprimidos XV puede prepararse usando la metodología proporcionada en la presente memoria u otros métodos conocidos para un experto en la técnica.

Tabla 29. Formulación de Comprimidos 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 de sodio, 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 rosa 03K140004	11,7	4,0 % de ganancia en peso

El tamaño del lote del comprimido con un contenido de 45 mg real es aproximadamente 10.000 comprimidos o aproximadamente 3,5 kg (se dispensa aproximadamente un 20 % de excedente para permitir las pérdidas durante la fabricación).

6.4.2 Desarrollo de un vehículo de dosis oral del Compuesto A enriquecido en ^{14}C (Ejemplo de Referencia)

Se preparó una disolución usando las cantidades apropiadas de 50:50 (v:v) EtOH:PEG 400, [^{14}C]-Compuesto A, y Compuesto A para conseguir una concentración final de 28,6 mg/mL. Se transfirió una parte alícuota de la disolución a una cápsula de Hipromelosa blanca de tamaño 00 Capsugel® V Caps Plus para la administración de la dosis. Los datos preliminares de estabilidad indicaron que la disolución a granel incorporada en el proceso es estable durante al menos 48 horas cuando se almacena en condiciones refrigeradas y protegida de la luz.

La sustancia farmacéutica Compuesto A se disolvió en cinco combinaciones de disolvente diferentes de EtOH y PEG 400. Las combinaciones de disolventes 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 problemas de solubilidad y viscosidad, las formulaciones de EtOH al 100% y PEG 400 al 100% no se analizaron.

Las disoluciones 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 hasta 257 µg/mL para el análisis. Estas muestras se analizaron a T=0 y se almacenaron a RTmp/PFL y REF/PFL hasta el análisis a T=72 horas después de la preparación.

La estabilidad de las disoluciones se realizó en la disolución final de dosificación del [^{14}C]-Compuesto A para establecer la estabilidad durante al menos 48 horas protegida de la luz en condiciones refrigeradas y de temperatura ambiente. Después del análisis a T=0, T=24 horas y T=48 horas, se determinó que la disolución de dosificación del [^{14}C]-Compuesto A era estable durante al menos 48 horas protegida de la luz en condiciones refrigeradas. Se observó degradación a las 48 horas para la disolución del [^{14}C]-Compuesto A que se almacenó a temperatura ambiente y protegida de la luz.

La formulación final de la disolución de dosificación del [^{14}C]-Compuesto A se desarrolló para administrar una única cápsula que contiene una disolución de 20 mg del Compuesto A con un microtrazador de [^{14}C]-Compuesto A (200 nCi).

La formulación se preparó usando 50:50 (v:v) EtOH:PEG 400, [^{14}C]-Compuesto A, y la sustancia farmacéutica Compuesto A para conseguir una concentración final de 28,6 mg/mL. Los datos preliminares de estabilidad indican que esta formulación era estable durante al menos 48 horas cuando se almacena en condiciones refrigeradas y protegida de la luz.

6.5 Ejemplos biológicos

6.5.1 Un estudio cruzado, aleatorizado, abierto, de Fase 1, para evaluar la farmacocinética del Compuesto A después de una única dosis oral de formulaciones en comprimido y cápsula en sujetos adultos machos sanos.

Determinadas formulaciones proporcionadas en la presente memoria se evaluaron en un estudio cruzado, aleatorizado, abierto de Fase 1. El estudio tuvo una Fase de Cribado, tres periodos de Tratamiento y Recogida de Muestras, y una visita de seguimiento.

En no más de 21 días (Día -21) y no menos de 2 días (Día -2) antes del inicio del Periodo 1, los sujetos se sometieron a procedimientos de cribado rutinarios incluyendo examen físico, electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG), evaluación de los signos vitales, ensayos de seguridad en laboratorio clínico (química sérica, hematología y análisis de orina), cribado de serología, niveles de glucosa en ayunas y cribado de drogas/alcohol.

Los sujetos elegibles volvieron al centro del estudio en el Día -1 del Periodo 1 para las evaluaciones en la línea base. Durante cada periodo de estudio, los sujetos se domiciliaron en el centro del estudio desde el Día -1 al Día 5. Se dio de alta a los sujetos del centro del estudio en la mañana del Día 5 después de una revisión satisfactoria de seguridad y la compleción de los procedimientos relacionados con el estudio.

En el Día 1 del Periodo 1, después de un ayuno durante la noche de al menos 8 horas, los sujetos se aleatorizaron a una de las siguientes 3 secuencias para recibir el Tratamiento A, B o C (Tabla 30).

Tabla 30. Secuencias de Tratamiento

	Periodo 1	**Periodo 2**	**Periodo 3**
Secuencia 1	A	B	C
Secuencia 2	B	C	A
Secuencia 3	C	A	B

En el Tratamiento A, se administró oralmente un API en cápsula de 20-mg de Compuesto A de referencia después de al menos 8 horas de ayuno con 240 mL de agua no carbonatada a temperatura ambiente. En el Tratamiento B, se administró un comprimido de 20-mg del Compuesto A (Formulación de Comprimidos XIII) en condiciones de ayuno. En el Tratamiento C, se administraron cuatro comprimidos de 5-mg del Compuesto A (Formulación de Comprimidos XIV) en condiciones de ayuno. El comprimido de 20-mg y los cuatro comprimidos de 5-mg se administraron oralmente después de un ayuno de al menos 8 horas con 240 mL de agua no carbonatada a temperatura ambiente.

Los periodos estaban separados por un periodo sin tratamiento de al menos 7 días (no más de 10 días) desde la dosis previa a la siguiente dosis. En determinados casos, es aceptable un periodo sin tratamiento más largo.

Para cada periodo, se recogieron muestras de sangre seriadas antes de la dosificación (hora cero) y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, y 96 horas después de la dosificación. Se determinaron las concentraciones plasmáticas del Compuesto A para determinar parámetros PK, tales como AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $C_{máx}$, $T_{máx}$, $t_{1/2}$, CL/F, y Vz/F para el Compuesto A. Los parámetros PK plasmáticos se calcularon usando métodos no compartimentales. Los análisis de varianza (ANOVA) se realizaron en las AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, y $C_{máx}$ naturales transformadas en log para el Compuesto A. También se calcularon las relaciones de medias geométricas (ensayo/referencia) y sus intervalos de confianza al 90%. Para $T_{máx}$, se usó un análisis no paramétrico para producir diferencias medianas.

Las muestras de sangre para evaluar PD se recogieron en la Línea Base (Día -1) en el Periodo 1 para todos los sujetos. Después de la aleatorización, se recogieron muestras de sangre seriadas PD sólo en cada periodo en el que se administró el Tratamiento B (formulación de comprimidos de 20 mg). Las muestras se recogieron antes de la dosificación (hora cero) y a las 1,5, 3, 6, 8, 12, 24, y 48 horas después de la administración del Tratamiento B. Las muestras se usaron para el análisis de biomarcadores lo que implica medir los niveles de pAKT (mTORC2), p4EB-P1, y/o pS6RP (mTORC1); y/o pAKT (mTORC2) mediante citometría de flujo usando muestras de sangre completa y/u otros biomarcadores exploratorios en muestras previamente y posteriormente al tratamiento a diferentes puntos de tiempo. Los datos de biomarcadores se usaron para la exploración de las relaciones PK-PD.

La seguridad se monitorizó a lo largo del estudio. Las evaluaciones de seguridad incluyeron el reporte de AE, exámenes físicos, mediciones de los signos vitales, ECG, y ensayos de seguridad en laboratorio clínico. Las

medicaciones concomitantes se evaluaron y registraron a lo largo del estudio desde el momento en el que se obtuvo el consentimiento informado hasta la visita de seguimiento.

Todos los sujetos volvieron a la clínica en los 7 a 10 días posteriores a la última dosis en el Periodo 3 para evaluaciones de seguridad de seguimiento. En el evento en el que un sujeto dejara prematuramente el estudio, se hizo un esfuerzo muy razonable (y documentado) para asegurar que todos los procedimientos y evaluaciones programadas para la visita de seguimiento se realizaran en el momento de la interrupción o se programó una visita de seguimiento en los 7 a 10 días desde el día de la interrupción.

Resultados: Los parámetros principales de PK se resumen en las Tablas 31 y 32 (véase la FIG. 8 para los perfiles de concentración plasmática-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 O-desmetilo**		
$T_{máx}$* (h)	1,5 (1-3)	3,0 (2-24)	1,5 (1-2,5)	1,00 (1-3)
$C_{máx}$ (ng/mL)	190 (20)	503 (24)	198 (22)	212 (29)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	985 (26)	11.928 (23)	988 (27)	980 (30)
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	934 (24)	7.484 (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)
*$T_{máx}$ presentado como mediana (intervalo).				

Tabla 32

Parámetro	**Tratamiento**	**N**	**Media Geométrica**	**Relación de Medias**	**90% IC de la Relación (%) de Medias**	**% CV Intra-Sujeto**
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	A	18	941,2	99,7 (B frente a A)	94,7-105,0	8,9
	B	17	938,5			
	C	17	934,7	99,3 (C frente a A)	94,3-104,6	
AUC_{∞} (ng.h/mL)	A	18	985,4	99,3 (B frente a A)	94,8-104,0	8,0
	B	17	978,4			
	C	17	969,8	98,4 (C frente a A)	94,0-103,1	

Parámetro	Tratamiento	N	Media Geométrica	Relación de Medias	90% IC de la Relación (%) de Medias	% CV Intra-Sujeto
$C_{máx}$ (ng/mL)	A	18	190,2	103,8 (B frente a A)	93,6-115,0	17,9
	B	17	197,4			
	C	17	212,3	111,6 (C frente a A)	100,7-123,7	
Abreviaturas: AUC_{∞} = área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo desde el tiempo cero a infinito; AUC_{0-t} = área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo desde el tiempo 0 hasta la última concentración cuantificable; IC = intervalo de confianza.						

Conclusiones: La farmacocinética del Compuesto A es comparable después de la administración de una única dosis de 20 mg de las formulaciones de comprimidos de Compuesto A y API en cápsula en sujetos machos adultos sanos.

6.5.2 Un estudio abierto de Fase 1 para evaluar el metabolismo y excreción del Compuesto A y el efecto del alimento en la farmacocinética del Compuesto A en sujetos adultos machos sanos.

