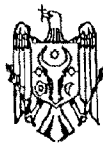




MD/EP 3847175 T2 2024.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3847175 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 487/04 (2006.01.01)
C07D 471/02 (2006.01.01)
C07D 471/04 (2006.01.01)
A61K 31/395 (2006.01.01)
A61K 31/435 (2006.01.01)
A61K 31/4353 (2006.01.01)
A61K 31/437 (2006.01.01)
A61K 31/495 (2006.01.01)
A61K 31/4985 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2021 0648</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.09.04</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19858443.5, 2019.09.04</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3847175, 2021.07.14</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201862727321 P; 201862727328 P; 201862727339 P; 201862746928 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.09.05; 2018.09.05; 2018.09.05; 2018.10.17</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US; US; US; US</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 08/2024, 2024.08.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 06/2024, 2024.02.07</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 08/2021, 2021.08.31</p>
<p>(71) Solicitant: INCYTE CORPORATION, US</p> <p>(72) Inventatori: DOUTY Brent, US; BURNS David M., US; COMBS Andrew P., US; JIA Zhongjiang, US; LEVY Daniel, US; YUE Eddy W., US</p> <p>(73) Titular: INCYTE CORPORATION, US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>	

(54) Forme cristaline ale unui inhibitor de fosfoinozitudă 3-kinaza (PI3K)

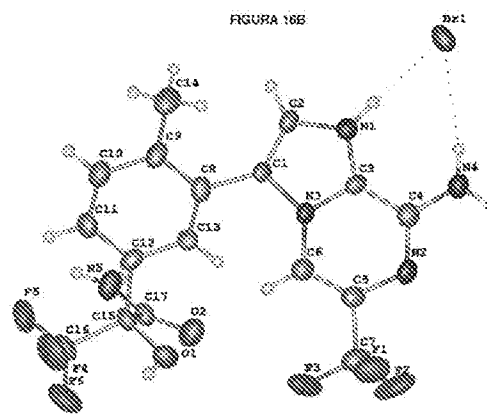
(57) Rezumat:

MD/EP 3847175 T2 2024.08.31

Prezenta invenție se referă la săruri și forme cristaline de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, forme cristaline de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, forme cristaline de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, care sunt inhibitori de PI3K utili în tratamentul cancerului și al altor boli.

Revendicări: 25

Figuri: 16



(54) Crystalline forms of a phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor

(57) Abstract:

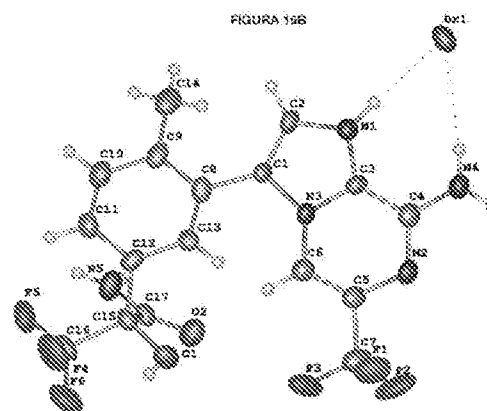
1

The present invention relates to salts and crystalline forms of 2-(3-(8-Amino-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamide, crystalline forms of 8-amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-methyl-5-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, and crystalline forms of 8-amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-(methyl-d3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, which are PI3K inhibitors useful in the treatment of cancer and other diseases.

Claims: 25

Fig.: 16

2

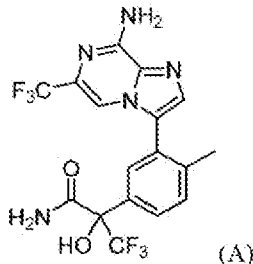


Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL TEHNIC**

5 Prezentă invenție se referă la săruri și forme cristaline de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, care sunt inhibitori ai PI3K, utili în tratamentul cancerului și a altor boli.

BAZELE INVENȚIEI

10 Compusul 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă având Formula A:

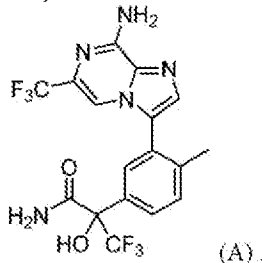


15 este un inhibitor de fosfoinozidă 3-kinază (PI3K), util în tratamentul a diferite boli, incluzând cancerul. Pentru dezvoltarea unui medicament, este de obicei avantajos să se utilizeze o formă de medicament care are proprietățile dorite în raport cu prepararea, purificarea, reproductibilitatea, stabilitatea, biodisponibilitatea, și alte caracteristici ale sale. În consecință, sărurile și formele cristaline ale compusului cu formula A, furnizate aici, se adresează necesității continue de a dezvolta inhibitori de PI3K pentru tratamentul bolilor grave.

WO 2017/223414 se referă la compuși heterociclici care modulează activitatea fosfoinozitidei 3-kinază-gama (PI3K γ).

REZUMATUL INVENȚIEI

20 Prezentă invenție furnizează săruri și forme cristaline ale compusului cu Formula A:



25 Prezentă invenție mai furnizează o compoziție cuprinzând sărurile și formele cristaline ale compusului cu formula A furnizat aici și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

Prezentă invenție mai furnizează un procedeu pentru prepararea sărurilor și formelor cristaline ale invenției.

30 Prezentă invenție mai furnizează o metodă de inhibare a activității kinazei P13K γ , cuprinzând punerea în contact ex vivo a kinazei cu o sare sau formă cristalină a invenției; opțional în care respectiva formă cristalină este un inhibitor selectiv pentru P13K γ în raport cu una sau mai multe dintre P13K α , P13K β , și P13K δ .

Prezentă invenție mai furnizează săruri și forme cristaline ale invenției pentru utilizare în tratarea unei boli sau tulburări la un pacient, în care respectiva boală sau tulburare este asociată cu expresia anormală sau activitatea kinazei P13K γ , în care boala sau tulburarea este:

- 35 (i) o boală sau tulburare autoimună, cancer, boală cardiovasculară, sau boală neurodegenerativă;
- (ii) cancer pulmonar, melanom, cancer pancreatic, cancer la sân, cancer la prostată, cancer hepatic, cancer la colon, cancer endometrial, cancer la vezică, cancer la piele, cancer de uter, cancer renal, cancer gastric, seminom, teratocarcinom, astrocitom, neuroblastom, gliom, sau sarcom; în care opțional sarcomul este tumoare Askin, sarcom botrioid, condrosarcom, sarcom Ewing, hemangioendoteliom malign, schwanom malign, osteosarcom, sarcom alveolar parțial moale, angiosarcom, cistosarcom filodian, dermatofibrosarcom protuberans, tumoare desmoidă, tumoare desmoplastică cu celule rotunde mici,
- 40 sarcom epitelioid, condrosarcom extrascheletal, osteosarcom extrascheletal, fibrosarcom, tumoare stromală gastrointestinală (GIST), hemangiopericitom, hemangiosarcom, sarcom Kaposi, leiomiosarcom,

liposarcom, limfangiosarcom, limfosarcom, tumoare malignă a tecii nervilor periferici (MPNST), neurofibrosarcom, rhabdomyosarcom, sarcom sinovial, sau sarcom pleomorfic nediferențiat;

(iii) leucemie mieloidă acută, leucemie monocitară acută, limfom limfocitar mic, leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), mielom multiplu, leucemie limfoblastică acută cu celule T (T-ALL), limfom cutanat cu celule T, leucemie limfocitară cu granule mari, neoplasm cu celule T (periferice) mature (PTCL), limfom anaplazic cu celule mari (ALCL), sau limfom limfoblastic; în care opțional, neoplasmul cu celule T (periferice) mature (PTCL) este leucemie prolimfocitară cu celule T, leucemie limfocitară granulară cu celule T, leucemie agresivă cu celule NK, micoză fungoidă/sindrom Sezary, limfom anaplazic cu celule mari (de tip celule T), limfom de tip enteropatic cu celule T, leucemie/limfom cu celule T la adult, sau limfom angioimunoblastic cu celule T; în care opțional, limfomul anaplazic cu celule mari (ALCL) este ALCL sistemic sau ALCL cutanat primar;

(iv) limfom Burkitt, leucemie mieloblastică acută, leucemie mieloidă cronică, limfom nonHodgkin, limfom Hodgkin, leucemie cu celule păroase, limfom cu celule de manta, limfom limfocitar mic, limfom folicular, xeroderom pigmentos, keratoacantom, limfom limfoplasmaticar, limfom extranodal al zonei marginale, macroglobulinemie Waldenstrom, leucemie prolimfocitară, leucemie limfoblastică acută, mielofibroză, limfom al țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT), limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, granulomatoză limfomatoasă, limfom splenic al zonei marginale, limfom primar cu efuziune, limfom intravasculat cu celule B mari, leucemie a celulelor plasmatică, plasmocitom extramedular, mielom monoclonal (alias limfom asimptomatic), gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS), sau limfom difuz cu celule B mari; în care opțional:

(a) limfomul non-Hodgkin (NHL) este NHL recidivat, NHL refractar, NHL folicular recurent, NHL indolent (iNHL), sau NHL agresiv (aNHL);

(b) limfomul difuz cu celule B mari este limfom difuz cu celule B mari (ABC) de tip celule B activate, sau limfom difuz cu celule B mari (GBC) al celulelor B din centrul germinal; sau

(c) limfomul Burkitt este limfom Burkitt endemic, limfom Burkitt sporadic, sau limfom asemănător cu Burkitt;

(v) artrită reumatoidă, scleroză multiplă, lupus eritematos sistemic, astm, alergii, rinită alergică, pancreatită, psoriazis, anafilaxie, glomerulonefrită, boală inflamatorie intestinală, tromboză, meningită, encefalită, retinopatie diabetică, hipertrofie benignă a prostatei, miastenia gravis, sindrom Sjögren, osteoartrită, restenoză, sau ateroscleroză; sau

(vi) hipertrofie cardiacă, disfuncție miocitară cardiacă, sindrom coronarian acut, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), bronșită cronică, presiune sanguină ridicată, ischemie, ischemie-reperfuție, vasoconstricție, anemie, infecție bacteriană, infecție virală, respingerea greței, boală renală, fibroză de șoc anafilactic, atrofie a mușchilor scheletici, hipertrofie a mușchilor scheletici, angiogeneză, septicemie, boală grefă-versus-gazdă, transplant alogeneic sau xenogeneic, glomeruloscleroză, fibroză renală progresivă, purpura trombocitopenică idiopatică (ITP), anemie hemolitică autoimună, vasculită, lupus eritematos sistemic, nefrită lupică, pemfigus, sau nefropatie membranoasă; în care opțional

(a) purpura trombocitopenică idiopatică (ITP) este ITP recidivată sau ITP refractară;

(b) vasculita este boală Behcet, sindrom Cogan, arterită cu celule gigant, polimialgie reumatică (PMR), arterită Takayasu, boală Buerger (tromboangită obliterantă), vasculită a sistemului nervos central, boală Kawasaki, poliarterită nodoasă, sindrom Churg-Strauss, vasculită crioglobulinemică amestecată (indusă de virusul esențial sau al hepatitei C (HCV)), purpura Henoch-Schönlein (HSP), vasculită de hipersensibilitate, poliangeită microscopică, granulomatoză Wegener, sau vasculită sistemică (AASV) asociată cu anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA); sau

(c) boala sau tulburarea este boală Alzheimer, traumă a sistemului nervos central, sau accident vascular cerebral.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 prezintă un tipar XRPD pentru 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IA.

Figura 2 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IA.

Figura 3 prezintă rezultatele unui experiment TGA pentru 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IA.

Figura 4 prezintă un tipar XRPD pentru 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IIA.

Figura 5 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IIA.

Figura 6 prezintă rezultatele unui experiment TGA pentru 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IIA.

Figura 7 prezintă un tipar XRPD pentru 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IIIA.