Los objetivos primarios de este estudio son: caracterizar la biotransformación y excreción del Compuesto A después de una única dosis oral de 20 mg de cápsula del Compuesto A que contiene un microtrazador de disolución de [^{14}C]-Compuesto A en sujetos machos sanos (Parte 1) y evaluar el efecto de una comida con alto contenido graso en la farmacocinética (PK) del Compuesto A después de una única dosis oral de 20-mg de comprimido de Compuesto A (Parte 2).

Los objetivos secundarios de este estudio son evaluar la tolerabilidad del Compuesto A después de una única dosis oral de 20-mg de cápsula del Compuesto A que contiene un microtrazador de disolución de [^{14}C]-Compuesto A en sujetos adultos machos sanos (Parte 1), evaluar el efecto de una comida con alto contenido graso en la PK del metabolito O-desmetilo del Compuesto A después de una única dosis oral de 20-mg de comprimido de Compuesto A (Parte 2) y evaluar la tolerabilidad del Compuesto A después de una única dosis oral de 20-mg de comprimido de Compuesto A en sujetos adultos machos sanos (Parte 2).

Los puntos finales primarios de la Parte 1 son: [^{14}C]-radioactividad total en sangre completa, plasma, orina y heces; excreción acumulativa de [^{14}C]-radioactividad total (como fracción de dosis radiactiva) en orina y heces; relaciones de [^{14}C]-radioactividad total en sangre completa a plasma; concentración del Compuesto A y el metabolito O-desmetilo del Compuesto A en muestras de plasma, orina y heces recogidas hasta 14 veces desde el día previo a la dosificación hasta los 8 días posteriores a la dosificación; y caracterización y perfilado de metabolitos en muestras de plasma, orina y fecales. Los parámetros de PK en plasma para radiactividad total, Compuesto A y el metabolito O-desmetilo del Compuesto A (p. ej., $C_{máx}$, $T_{máx}$, AUC_{0-t}, AUC_{∞}, $t_{1/2}$) se determinarán si hay disponibles datos suficientes.

Los puntos finales primarios de la Parte 2 son: parámetros de PK plasmáticos (p. ej., $C_{máx}$, $T_{máx}$, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$) para el Compuesto A y el metabolito O-desmetilo del Compuesto A en condiciones postprandiales y de ayuno.

Los puntos finales secundarios compartidos de la Parte 1 y la Parte 2 son: reportes de eventos adversos (AE) (incluyendo reporte de AE graves [SAE]); exámenes físicos completos; ensayos de seguridad en laboratorio clínico; mediciones de los signos vitales; electrocardiogramas de 12 derivaciones (ECG); y medicaciones concomitantes.

El punto final secundario de la Parte 2 es: parámetros de PK plasmáticos (p. ej., $C_{máx}$, $T_{máx}$, AUC_{0-t}, AUC_{∞}, $t_{1/2}$) para el metabolito O-desmetilo del Compuesto A en condiciones postprandiales y de ayuno.

Éste será un estudio de 2 tratamientos, en un único centro, de 2 partes, abierto, aleatorizado (sólo la Parte 1) en machos adultos sanos (n = 18). En no más de 28 días (Día - 28) antes del inicio de la Parte 1 o Parte 2, los sujetos se someterán a procedimientos de cribado rutinarios incluyendo examen físico, electrocardiogramas de 12 derivaciones (ECG), signos vitales, ensayos de seguridad en laboratorio clínico (química plasmática o sérica, hematología y análisis de orina), cribado de serología, niveles de glucosa en ayunas (incluyendo HbA1C) y cribado de drogas y alcohol.

En el Día 1 de la Parte 1, los sujetos que continúen siendo calificables para su participación en el estudio se incluirán después de un ayuno durante la noche de al menos 8 horas. Para la Parte 2 y en el Día 1 del Periodo 1, los sujetos que continúen siendo calificables para su participación en el estudio se asignarán aleatoriamente a 1 de 2

secuencias de tratamiento (Cohorte 2 o Cohorte 3) y se incluirán en la Parte 2 después de un ayuno durante la noche de al menos 8 horas. Los sujetos se incluirán en la Parte 1) y Parte 2) para recibir el Tratamiento A o B en una de las siguientes 3 cohortes:

Parte de Estudio	Cohorte	Periodo 1	Periodo 2
Parte 1	Cohorte 1 (n = 6)	Tratamiento A (ayunas)	NA
Parte 2	Cohorte 2 (n = 6)	Tratamiento B (ayunas)	Tratamiento B (postprandial)
	Cohorte 3 (n = 6)	Tratamiento B (postprandial)	Tratamiento B (ayunas)
Tratamiento A: Una única dosis oral de 20-mg de cápsula del Compuesto A que contiene un microtrazador de disolución de [^{14}C]-Compuesto A en condiciones de ayuno. Tratamiento B: Una única dosis oral de 20-mg de comprimido de Compuesto A en condiciones de ayuno o postprandiales.			

Diseño de la Parte 1: Después del cribado, los sujetos (n =6) elegibles para su participación en el estudio volverán al centro del estudio en el Día -1 para las evaluaciones de línea base. Los sujetos que continúen siendo calificables para su participación en el estudio se incluirán en el estudio en la mañana del Día 1. Los sujetos recibirán el Tratamiento A después de ayunar durante la noche durante al menos 8 horas y continuarán ayunando (sin consumir nada de alimento) hasta 4 horas después de la dosificación en la mañana del Día 1. Se permitirá agua durante el periodo de ayuno. Los sujetos se domiciliarán en el centro del estudio desde el Día -1 hasta la mañana del Día 8. Se dará de alta a los sujetos del centro del estudio en la mañana del Día 8 después de una revisión satisfactoria de seguridad y la compleción de los procedimientos relacionados con el estudio.

Se recogerán muestras de sangre seriadas (10 mL) en la predosis (0 horas) y a las 0,5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, y 168 horas después de la dosis. La [^{14}C]-radioactividad total se determinará en sangre, plasma, orina y heces. Las relaciones sangre a plasma se calcularán para determinar el reparto para la [14C]-radioactividad total. Se recogerán muestras de orina en la predosis (en 2 horas antes de la administración de la dosis) y a los siguientes intervalos de recogida posteriores a la 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 total de orina recogido en cada intervalo se registrará para la determinación de la fracción de dosis excretada en la orina. Todas las muestras fecales se recogerán diariamente desde el Día -1 al Día 8 y se combinará y registrará el peso de las recogidas fecales diarias.

Diseño de la Parte 2: La Parte 2 será un estudio cruzado de 2 periodos; en el Periodo 1, los sujetos (n = 12) se aleatorizarán para recibir bien una dosis oral de 20 mg de comprimido del Compuesto A (Tratamiento B) en condiciones postprandiales (n = 6) o de ayuno (n = 6). En el Periodo 2, los sujetos recibirán el Tratamiento B en condiciones opuestas sobre la base de la asignación del tratamiento en el Periodo 1. Después del cribado, los sujetos (n =12) elegibles para su participación en el estudio volverán al centro del estudio en el Día -1 para las evaluaciones de línea base. Los sujetos que continúen siendo calificables para su participación en el estudio se aleatorizarán y se incluirán en el estudio en la mañana del Día 1. Los sujetos (n = 6) se incluirán y se aleatorizarán para recibir el Tratamiento B en condiciones postprandiales o de ayuno en la mañana del Día 1 después de ayunar durante al menos 8 horas. A los sujetos alimentados se les servirá un desayuno con un alto contenido en grasa estándar, o su equivalente, que debe consumirse en 30 minutos después de ser servido. La dosificación debe producirse 30 minutos (±5 minutos) después de servir el desayuno al sujeto. Todos los sujetos (alimentados y en ayunas) ayunarán (sin consumir ningún alimento) hasta 4 horas después de la dosis. Se permitirá agua durante el periodo de ayuno. Los sujetos se domiciliarán en el centro del estudio desde el Día -1 hasta la mañana del Día 5 de cada periodo. Se dará de alta a los sujetos del centro del estudio en la mañana del Día 5 después de una revisión satisfactoria de seguridad y la compleción de los procedimientos relacionados con el estudio. Los datos de seguridad y tolerabilidad se monitorizarán y se recogerán después de cada periodo de dosificación. Los Periodos 1 y 2 estarán separados por un periodo sin tratamiento de al menos 7 días (no más de 10 días) desde la dosis previa a la siguiente dosis. En determinados casos, puede ser aceptable un periodo sin tratamiento más largo si se acuerda previamente.

Se recogerán muestras de sangre seriadas (10 mL) en la predosis (0 horas) y a las 0,5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48, 72 y 96 horas después de la dosis para la determinación de las concentraciones plasmáticas del Compuesto A y el metabolito O-desmetilo del Compuesto A. La seguridad se monitorizará a lo largo del estudio; las evaluaciones de seguridad incluirán el reporte de AE, exámenes físicos, mediciones de los signos vitales, ECG, y ensayos de seguridad en laboratorio clínico. Las medicaciones concomitantes también se evaluarán y se registrarán a lo largo del estudio. Además, durante la estancia en la clínica de los sujetos (es decir, periodo de confinamiento), se

monitorizarán los niveles de glucosa plasmática en ayunas como parte de los ensayos de seguridad en laboratorio clínico. Para las Partes 1 y 2, todos los sujetos volverán a la clínica en los 7 a 10 días posteriores a la última dosis para evaluaciones de seguridad de seguimiento. En el evento en el que un sujeto deje prematuramente el estudio, debe hacerse un esfuerzo muy razonable (y documentado) para asegurar que todos los procedimientos y evaluaciones programadas para la visita de seguimiento se realizan en el momento de la interrupción o debe programarse una visita de seguimiento en los 7 a 10 días del día de la interrupción.