Figura 8 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IIIA.

Figura 9 prezintă rezultatele unui experiment TGA pentru 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IIIA.

Figura 10 prezintă un tipar XRPD pentru 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Forma cristalină IB.

Figura 11 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Forma cristalină IB.

Figura 12 prezintă un tipar XRPD pentru 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Forma cristalină IIB.

Figura 13 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Forma cristalină IIB.

Figura 14 prezintă un tipar XRPD pentru 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Forma cristalină IC.

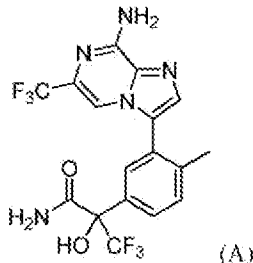
Figura 15 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Forma cristalină IC.

Figura 16A prezintă unitatea cristalină asimetrică a sării acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, forma de solvat de metanol, cu elipsoide termice trasate la nivelul de probabilitate de 30%.

Figura 16B prezintă o unitate cristalină a sării acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, cu elipsoide termice trasate la nivelul de probabilitate de 30%.

40 **DESCRIERE DETALIATĂ**

Prezenta invenție se referă la, *inter alia*, săruri și forme cristaline ale inhibitorului PI3K de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă având Formula A:



45 care sunt utile, de exemplu, în prepararea de forme de dozare solide ale compusului de mai sus, pentru tratamentul a diferite boli, incluzând cancerul.

De obicei, diferitele forme cristaline ale aceleiași substanțe au cea mai mare parte a proprietăților diferite cu privire la, de exemplu, higroscopicitate, solubilitate, stabilitate, și altele asemenea. Formele cu puncte de topire ridicate, au adesea o bună stabilitate termodinamică, ceea ce este avantajos în prelungirea perioadei de valabilitate a formulărilor medicamentoase care conțin forma solidă. Formele cu puncte de topire mai scăzute, sunt adesea mai puțin stabile termodinamic, dar sunt avantajoase prin aceea că ele au o

solubilitate crescută în apă, care se traduce printr-o biodisponibilitate crescută a medicamentului. Formele care sunt slab higroscopice, sunt dorite datorită stabilității lor termice și la umiditate și sunt rezistente la degradare în timpul depozitării îndelungate. Formele anhidre sunt adesea dorite, deoarece ele pot fi realizate consistent fără preocuparea pentru variația în greutate sau compoziție din cauza conținutului variabil de solvent sau apă. Pe de altă parte, formele hidratate sau solvate, pot fi avantajoase prin aceea că ele sunt mai puțin probabil să fie higroscopice și pot prezenta stabilitate îmbunătățită la umiditate sub condiții de depozitare.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „forma cristalină” se înțelege că se referă la o anumită configurație structurală a unei substanțe cristaline. Diferite forme cristaline ale aceleiași substanțe, au de obicei diferite structuri cristaline (de exemplu, celule unitare) care sunt atribuite diferitelor proprietăți fizice care sunt caracteristice fiecăreia dintre formele cristaline. În unele cazuri, diferite configurații structurale au conținuturi diferite de apă sau solvent. Diferitele structuri cristaline pot fi identificate prin metode de caracterizare a stării solide, cum ar fi difracția cu raze X pe pulbere (XRPD). Alte metode de caracterizare, cum ar fi calorimetria cu scanare diferențială (DSC), analiza termogravimetrică (TGA), sorbția dinamică a vaporilor (DVS), RMN în stare solidă, și altele asemenea, ajută în plus la identificarea formei cristaline precum și la determinarea stabilității și a conținutului de solvent/apă.

Formele cristaline ale unei substanțe includ atât formele solvate (de exemplu, hidratate) cât și formele nesolvate (de exemplu, anhidre). O formă hidratată este o formă cristalină care include apă în structura cristalină. Formele hidratate pot fi hidrați stoichiometrici, unde apa este prezent în structură într-un anumit raport apă/moleculă, cum ar fi pentru hemihidrați, monohidrați, dihidrați, etc. Formele hidratate pot fi de asemenea nestoichiometrice, unde conținutul de apă este variabil și dependent de condițiile externe, cum ar fi umiditatea.

Formele cristaline sunt cel mai frecvent caracterizate prin XRPD. Un tipar XRPD de reflexii (maxime), este considerat de obicei o amprentă a unei anumite forme cristaline. Este bine cunoscut că intensitățile relative ale maximelor XRPD pot varia pe larg depinzând de, *inter alia*, tehnica preparării mostrei, distribuția dimensiunii cristalului, filtre, procedura de montare a mostrei, și instrumentele particulare utilizate. În unele cazuri, pot fi observate noi maxime, sau maximele existente pot să dispară, depinzând de tipul instrumentului sau de setări (de exemplu, dacă este utilizat sau nu un filtru Ni). Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „maxim” se referă la o reflexie având o înălțime/intensitate relativă de cel puțin aproximativ 4% din înălțimea/intensitatea vârfului maxim. Mai mult, variația instrumentului și alți factori, pot afecta valorile 2-teta. Astfel, atribuirile maximelor, cum ar fi cele raportate aici, pot varia cu plus sau minus aproximativ 0,2° (2teta), și termenul „substanțial” așa cum s-a utilizat în contextul de XRPD de aici, se înțelege că cuprinde variațiile mai sus menționate.

În același mod, citirile de temperatură în legătură cu DSC, TGA, sau cu alte experimente termice, pot varia cu aproximativ $\pm 4^\circ\text{C}$ depinzând de instrument, setările particulare, prepararea mostrei, etc. De exemplu, cu DSC se cunoaște că temperaturile observate vor depinde de viteza de modificare a temperaturii, precum și de tehnica de preparare a mostrei și de instrumentul particular utilizat. Astfel, valorile raportate aici în legătură cu termogramele DSC pot varia, cum s-a indicat mai sus, cu $\pm 4^\circ\text{C}$. Corespunzător, o formă cristalină raportată aici având o termogramă DSC „substanțial” așa cum se arată în oricare dintre figuri, se înțelege că conține o astfel de variație.