Dosificación de la Parte 1: Los sujetos ayunarán durante la noche durante al menos 8 horas antes de la administración del Compuesto A. En la mañana del Día 1, se dosificará a cada sujeto en condiciones de ayuno con una única dosis oral de 20-mg de cápsula del Compuesto A que contiene microtrazador de [^{14}C]-Compuesto A en una disolución de etanol/polietilen glicol. La actividad específica exacta, pureza química y pureza radioquímica se determinarán antes de la dosificación. Después de la dosificación, los sujetos continuarán ayunando hasta 4 horas después de la dosificación; posteriormente, se le servirán alimentos y refrigerios estándar. El tiempo de la dosificación se registrará en los documentos fuente y CRF. La instrucción de la dosificación y cálculo de la dosis real administrada a cada sujeto se proporcionarán en o antes del inicio del estudio. La dosis real del microtrazador [^{14}C]-Compuesto A administrada a cada sujeto se calculará sobre la base de la concentración de radiactividad medida (dpm/g) de la disolución en la cápsula.

Dosificación de la Parte 2: En la Parte 2, los sujetos ayunarán durante la noche durante al menos 8 horas antes de la administración del Compuesto A. En la mañana del Día 1, cada sujeto recibirá un comprimido de 20-mg del Compuesto A oralmente. A los sujetos aleatorizados para recibir el Compuesto A en condiciones postprandiales se les servirá una comida con alto contenido en grasa estándar (desayuno).

La comida con alto contenido en grasa estándar o su equivalente debe consumirse en 30 minutos después de servirse. La dosificación debe producirse 30 minutos (±5 minutos) después de servir la comida. El comprimido se administrará con aproximadamente 240 mL de agua no carbonatada a temperatura ambiente. Después de la dosificación, los sujetos continuarán ayunando hasta 4 horas después de la dosificación.

Los sujetos incluidos en el estudio invertirán un total de aproximadamente 8 semanas en el estudio.

Los sujetos deben satisfacer todos los criterios de inclusión siguientes para ser elegibles para la inclusión en el estudio: 1. Deben entender y firmar voluntariamente un ICD escrito antes de que se realice cualquier procedimiento relacionado con el estudio y deben ser capaces de seguir las restricciones y programación de exámenes; 2. Deben ser capaces de comunicarse con el investigador y personal clínico y entender y cumplir con los requerimientos del estudio; 3. Deben ser del sexo masculino de 18 a 55 años de edad (inclusive) en el momento de la firma, con un IMC (peso (kg)/(altura (m^2)) entre 18 y 33 kg/m^2 (inclusive) y un peso entre 60 y 100 kg (132 a 220 lbs; inclusive); 4. Deben estar sanos (en el Cribado y el Día -1) según se determina por el investigador sobre la base del historial médico, examen físico, resultados de los ensayos de seguridad en laboratorio clínico, signos vitales, y ECG de 12 derivaciones (los signos vitales (presión sanguínea sistólica y diastólica, frecuencia de pulso, y temperatura corporal oral) se evaluarán en la posición supina después de que el sujeto haya reposado durante al menos 5 minutos, El sujeto debe estar 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 lpm, El valor de glucosa plasmática en ayunas en el cribado en los límites normales de la institución y HbAlC < 6%); 5. Los sujetos (con o sin vasectomía) deben estar de acuerdo en usar contracepción de barrera (es decir, condón de látex o cualquier condón no de látex no hecho de membrana natural (animal) (p. ej., poliuretano)) y otro método (p. ej., espermicida) cuando tienen actividad sexual con mujeres con potencial de tener niños durante la realización del estudio, y durante 90 días después de la última dosis de la medicación del estudio; y 6. Deben estar de acuerdo en no donar sangre o plasma (además de para este estudio) mientras participan en este estudio y durante al menos 28 días después de la última dosis del fármaco del estudio.

La presencia de cualquiera de lo siguiente excluirá la inclusión de un sujeto en el estudio: 1. Historial reciente (es decir, en 3 años) de cualquier trastorno clínicamente significativo neurológico, gastrointestinal, hepático, renal, respiratorio, cardiovascular, metabólico, endocrino, hematológico, dermatológico, psicológico u otro trastorno importante; 2. Cualquier afección, incluyendo la presencia de anormalidades de laboratorio, que pone al sujeto en un riesgo inaceptable si participara en el estudio, o distorsiona la capacidad de interpretar los datos del estudio; 3. Uso de cualquier medicación sistémica o tópica prescrita en los 30 días de la primera dosis; 4. Uso de cualquier medicación sistémica o tópica no prescrita (incluyendo medicinas herbales) en los 7 días de la administración de la primera dosis (con la excepción de suplementos de vitaminas/minerales); 5. El sujeto usó inhibidores o inductores de enzimas metabólicas (es decir, inductores o inhibidores de CYP3A o hipérico) en los 30 días de la administración de la primera dosis; 6. Presencia de cualesquiera afecciones quirúrgicas o médicas que afectan posiblemente la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco o planea someterse a procedimientos electivos o médicos durante la realización del ensayo; 7. Exposición a un fármaco investigacional (nueva entidad química) en los 90 días anteriores a la administración de la primera dosis; 8. Donación de sangre o plasma en los 60 días anteriores a la administración de la primera dosis; 9. Historial de múltiples (es decir, 2 o más) alergias a fármacos; 10. Cualquier enfermedad alérgica clínicamente significativa (excluyendo fiebre del heno no activa), excluyendo alergias estacionales no activas y asma infantil ausente durante al menos 3 años; 11. Historial de abuso de drogas en los 2 años anteriores a la primera dosificación, o ensayo de cribado de fármacos en orina positivo debido a

drogas ilícitas; 12. Historial de abuso de alcohol en los 2 años anteriores a la dosificación, o cribado de alcohol positivo; 13. Fuma más de 10 cigarrillos, o consume el equivalente en tabaco, al día; 14. Se sabe que tiene, o da positivo para, hepatitis B o hepatitis C activa o crónica, o anticuerpos frente a VIH; 15. Ha recibido vacunación (excluyendo vacunación para gripe estacional) en los 90 días de la administración del fármaco del estudio; o 16. Sólo para la Parte 1: Exposición anterior a fármacos investigacionales radiactivos en los 6 meses anteriores al ingreso, y exposición anterior a radiación relacionada con el trabajo, de diagnóstico o terapéutica en los 12 meses anteriores al ingreso.

Los criterios de inclusión/exclusión se evaluarán en el cribado. La elegibilidad de los sujetos se confirmará de nuevo en el día de la admisión (Día -1) del primer periodo y/o antes de la aleatorización en el Día 1 por examen físico, cribado de drogas, ensayos de seguridad en laboratorio clínico, signos vitales y ECG.

Resultados Preliminares: 11/12 de los sujetos incluidos completaron la Parte 2. Los resultados se muestran en la Tabla 33, a continuación.

Tabla 33. % CV de la Media Geométrica) Parámetros Farmacocinéticos Después de una Única Dosis Oral de 20-mg

Parámetro	**En ayunas (n = 11)**		**Alimentado (n = 11)**	
	Cmp. A	**Metabolito O-desmetilo**	**Cmp. A**	**Metabolito O-desmetilo**
$T_{máx}$* (h)	1,00 (1-2)	3,00 (1-3)	3,00 (1-3)	6,00 (3-12)
$C_{máx}$ (ng/mL)	182 (24)	425 (23)	156 (27)	364 (28)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	1.005 (38)	9.834 (38)	1.195 (38)	10.131 (35)
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	955 (35)	6.401 (30)	1.131 (34)	6.271 (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)
*$T_{máx}$ presentado como mediana (intervalo).				

Conclusiones: Después de la administración del Compuesto A con una comida con un alto contenido en grasas a machos adultos sanos, hay una disminución de aproximadamente el 17 % en la $C_{máx}$ del Compuesto A y un incremento de aproximadamente el 20 % en la exposición global (AUC_{inf}). También hay un retraso de 2 horas en el $T_{máx}$. Después de la administración del Compuesto A con una comida con un alto contenido en grasas a machos adultos sanos, hay una disminución de aproximadamente el 17 % en la $C_{máx}$ del metabolito O-desmetilo y un incremento de aproximadamente el 3 % en la exposición global (AUC_{inf}). También hay un retraso de 3 horas en el $T_{máx}$.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva 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-desmetilo o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable, aproximadamente un 0,1-5 % en peso de ácido esteárico y aproximadamente un 40-60 % en peso de monohidrato de lactosa.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente un 0,4 % en peso de ácido esteárico.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente un 49,2 % en peso de monohidrato de lactosa.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además celulosa microcristalina, opcionalmente en donde la celulosa microcristalina es AVICEL PH 102®, que comprende opcionalmente aproximadamente un 20-40 % en peso de AVICEL PH 102®, o aproximadamente un 31 % en peso de AVICEL PH 102®.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un disgregante.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el disgregante es croscarmelosa de sodio o AC-DI-SOL®.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1-5 % en peso de AC-DI-SOL®.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 40-60 % en peso 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, o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable, o

en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 15 % en peso de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(*H*)-ona, o una sal, isotopólogo, o forma sólida de la misma farmacéuticamente aceptable, o

en donde la composición farmacéutica comprende 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.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además estearato de magnesio, opcionalmente

en donde la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 0,5-3 % en peso de estearato de magnesio, o

en donde la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 1 % en peso de estearato de magnesio.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica se formula como un comprimido.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el comprimido está recubierto con una película, opcionalmente en donde el recubrimiento de película es aproximadamente un 4 % en peso del comprimido.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para uso en un método para tratar o prevenir cáncer, una afección inflamatoria, una afección inmunológica, una enfermedad neurodegenerativa, diabetes, obesidad, un trastorno neurológico, una enfermedad relacionada con la edad, una afección cardiovascular, o una afección tratable o prevenible por la inhibición de una ruta de quinasa, en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica a un sujeto que lo necesita.

13. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 12, en donde la ruta de quinasa es la ruta de la quinasa TOR.

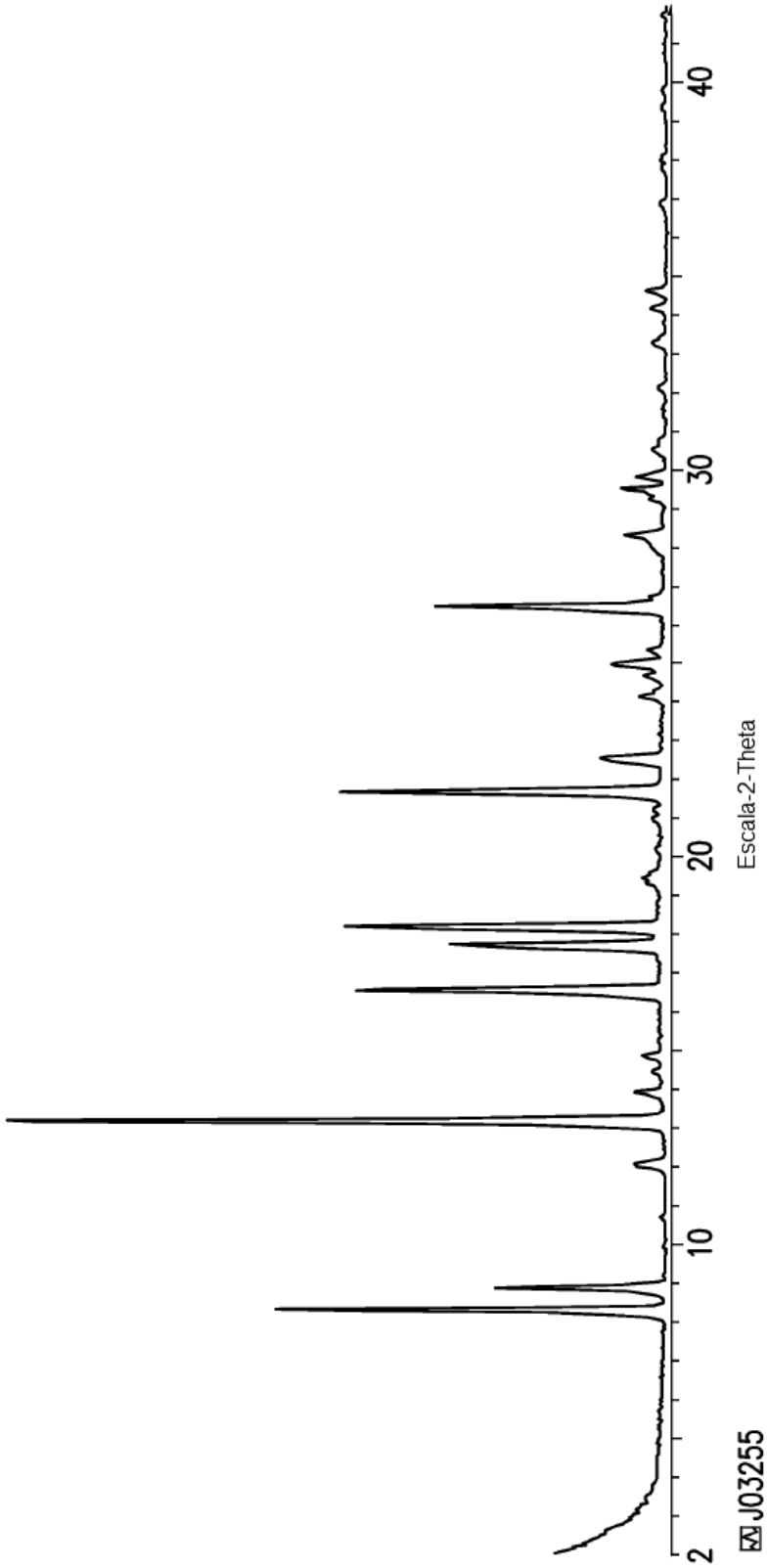


FIG. 1

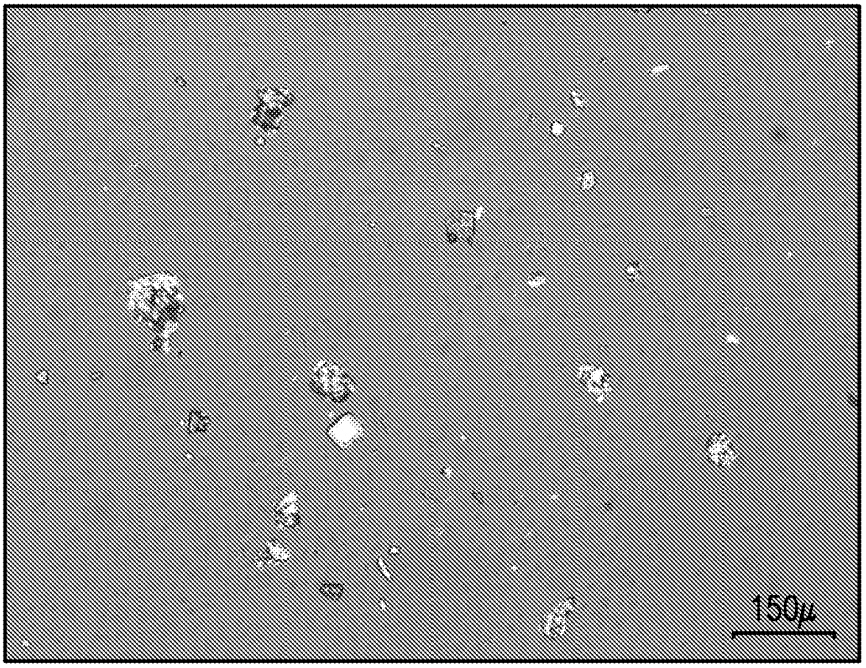


FIG. 2

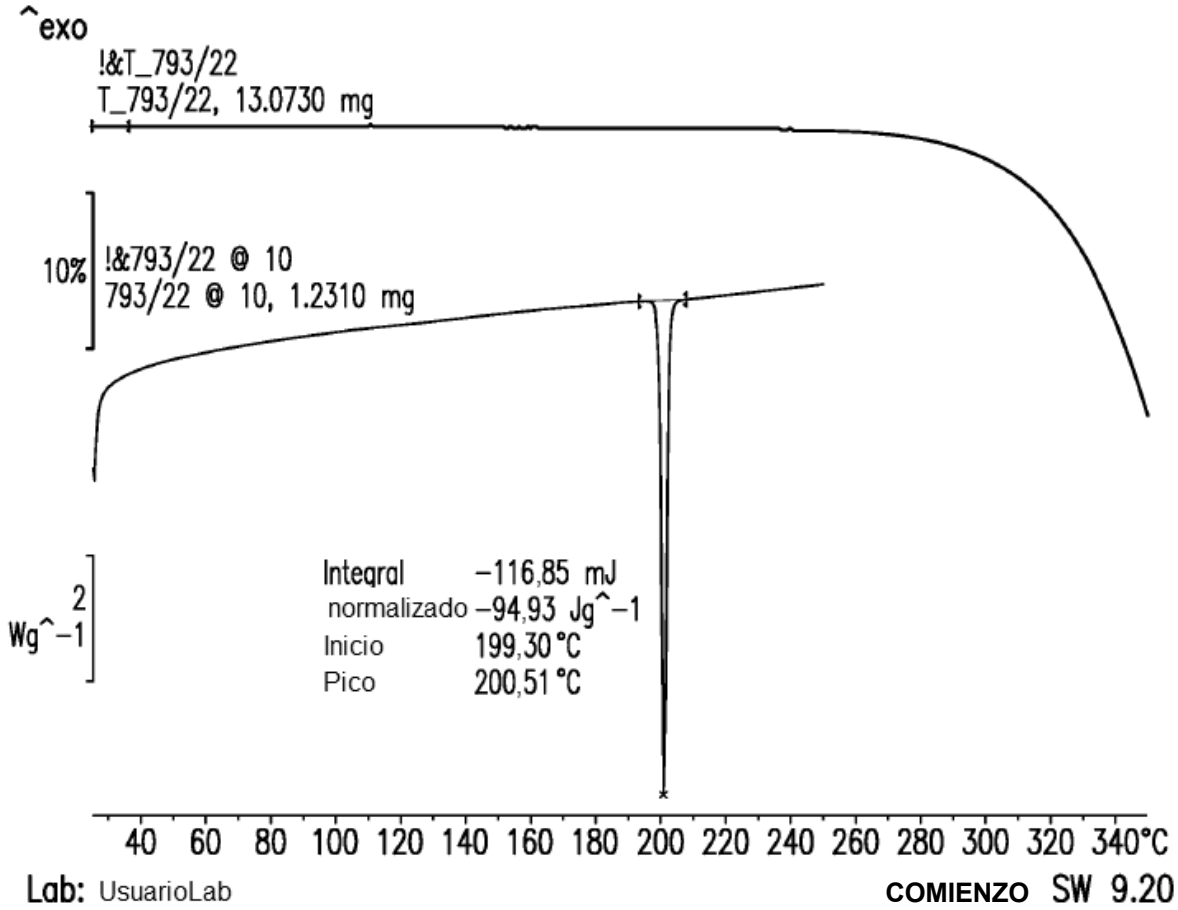
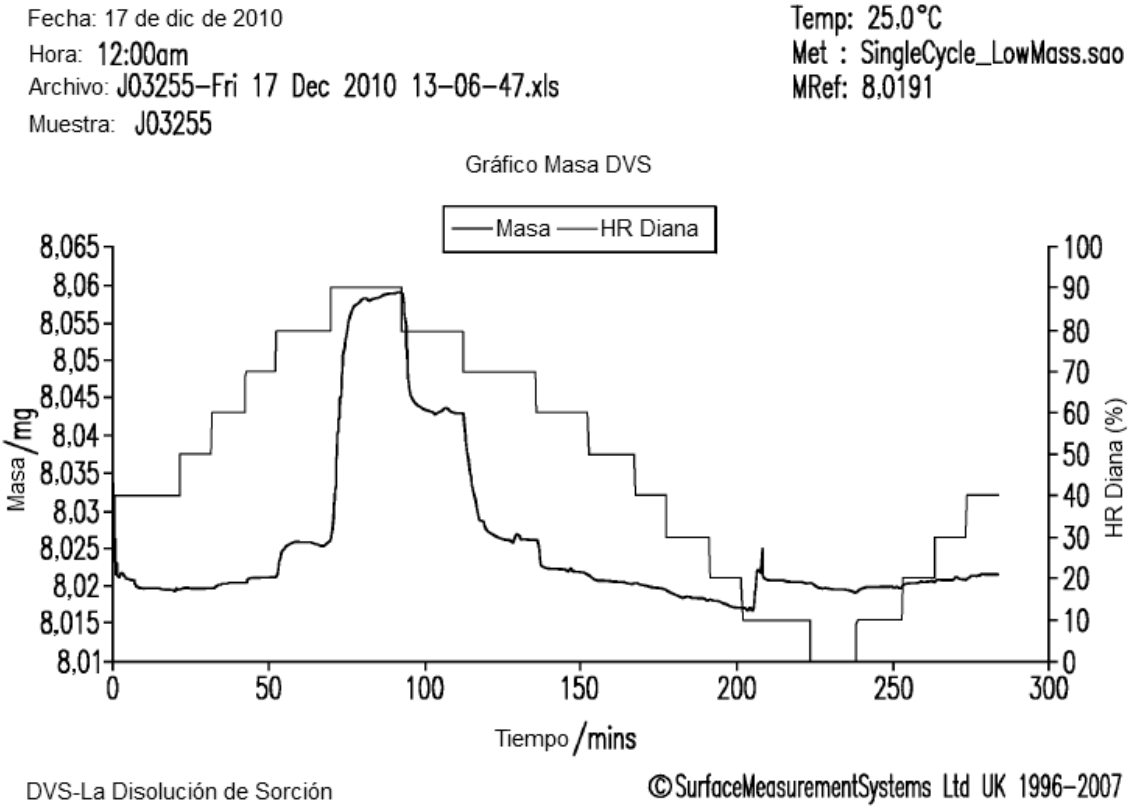