Forme cristaline ale compusului cu Formula A

Compusul cu Formula A poate fi izolat în numeroase forme cristaline, incluzând, de exemplu, forme cristaline care sunt anhidre, și/sau nesolvate sau solvate. În unele realizări, formele cristaline ale compusului cu Formula A sunt solvate. În unele realizări, formele cristaline ale compusului cu Formula A sunt anhidre. În unele realizări, formele cristaline ale compusului cu Formula A sunt nesolvate. În unele realizări, formele cristaline ale compusului cu Formula A sunt anhidre și nesolvate. Prin „anhidră”, se înțelege că forma cristalină a compusului cu Formula A nu conține în esență apă legată în structura cristalului, *adică*, compusul nu formează un hidrat cristalin.

În unele realizări, prezenta cerere de brevet furnizează un procedeu de preparare a unei forme cristaline a compusului 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă. În unele realizări, procedeul cuprinde dizolvarea 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidei într-un solvent pentru a forma un amestec și cristalizarea compusului din amestec.

În unele realizări, solventul cuprinde acetat de izopropil. În unele realizări, solventul cuprinde în plus heptan.

În unele realizări, solventul cuprinde metanol.

În unele realizări, procedeul cuprinde în plus încălzirea amestecului până la o temperatură de la aproximativ 70°C până la aproximativ 90°C .

În unele realizări, procedeul cuprinde în plus încălzirea amestecului până la o temperatură de la aproximativ 50°C până la aproximativ 70°C.

În unele realizări, procedeul cuprinde în plus răcirea amestecului la temperatura camerei.

Prezenta cerere de brevet mai furnizează o formă cristalină a compusului 2-(3-(8-amino-6(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, care este preparată în conformitate cu un procedeu furnizat aici. În unele realizări, forma cristalină este Forma IA cum s-a descris aici. În unele realizări, forma cristalină este Forma IIA cum s-a descris aici. În unele realizări, forma cristalină este Forma IIIA cum s-a descris aici.

În unele realizări, prezenta cerere de brevet furnizează un procedeu de prepararea a sării acidului bromhidric al compusului 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă. În unele realizări, procedeul cuprinde dizolvarea compusului cu Formula A într-un solvent pentru a forma un amestec și adăugarea acidului bromhidric la amestec.

În unele realizări ale procedurii de preparare a sării acidului bromhidric, solventul cuprinde metanol.

În unele realizări ale procedurii de preparare a sării acidului bromhidric, acidul bromhidric se adaugă la amestec ca o soluție apoasă de acid bromhidric.

În unele realizări ale procedurii de preparare a sării acidului bromhidric, la amestec se adaugă o cantitate în exces de acid bromhidric, pe baza a 1 echivalent de 2-(3-(8-amino-6(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.

În unele realizări ale procedurii de preparare a sării acidului bromhidric, la amestec se adaugă aproximativ 1,1 până la aproximativ 1,5 echivalenți de acid bromhidric, pe baza a 1 echivalent de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.

În unele realizări ale procedurii de preparare a sării acidului bromhidric, procedeul cuprinde în plus izolarea substanțială a sării acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.

În unele realizări ale procedurii de preparare a sării acidului bromhidric, sarea acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă este izolată ca o formă cristalină.

În unele realizări ale procedurii de preparare a sării acidului bromhidric, sarea acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă este izolată ca formă cristalină de solvat de metanol.

În unele realizări, prezenta cerere de brevet mai furnizează o sare a acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, care este preparată în conformitate cu un procedeu furnizat aici. În unele realizări, sarea acidului bromhidric este cristalină. În unele realizări, sarea acidului bromhidric este o formă cristalină solvatată. În unele realizări, sarea acidului bromhidric este o formă cristalină de solvat de metanol.

În unele realizări, formele cristaline ale invenției sunt substanțial izolate. Prin „substanțial izolată” se înțelege că o anumită formă cristalină a compusului cu Formula A este cel puțin parțial izolată de impurități. De exemplu, în unele realizări, o formă cristalină a invenției cuprinde mai puțin de aproximativ 50%, mai puțin de aproximativ 40%, mai puțin de aproximativ 30%, mai puțin de aproximativ 20%, mai puțin de aproximativ 15%, mai puțin de aproximativ 10%, mai puțin de aproximativ 5%, mai puțin de aproximativ 2,5%, mai puțin de aproximativ 1%, sau mai puțin de aproximativ 0,5% din impurități. Impuritățile includ în general orice care nu este formă cristalină substanțial izolată incluzând, de exemplu, alte forme cristaline și alte substanțe.

În unele realizări, o formă cristalină a compusului cu Formula A este substanțial fără alte forme cristaline. Exprimarea „substanțial fără alte forme cristaline” înseamnă că o anumită formă cristalină a compusului cu Formula A conține mai mult decât aproximativ 80%, mai mult decât aproximativ 90%, mai mult decât aproximativ 95%, mai mult decât aproximativ 98%, mai mult decât aproximativ 99% sau mai mult decât aproximativ 99,5% din masa formei cristaline particulare.

Forma cristalină IA a compusului cu Formula A

În unele realizări, forma cristalină a compusului cu Formula A este Forma IA. În unele realizări, forma cristalină IA a compusului cu Formula A este anhidră și nesolvată. Prepararea compusului compusului cu Forma IA a compusului cu Formula A este descrisă în Exemplul 1. Forma cristalină IA a compusului cu Formula A poate fi preparată în general cum s-a descris în Exemplul 2.

Formă cristalină IA a compusului cu Formula A poate fi identificată prin semnături unice cu privire la, de exemplu, difracția cu raze X pe pulbere (XRPD), calorimetria cu scanare diferențială (DSC), și analiza termogravimetrică (TGA). În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A

este caracterizată printr-un tipar XRPD așa cum se arată în Figura 1. Vârfurile din tiparul XRPD sunt listate în Tabelul 1.