^exo
!&T_793/22
T_793/22, 13.0730 mg
10%
!&793/22 @ 10
793/22 @ 10, 1.2310 mg
Wg^-1
2
Integral −116,85 mJ
normalizado −94,93 Jg^-1
Inicio 199,30 °C
Pico 200,51 °C
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340°C
Lab: UsuarioLab
COMIENZO SW 9.20

FIG. 3


Fecha: 17 de dic de 2010
Hora: 12:00am
Archivo: J03255-Fri 17 Dec 2010 13-06-47.xls
Muestra: J03255
Temp: 25.0°C
Met : SingleCycle_LowMass.sao
MRef: 8.0191
Gráfico Masa DVS
Masa
HR Diana
Masa /mg
HR Diana (%)
Tiempo /mins
DVS-La Disolución de Sorción
©SurfaceMeasurementSystems Ltd UK 1996-2007

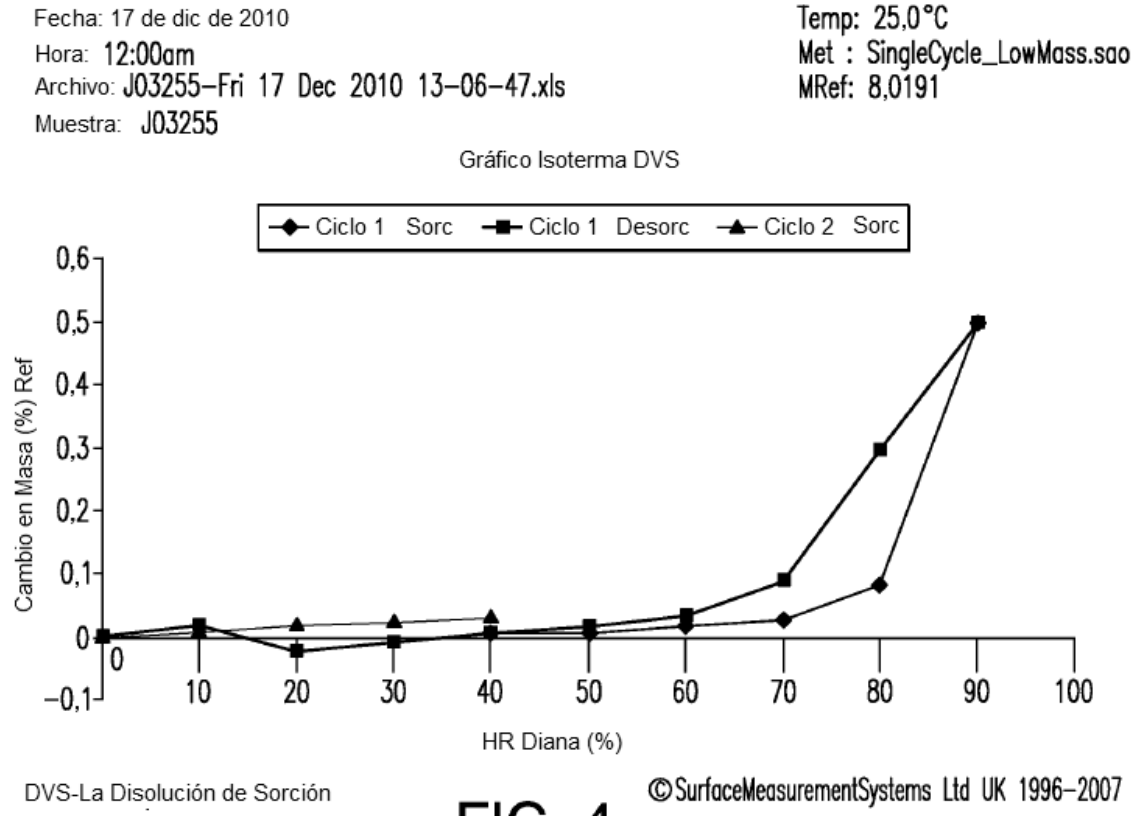

Fecha: 17 de dic de 2010
Hora: 12:00am
Archivo: J03255-Fri 17 Dec 2010 13-06-47.xls
Muestra: J03255
Temp: 25.0°C
Met : SingleCycle_LowMass.sao
MRef: 8.0191
Gráfico Isoterma DVS
Ciclo 1 Sorc
Ciclo 1 Desorc
Ciclo 2 Sorc
Cambio en Masa (%) Ref
HR Diana (%)
DVS-La Disolución de Sorción
©SurfaceMeasurementSystems Ltd UK 1996-2007

FIG. 4

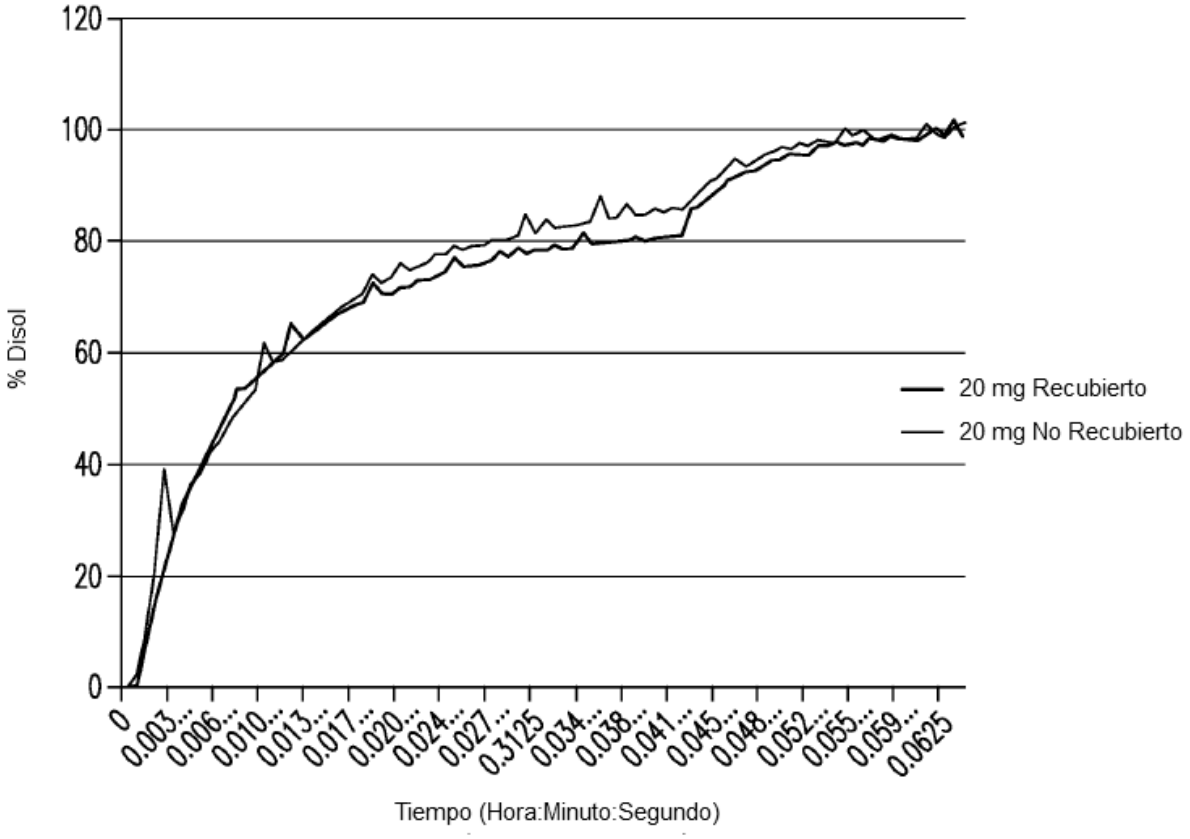

120
100
80
60
40
20
0
% Disol
20 mg Recubierto
20 mg No Recubierto
0
0.003...
0.006...
0.010...
0.013...
0.017...
0.020...
0.024...
0.027...
0.3125
0.034...
0.038...
0.041...
0.045...
0.048...
0.052...
0.055...
0.059...
0.0625
Tiempo (Hora:Minuto:Segundo)

FIG. 5

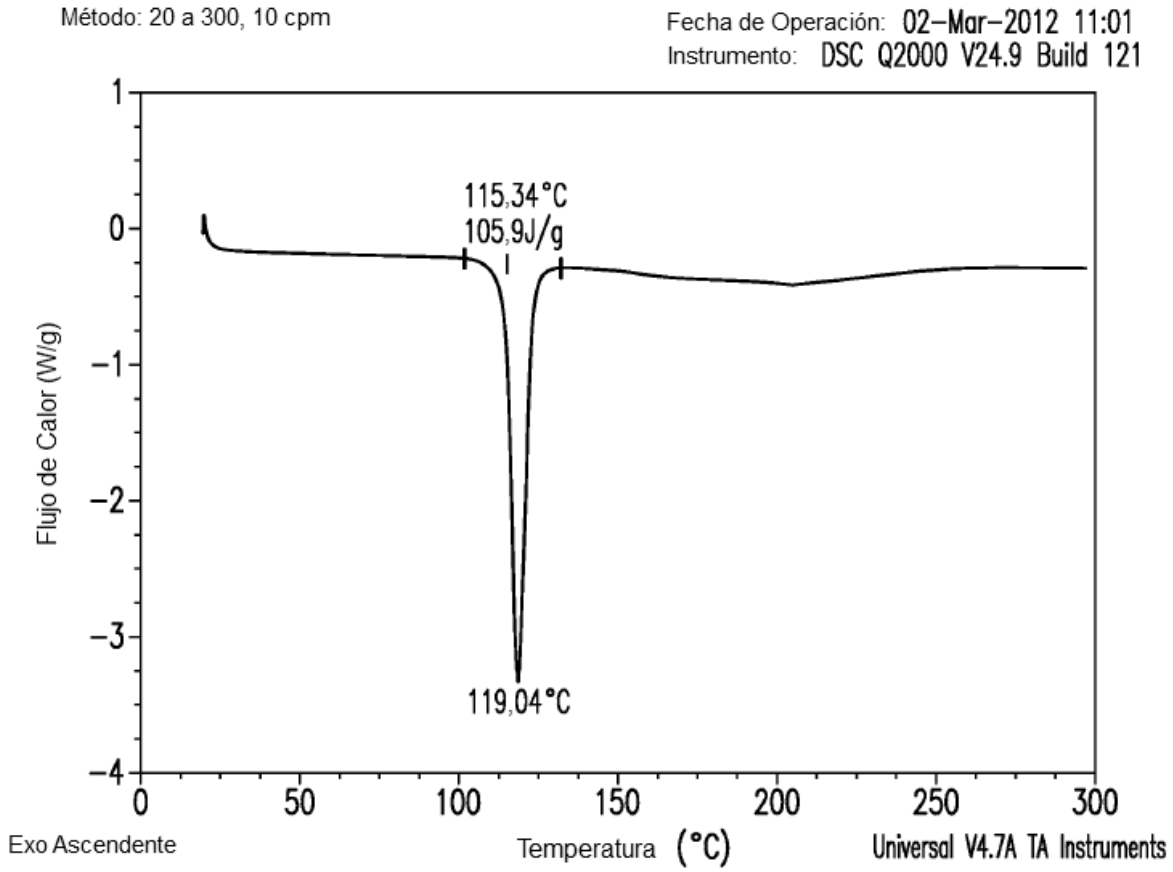

Método: 20 a 300, 10 cpm
Fecha de Operación: 02-Mar-2012 11:01
Instrumento: DSC Q2000 V24.9 Build 121
115,34°C
105,9J/g
119,04°C
Flujo de Calor (W/g)
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300
Exo Ascendente
Temperatura (°C)
Universal V4.7A TA Instruments

FIG. 6

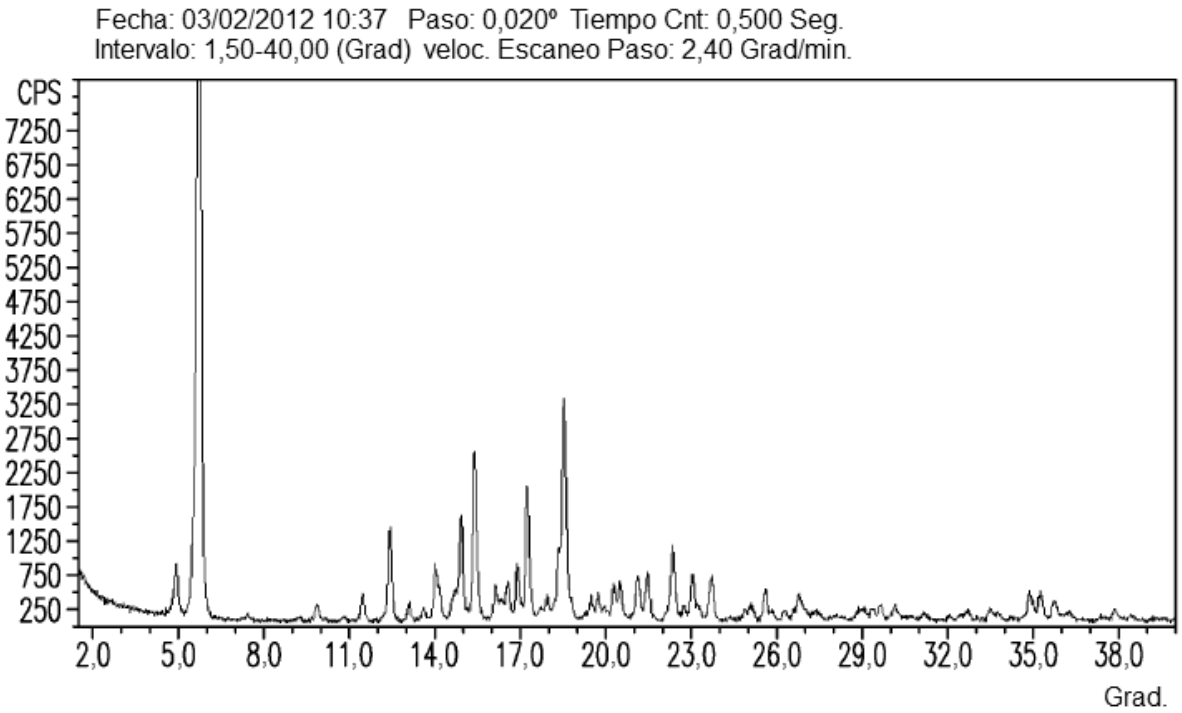

Fecha: 03/02/2012 10:37 Paso: 0,020º Tiempo Cnt: 0,500 Seg.
Intervalo: 1,50-40,00 (Grad) veloc. Escaneo Paso: 2,40 Grad/min.
CPS
7250
6750
6250
5750
5250
4750
4250
3750
3250
2750
2250
1750
1250
750
250
2,0
5,0
8,0
11,0
14,0
17,0
20,0
23,0
26,0
29,0
32,0
35,0
38,0
Grad.

FIG. 7

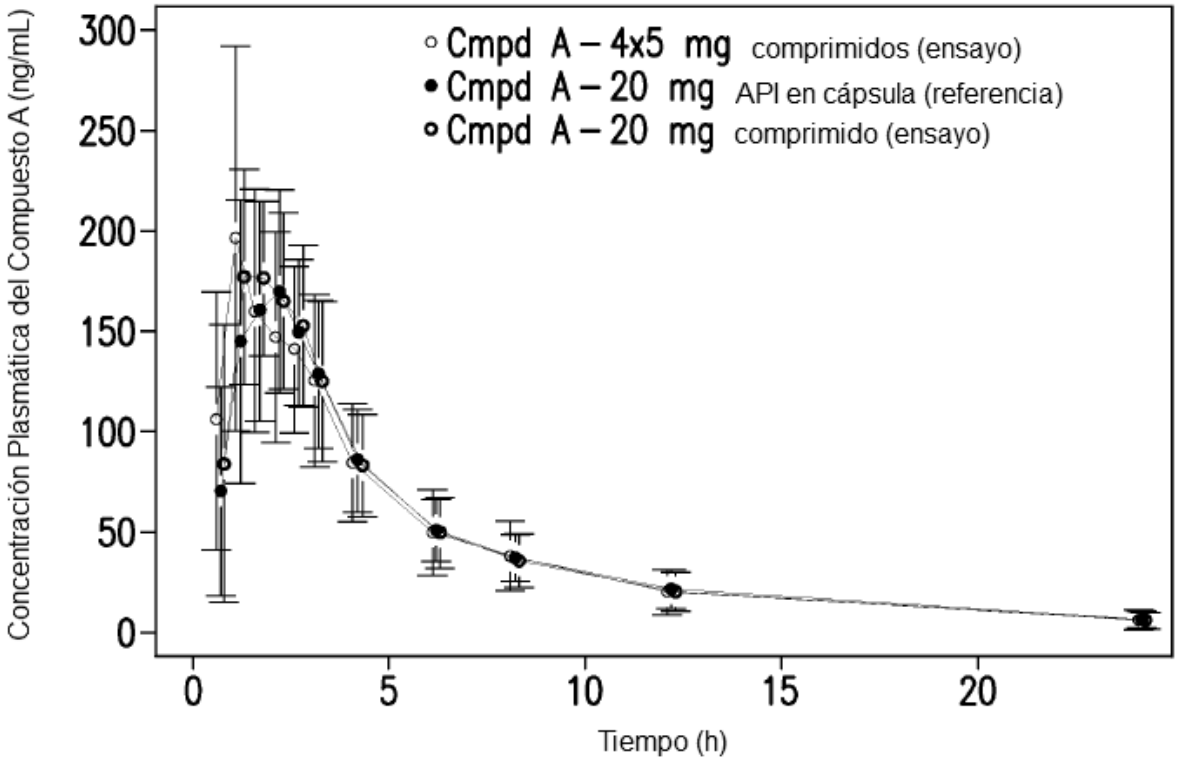

Concentración Plasmática del Compuesto A (ng/mL)
300
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
Tiempo (h)
Cmpd A – 4x5 mg comprimidos (ensayo)
Cmpd A – 20 mg API en cápsula (referencia)
Cmpd A – 20 mg comprimido (ensayo)