În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$; și $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; și $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$; și $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; și $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

În unele realizări, Forma IA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-o termogramă DSC care conține un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 193°C . În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A are o termogramă DSC așa cum se arată în Figura 2.

În unele realizări, Forma cristalină IA a compusului cu Formula A are o urmă TGA așa cum se arată în Figura 3.

Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A

În unele realizări, forma cristalină a compusului cu Formula A este Forma IIA. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A este anhidră și nesolvată. Această formă cristalină poate fi preparată în general așa cum s-a descris în Exemplul 3.

Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A poate fi identificată prin semnături unice cu privire la, de exemplu, difracția cu raze X pe pulbere (XRPD), calorimetria cu scanare diferențială (DSC), și analiza termogravimetrică (TGA). În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD așa cum se arată în Figura 4. Vârfurile din tiparul XRPD sunt listate în Tabelul 2.

În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ și $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ și $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; și $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$;

21,9° ± 0,2°; 23,7° ± 0,2°; 23,8° ± 0,2°; 25,1° ± 0,2°; 25,3° ± 0,2°; 25,8° ± 0,2°; și 27,3° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 12,6° ± 0,2°; 18,0° ± 0,2°; 19,0° ± 0,2°; și 21,9° ± 0,2°.

5 În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 9,1° ± 0,2°; 11,1° ± 0,2°; 12,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 18,0° ± 0,2°; 19,0° ± 0,2°; 20,5° ± 0,2°; și 21,9° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 9,1° ± 0,2°; 11,1° ± 0,2°; 12,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 16,1° ± 0,2°; 16,9° ± 0,2°; 18,0° ± 0,2°; 18,4° ± 0,2°; 19,0° ± 0,2°; 19,7° ± 0,2°; 20,1° ± 0,2°; 20,5° ± 0,2°; 21,9° ± 0,2°; 23,7° ± 0,2°; 23,8° ± 0,2°; 25,1° ± 0,2°; 25,3° ± 0,2°; 25,8° ± 0,2°; și 27,3° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele maxime, în termeni de 2θ: 12,6° ± 0,2°; 18,0° ± 0,2°; 19,0° ± 0,2°; 20,5° ± 0,2°; și 21,9° ± 0,2°.

15 În unele realizări, Forma IIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-o termogramă DSC care conține un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 180°C. În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A are o termogramă DSC așa cum se arată în Figura 5.

În unele realizări, Forma cristalină IIA a compusului cu Formula A are o urmă TGA așa cum se arată în Figura 6.

20 **Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A**

În unele realizări, forma cristalină a compusului cu Formula A este Forma IIIA. În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A este anhidră și nesolvată. Această formă cristalină poate fi preparată în general cum s-a descris în Exemplul 4.

25 Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A poate fi identificată prin semnături unice cu privire la, de exemplu, difracția cu raze X pe pulbere (XRPD), calorimetria cu scanare diferențială (DSC), și analiza termogravimetrică (TGA). În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD așa cum se arată în Figura 7. Vârfurile din tiparul XRPD sunt listate în Tabelul 3.

30 În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ, la 8,1° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ, la 10,6° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ, la 13,5° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ, la 14,2° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ, la 20,3° ± 0,2°.

35 În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 8,1° ± 0,2°; 10,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; și 14,2° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 10,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 14,2° ± 0,2°; 16,4° ± 0,2°; 17,1° ± 0,2°; 17,9° ± 0,2°; 20,3° ± 0,2°; 20,8° ± 0,2°; 24,1° ± 0,2°; 24,6° ± 0,2°; 24,8° ± 0,2°; și 27,5° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 10,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 14,2° ± 0,2°; și 20,3° ± 0,2°.

45 În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 8,1° ± 0,2°; 10,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 14,2° ± 0,2°; 16,4° ± 0,2°; 17,1° ± 0,2°; 17,9° ± 0,2°; 20,3° ± 0,2°; și 24,1° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 10,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 14,2° ± 0,2°; 16,4° ± 0,2°; 17,1° ± 0,2°; 17,9° ± 0,2°; 20,3° ± 0,2°; 20,8° ± 0,2°; 24,1° ± 0,2°; 24,6° ± 0,2°; 24,8° ± 0,2°; și 27,5° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 10,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 14,2° ± 0,2°; 16,4° ± 0,2°; 17,1° ± 0,2°; 17,9° ± 0,2°; 20,3° ± 0,2°; și 24,1° ± 0,2°.

55 În unele realizări, Forma IIIA a compusului cu Formula A este caracterizată printr-o termogramă DSC care conține un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 143°C. În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A are o termogramă DSC așa cum se arată în Figura 8.

În unele realizări, Forma cristalină IIIA a compusului cu Formula A are o urmă TGA așa cum se arată în Figura 9.

Sare a acidului bromhidric cu Formula A

În unele realizări, prezenta cerere de brevet furnizează o sare a acidului bromhidric a compusului cu Formula A. În unele realizări, sarea acidului bromhidric a compusului cu Formula A este un raport stoichiometric 1:1 dintre 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă și acidul bromhidric. Forma de sare a acidului bromhidric poate fi preparată în general cum s-a descris în Exemplul 11.

În unele realizări, sarea acidului bromhidric a compusului cu Formula A este cristalină. În unele realizări, sarea acidului bromhidric a compusului cu Formula A este o formă cristalină solvatată. În unele realizări, sarea acidului bromhidric a compusului cu Formula A este o formă cristalină de solvat de metanol.

Forme cristaline ale compusului cu Formula B (nu fac parte din revendicări)

Compusul cu Formula B poate fi izolat în numeroase forme cristaline, incluzând, de exemplu, formele cristaline care sunt anhidre și/sau nesolvate. În unele realizări, formele cristaline ale compusului cu Formula B sunt anhidre. În unele realizări, formele cristaline ale compusului cu Formula B sunt nesolvate. Prin „anhidră” se înțelege că forma cristalină a compusului cu Formula B nu conține în esență apă legată la structura rețelei cristaline, *adică*, compusul nu formează un hidrat cristalin.