FIG. 8

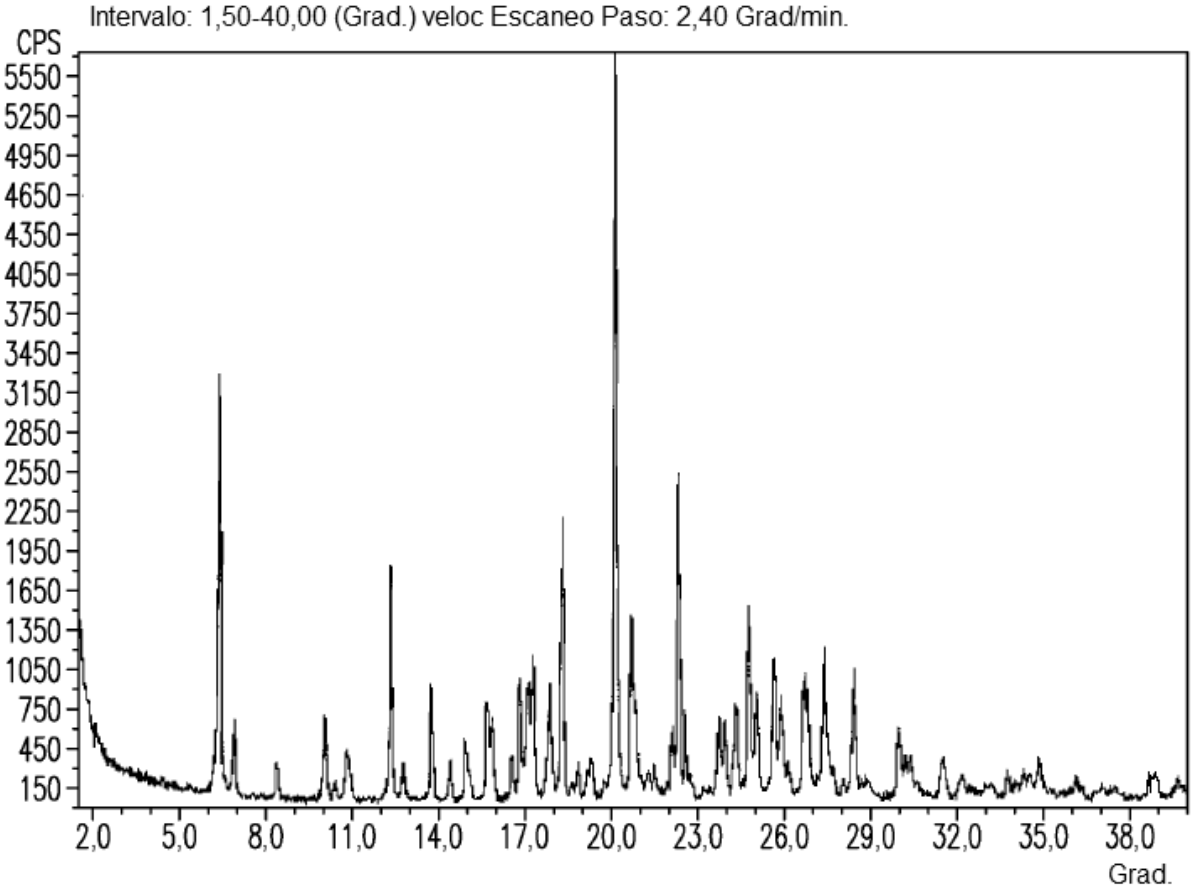

Intervalo: 1,50-40,00 (Grad.) veloc Escaneo Paso: 2,40 Grad/min.
CPS
5550
5250
4950
4650
4350
4050
3750
3450
3150
2850
2550
2250
1950
1650
1350
1050
750
450
150
2,0
5,0
8,0
11,0
14,0
17,0
20,0
23,0
26,0
29,0
32,0
35,0
38,0
Grad.

FIG. 9

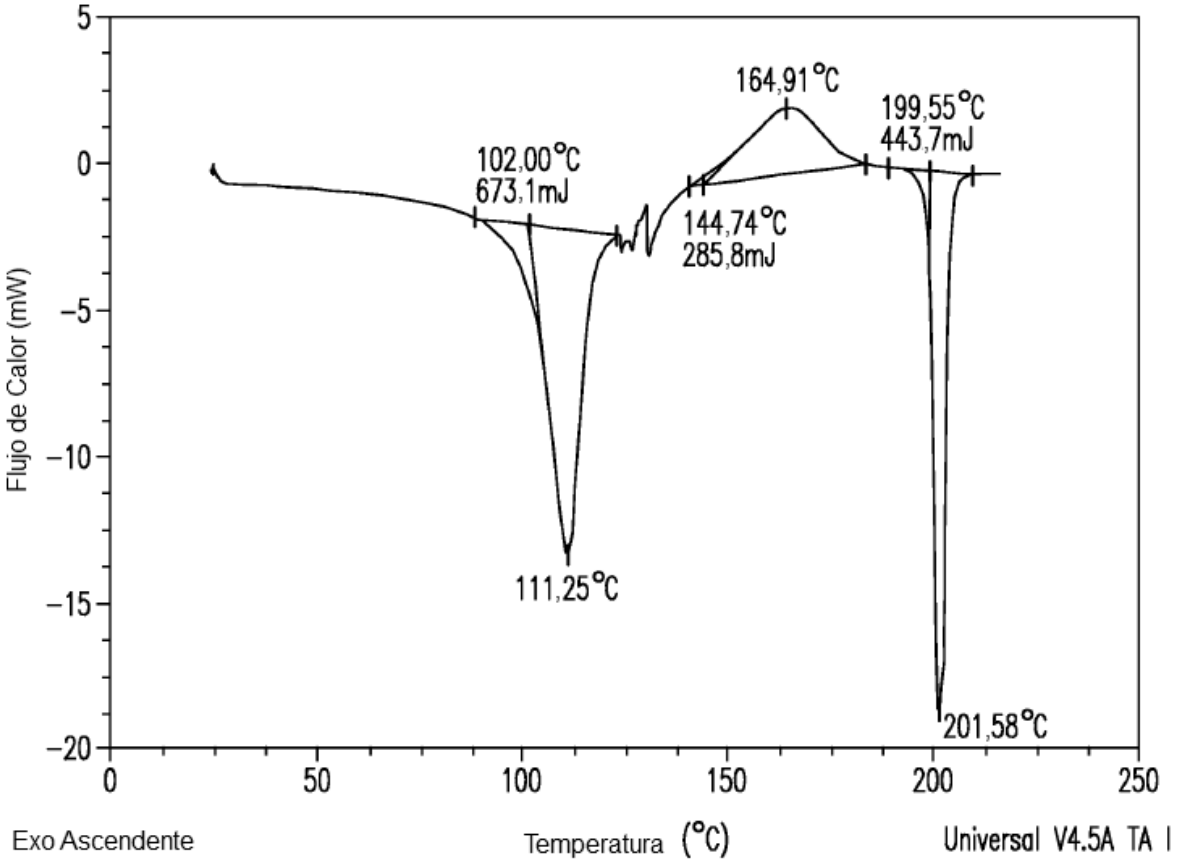

5
0
−5
−10
−15
−20
Flujo de Calor (mW)
0
50
100
150
200
250
164,91°C
199,55°C
443,7mJ
102,00°C
673,1mJ
144,74°C
285,8mJ
111,25°C
201,58°C
Exo Ascendente
Temperatura (°C)
Universal V4.5A TA I

FIG. 10

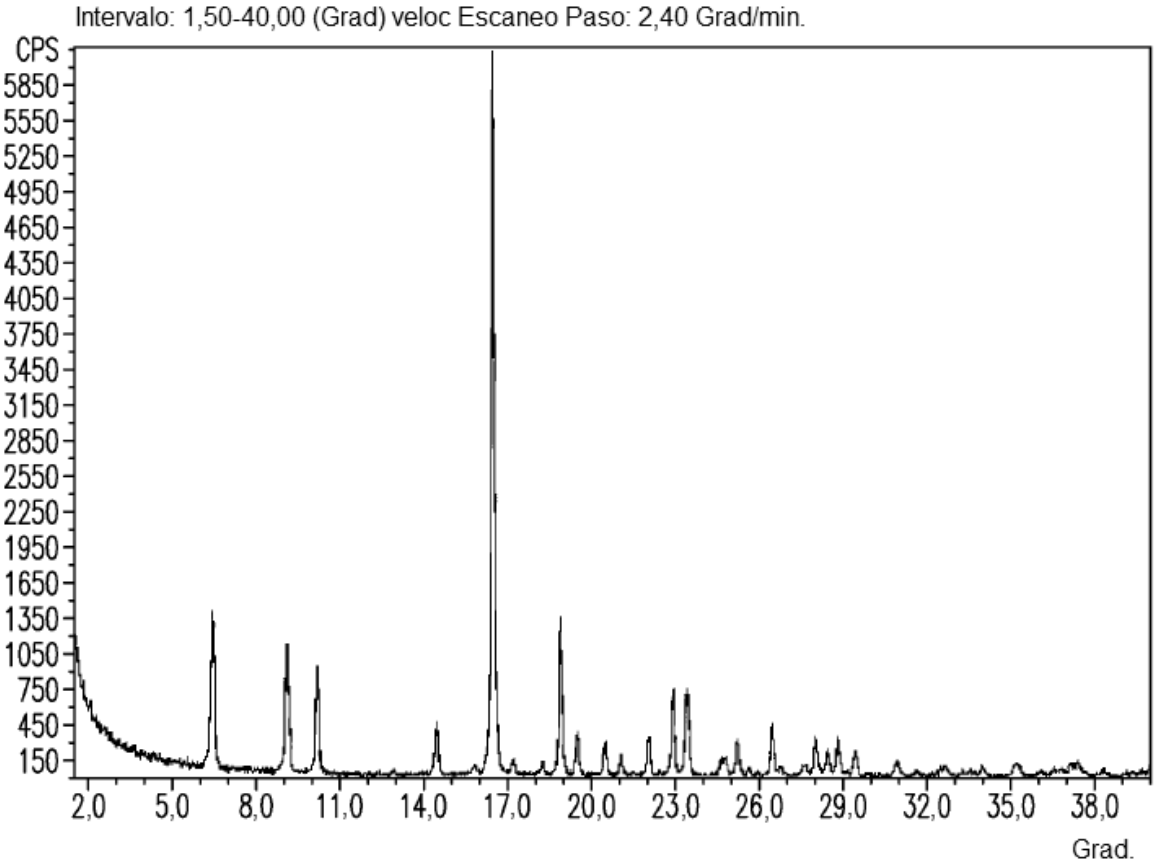

Intervalo: 1,50-40,00 (Grad) veloc Escaneo Paso: 2,40 Grad/min.
CPS
5850
5550
5250
4950
4650
4350
4050
3750
3450
3150
2850
2550
2250
1950
1650
1350
1050
750
450
150
2,0
5,0
8,0
11,0
14,0
17,0
20,0
23,0
26,0
29,0
32,0
35,0
38,0
Grad.

FIG. 11

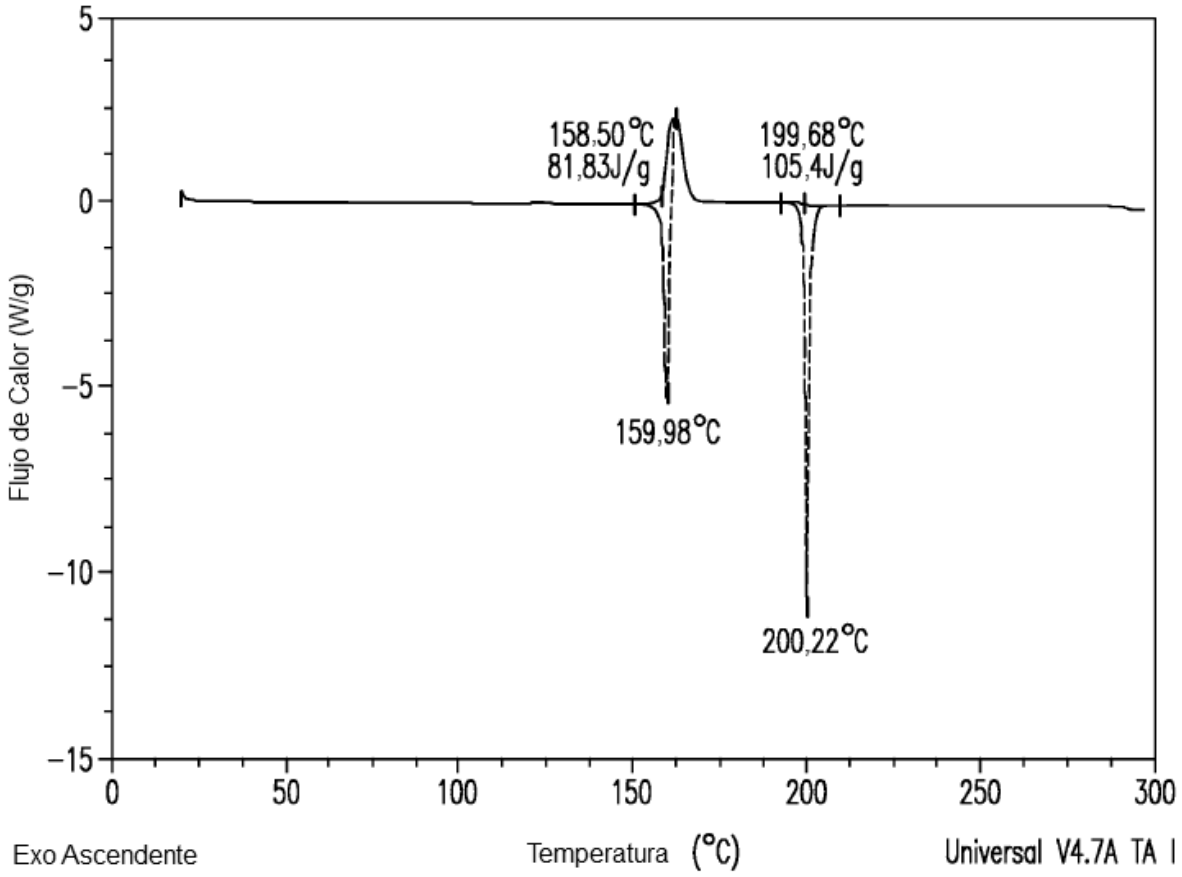

5
0
−5
−10
−15
Flujo de Calor (W/g)
158,50°C
81,83J/g
199,68°C
105,4J/g
159,98°C
200,22°C
0
50
100
150
200
250
300
Exo Ascendente
Temperatura (°C)
Universal V4.7A TA I

FIG. 12

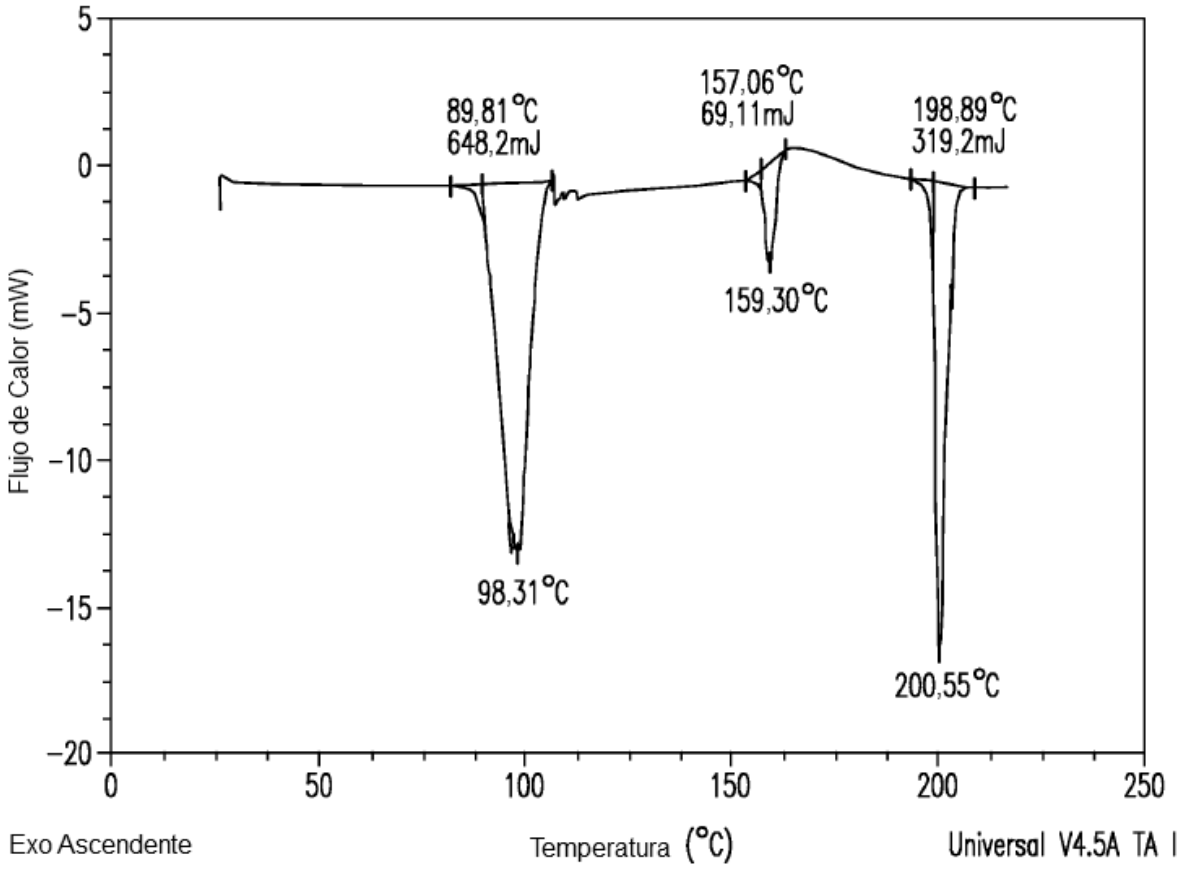

5
0
−5
−10
−15
−20
Flujo de Calor (mW)
89,81°C
648,2mJ
157,06°C
69,11mJ
198,89°C
319,2mJ
159,30°C
98,31°C
200,55°C
0
50
100
150
200
250
Exo Ascendente
Temperatura (°C)
Universal V4.5A TA I

FIG. 13

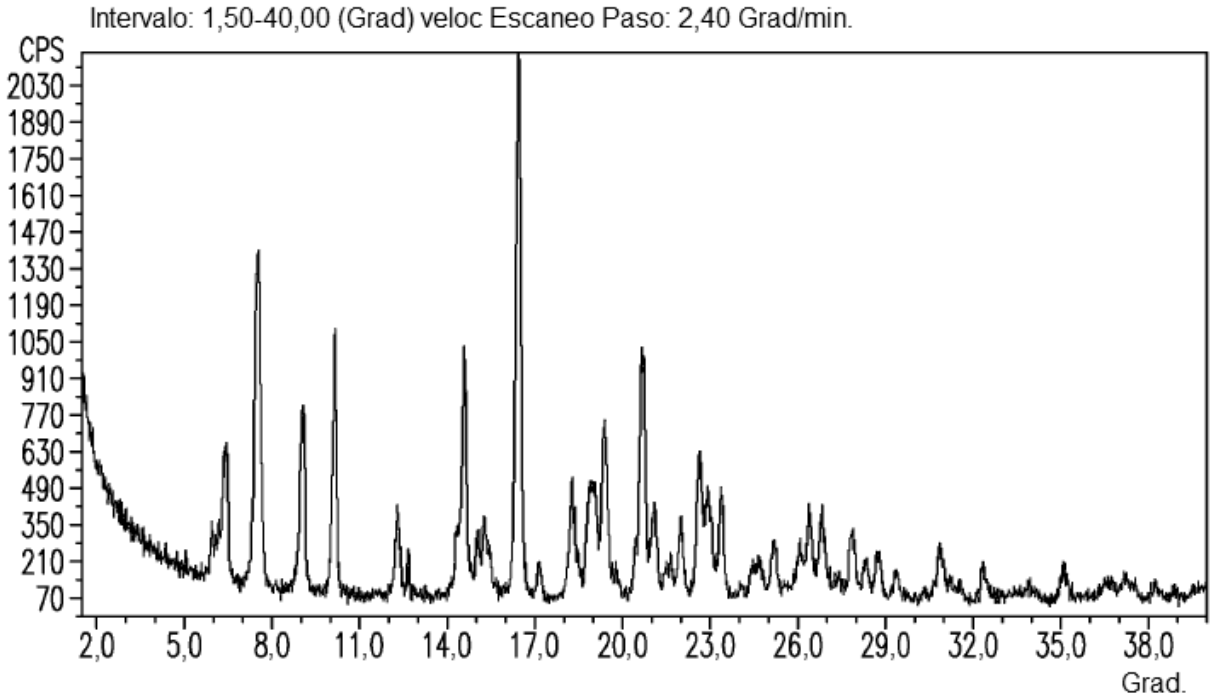

Intervalo: 1,50-40,00 (Grad) veloc Escaneo Paso: 2,40 Grad/min.
CPS
2030
1890
1750
1610
1470
1330
1190
1050
910
770
630
490
350
210
70
2,0
5,0
8,0
11,0
14,0
17,0
20,0
23,0
26,0
29,0
32,0
35,0
38,0
Grad.

FIG. 14