În unele realizări, formele cristaline furnizate aici, pot fi preparate, de exemplu, printr-un procedeu care cuprinde dizolvarea 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidei într-un solvent pentru a forma un amestec și cristalizarea compusului din amestec.

În unele realizări, procedeul cuprinde în plus încălzirea amestecului la o temperatură de la aproximativ 70°C până la aproximativ 90°C. În unele realizări, procedeul cuprinde în plus răcirea amestecului la temperatura camerei.

În unele realizări, solventul cuprinde acetat de izopropil. În unele realizări, solventul cuprinde în plus heptan.

În unele realizări, prezenta cerere de brevet furnizează o formă cristalină a compusului 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, care este preparată în conformitate cu un procedeu furnizat aici. În unele realizări, forma cristalină este Forma IB cum s-a descris aici. În unele realizări, forma cristalină este Forma IIB cum s-a descris aici.

În unele realizări, formele cristaline ale invenției sunt substanțial izolate. Prin „substanțial izolată” se înțelege că o anumită formă cristalină a compusului cu Formula B este cel puțin izolată parțial de impurități. De exemplu, în unele realizări, o formă cristalină a invenției cuprinde mai puțin de aproximativ 50%, mai puțin de aproximativ 40%, mai puțin de aproximativ 30%, mai puțin de aproximativ 20%, mai puțin de aproximativ 15%, mai puțin de aproximativ 10%, mai puțin de aproximativ 5%, mai puțin de aproximativ 2,5%, mai puțin de aproximativ 1%, sau mai puțin de aproximativ 0,5% din impurități. Impuritățile includ în general orice care nu este formă cristalină substanțial izolată incluzând, de exemplu, alte forme cristaline și alte substanțe.

În unele realizări, o formă cristalină compusului cu Formula B este substanțial fără alte forme cristaline. Expimarea „substanțial fără alte forme cristaline” înseamnă că o anumită formă cristalină a compusului cu Formula B conține mai mult decât aproximativ 80%, mai mult decât aproximativ 90%, mai mult decât aproximativ 95%, mai mult decât aproximativ 98%, mai mult decât aproximativ 99% sau mai mult decât aproximativ 99,5% din masa formei cristaline particulare.

Forma cristalină IB a compusului cu Formula B (nu face parte din revendicări)

În unele realizări, forma cristalină a compusului cu Formula B este Forma IB. În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu Formula B este anhidră și nesolvată. Prepararea compusului cu Formula B este descrisă în Exemplele 5 și 6. Forma cristalină IB poate fi preparată în general cum s-a descris în Exemplul 7.

Forma cristalină IB a compusului cu Formula B poate fi identificată prin semnături unice cu privire la, de exemplu, difracția cu raze X pe pulbere (XRPD) și calorimetria cu scanare diferențială (DSC). În unele realizări, forma cristalină IB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în Figura 10. Vârfurile din tiparul XRPD sunt listate în Tabelul 4.

În unele realizări, forma cristalină IB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2 θ , la 6,2° ± 0,2°. În unele realizări, forma cristalină IB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2 θ , la 15,6° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2 θ , la 20,7° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni

de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; și $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; și $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și $27,1^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; și $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; și $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și $27,1^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; și $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu formula B are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3

sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; și $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

În unele realizări, Forma IB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-o termogramă DSC care conține un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 174°C . În unele realizări, Forma cristalină IB a compusului cu Formula B are o termogramă DSC substanțial așa cum se arată în Figura 11.

Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B (nu face parte din revendicări)

În unele realizări, forma cristalină a compusului cu Formula B este Forma IIB. În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B este anhidră și nesolvată. Această formă cristalină poate fi preparată în general cum s-a descris în Exemplul 8.

Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B poate fi identificată prin semnăturile unice cu privire la, de exemplu, difracția cu raze X pe pulbere (XRPD) și calorimetria cu scanare diferențială (DSC). În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în Figura 12. Vârfurile din tiparul XRPD sunt listate în Tabelul 5.

În unele realizări, Formă cristalină IIB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $4,2^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; și $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, forma cristalină IIB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; și $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu formula B are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în

termeni de 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; și $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

În unele realizări, Forma IIB a compusului cu Formula B este caracterizată printr-o termogramă DSC care conține un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 165°C . În unele realizări, Forma cristalină IIB a compusului cu Formula B are o termogramă DSC așa cum se arată în Figura 13.

Forme cristaline ale compusului cu formula C (nu fac parte din revendicări)

Compusul cu Formula C poate fi izolat în numeroase forme cristaline, incluzând, de exemplu, formele cristaline care sunt anhidre și/sau nesolvate. În unele realizări, formele cristaline ale compusului cu Formula C sunt anhidre. În unele realizări, formele cristaline ale compusului cu Formula C sunt nesolvate. În unele realizări, formele cristaline ale compusului cu Formula C sunt anhidre și nesolvate. Prin „anhidră” se înțelege că forma cristalină a compusului cu Formula C nu conține în esență apă legată în structura rețelei cristaline, *adică*, compusul nu formează un hidrat cristalin.

În unele realizări, prezenta cerere de brevet furnizează un procedeu de preparare a unei forme cristaline a compusului 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil- d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă. În unele realizări, procedeu cuprinde dizolvarea 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil- d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidei într-un solvent pentru a forma un amestec, și cristalizarea compusului din amestec.

În unele realizări, procedeu cuprinde în plus încălzirea amestecului la o temperatură de la aproximativ 70°C până la aproximativ 90°C . În unele realizări, procedeu cuprinde în plus răcirea amestecului la temperatura camerei.

În unele realizări, solventul cuprinde acetat de izopropil. În unele realizări, solventul cuprinde în plus heptan.

Prezenta cerere de brevet mai furnizează o formă cristalină a compusului 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil- d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, care este preparată conform unui procedeu furnizat aici. În unele realizări, forma cristalină este Forma IC cum s-a descris aici.

În unele realizări, aceste forme cristaline ale invenției sunt substanțial izolate. Prin „substanțial izolată” se înțelege că o anumită formă cristalină a compusului cu Formula C este cel puțin parțial izolată de impurități. De exemplu, în unele realizări o formă cristalină a invenției cuprinde mai puțin de aproximativ 50%, mai puțin de aproximativ 40%, mai puțin de aproximativ 30%, mai puțin de aproximativ 20%, mai puțin de aproximativ 15%, mai puțin de aproximativ 10%, mai puțin de aproximativ 5%, mai puțin de aproximativ 2,5%, mai puțin de aproximativ 1%, sau mai puțin de aproximativ 0,5% din impurități. Impuritățile includ în general orice care nu este formă cristalină substanțial izolată, incluzând de exemplu, alte forme cristaline și alte substanțe.

În unele realizări, o formă cristalină a compusului cu Formula C este substanțial fără alte forme cristaline. Expresia „substanțial fără alte forme cristaline” înseamnă că o anumită formă cristalină a compusului cu Formula C cuprinde mai mult decât aproximativ 80%, mai mult decât aproximativ 90%, mai mult decât aproximativ 95%, mai mult decât aproximativ 98%, mai mult decât aproximativ 99% sau mai mult decât aproximativ 99,5% din masa formei cristaline particulare.

Forma cristalină IC a compusului cu Formula C (nu face parte din revendicări)

În unele realizări, forma cristalină a compusului cu Formula C este Forma cristalină IC. În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C este anhidră și nesolvată. Prepararea compusului cu Formula C a compusului cu Formula C este descrisă în Exemplul 9.

Formă cristalină IC a compusului cu Formula C poate fi preparată în general cum s-a descris în Exemplul 10.

Formă cristalină IC a compusului cu Formula C poate fi identificată prin semnături unice cu privire la, de exemplu, difracția cu raze X pe pulbere (XRPD) și calorimetria cu scanare diferențială (DSC). În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C este caracterizată printr-un tipar XRPD așa cum se arată în Figura 14. Vârfurile din tiparul XRPD sunt listate în Tabelul 6.

În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C este caracterizată printr-un tipar XRPD care conține un vârf, în termeni de 2θ , la $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$. În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm$

0,2°; 16,0° ± 0,2°; 16,7° ± 0,2°; și 21,2° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C are un tipar XRPD care conține următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 6,2° ± 0,2°; 10,4° ± 0,2°; 11,3° ± 0,2°; 11,9° ± 0,2°; și 12,5° ± 0,2°.

5 În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 6,2° ± 0,2°; 15,6° ± 0,2°; 16,0° ± 0,2°; 16,7° ± 0,2°; 18,8° ± 0,2°; 19,9° ± 0,2°; 20,7° ± 0,2°; 21,2° ± 0,2°; 22,3° ± 0,2°; 23,2° ± 0,2°; și 27,0° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 6,2° ± 0,2°; 10,4° ± 0,2°; 11,3° ± 0,2°; 10 11,9° ± 0,2°; 12,5° ± 0,2°; 13,8° ± 0,2°; 14,4° ± 0,2°; 15,6° ± 0,2°; 16,0° ± 0,2°; 16,7° ± 0,2°; 20,7° ± 0,2°; și 21,2° ± 0,2°. În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu formula C are un tipar XRPD care conține 2 sau mai multe, 3 sau mai multe, sau 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ: 6,2° ± 0,2°; 15,6° ± 0,2°; 16,0° ± 0,2°; 16,7° ± 0,2°; 20,7° ± 0,2°; și 21,2° ± 0,2°.

15 În unele realizări, Forma IC a compusului cu Formula C este caracterizată printr-o termogramă DSC care conține un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 179°C. În unele realizări, Forma cristalină IC a compusului cu Formula C are o termogramă DSC așa cum se arată în Figura 15. **Metode de utilizare**

20 Domeniul invenției este definit prin revendicări. Orice referiri în descriere la metode de tratament se referă la compuși, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă de tratament a corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnostic).

25 Compușii (de exemplu, sărurile și formele cristaline) invenției descriși aici inhibă activitatea kinazei PI3K γ . Corespunzător, sărurile și formele cristaline ale invenției descrise aici pot fi utilizate în metode de inhibare a kinazei PI3K γ prin punerea în contact cu kinaza. În unele realizări, sărurile și formele cristaline ale invenției pot fi utilizate în metode de inhibare a activității PI3K γ la un individ/pacient care are nevoie de inhibare prin administrarea unei cantități eficiente dintr-o sare sau formă cristalină descrise aici. În unele realizări, modularea este inhibare. În unele realizări, punerea în contact este *in vivo*. În unele realizări, punerea în contact este *ex vivo*. În mod avantajos, formele cristaline cum s-au descris aici, demonstrează o eficacitate mai bună și profiluri de siguranță și toxicitate favorabile în studiile pe animale.

30 În unele realizări, PI3K γ include o mutație. O mutație poate fi o înlocuire a unui aminoacid cu un altul, sau o deleție a unuia sau mai multor aminoacizi. În astfel de realizări, mutația poate fi prezentă în domeniul kinazic al PI3K γ .

În unele realizări, sarea sau forma cristalină inhibă suplimentar PI3K δ .

35 Sărurile și formele cristaline descrise aici pot fi selective. Prin „selectivă” se înțelege că sarea sau forma cristalină se leagă la, sau inhibă PI3K γ , cu afinitate sau respectiv potență mai mare, în comparație cu cel puțin o altă kinază. În unele realizări, sărurile și formele cristaline ale divulgării sunt inhibitori selectivi ai PI3K γ în raport cu PI3K δ , PI3K α , și PI3K β . În unele realizări, sărurile și formele cristaline ale divulgării sunt inhibitori selectivi ai PI3K γ în raport cu PI3K α și PI3K β . În unele realizări, selectivitatea poate fi de cel puțin aproximativ 2 ori, 3 ori, 5 ori, 10 ori, sau 20 de ori peste PI3K δ după cum s-a măsurat prin teste descrise aici. În unele realizări, selectivitatea poate fi testată la 2 μ M concentrație ATP a fiecărei enzime. În unele realizări, selectivitatea sărurilor și a formelor cristaline ale divulgării pot fi determinate prin teste celulare asociate cu activitatea particulară a kinazei PI3K.

45 Un alt aspect din prezenta divulgare se referă la sărurile și formele cristaline ale invenției pentru utilizare în metode pentru tratarea unei boli sau tulburări asociate cu kinaza PI3K γ la un individ (de exemplu, pacient) prin administrarea individului care are nevoie de un astfel de tratament a unei cantități eficiente terapeutic sau doze dintr-una sau mai multe săruri sau forme cristaline din prezenta divulgare sau dintr-o compoziție farmaceutică a acestora. O boală sau tulburare asociată cu PI3K γ poate include orice boală, tulburare sau afecțiune care este direct sau indirect legată de expresia sau activitatea PI3K γ , incluzând supraexprimarea și/sau nivelurile anormale de activitate.

50 În unele realizări, boala sau tulburarea este o boală sau tulburare autoimună, cancer, boală cardiovasculară, sau boală neurodegenerativă.

55 În unele realizări, boala sau tulburarea este cancer pulmonar (de exemplu, cancer pulmonar nonmicrocelular), melanom, cancer pancreatic, cancer la sân, cancer la prostată, cancer hepatic, cancer la colon, cancer endometrial, cancer la vezică, cancer la piele, cancer de uter, cancer renal, cancer gastric, sau sarcom. În unele realizări, sarcomul este tumoare Askin, sarcom botrioid, condrosarcom, sarcom Ewing, hemangioendoteliom malign, schwanom malign, osteosarcom, sarcom alveolar parțial moale, angiosarcom, cistosarcom filodian, dermatofibrosarcom protuberans, tumoare desmoidă, tumoare desmoplasică cu celule rotunde mici, sarcom epitelioid, condrosarcom extrascheletal, osteosarcom extrascheletal, fibrosarcom, tumoare stromală gastrointestinală (GIST), hemangiopericitom,

hemangiosarcom, sarcom Kaposi, leiomiomasarcom, liposarcom, limfangiosarcom, limfosarcom, tumoare malignă a tecii nervului periferic (MPNST), neurofibrosarcom, rabdomiosarcom, sarcom sinovial, sau sarcom pleomorfic nediferențiat.

5 În unele realizări, boala sau tulburarea este mezoteliom sau adenocarcinom. În unele realizări, boala sau tulburarea este mezoteliom. În unele realizări, boala sau tulburarea este adenocarcinom.

10 În unele realizări, boala sau tulburarea este leucemie mieloidă acută (de exemplu, leucemie monocitară acută), limfom limfocitar mic, leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), mielom multiplu, leucemie limfoblastică acută cu celule T (T-ALL), limfom cutanat cu celule T, leucemie limfocitară cu granule mari, neoplasm matur (periferic) cu celule T (PTCL), limfom anaplazic cu celule mari (ALCL), sau limfom limfoblastic. În unele realizări, neoplasmul matur (periferic) cu celule T (PTCL) este leucemie prolimfocitară cu celule T, leucemie limfocitară granulară cu celule T, leucemie agresivă cu celule NK, micoză fungoidă/sindrom Sezary, limfom anaplazic cu celule mari (de tip cu celule T), limfom de tip enteropatic cu celule T, leucemie/limfom cu celule T la adult, sau limfom angioimunoblastic cu celule T. În unele realizări, limfomul anaplazic cu celule mari (ALCL) este

15 ALCL sistemic sau ALCL cutanat primar.

20 În unele realizări, boala sau tulburarea este limfom Burkitt, leucemie mieloblastică acută, leucemie mieloidă cronică, limfom non-Hodgkin, limfom Hodgkin, leucemie cu celule păroase, limfom cu celule de manta, limfom limfocitar mic, limfom folicular, xeroderom pigmentos, keratoacantom, limfom limfoplasmacitar, limfom extranodal al zonei marginale, macroglobulinemie Waldenstrom, leucemie prolimfocitară, leucemie limfoblastică acută, mielofibroză, limfom al țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT), limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, granulomatoză limfomatoidă, limfom splenic al zonei marginale, limfom primar cu efuziune, limfom intravascular cu celule B mari, leucemie a celulelor plasmatică, plasmacitom extramedular, mielom mocnit (alias mielom asimptomatic), gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS), sau limfom difuz cu celule B mari.

25 MDSC (celule supresoare derivate din mieloid) sunt un grup eterogen de celule imune de descendență mieloidă (o familie de celule care provin din celulele stem ale măduvei osoase). MDSC-urile se extind puternic în situații patologice cum ar fi infecțiile cronice și cancerul, ca rezultat al unei hematopoieze alterate. MDSC-urile se deosebesc față de alte tipuri de celule mioide prin aceea că ele posedă activități imunosupresive puternice mai degrabă decât proprietăți imunostimulatoare. Similar cu

30 alte celule mioide, MDSC-urile interacționează cu alte tipuri de celule imune incluzând celule T, celule dendritice, macrofage și celule ucigașe natural pentru reglarea funcțiilor lor. În unele realizări, compușii, etc. descriși aici pot fi utilizați în metode legate de țesutul canceros (de exemplu, tumori) cu infiltrare ridicată de MDSC-uri, incluzând tumori solide cu nivel bazal ridicat de macrofage și/sau infiltrare de MDSC-uri.

35 În unele realizări, boala sau tulburarea este limfom Burkitt, leucemie mieloblastică acută, leucemie mieloidă cronică, limfom non-Hodgkin, limfom Hodgkin, leucemie cu celule păroase, limfom cu celule de manta, limfom limfocitar mic, limfom folicular, limfom limfoplasmacitar, limfom extranodal al zonei marginale, macroglobulinemie Waldenstrom, leucemie prolimfocitară, leucemie limfoblastică acută, mielofibroză, limfom al țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT), limfom mediastinal (timic)

40 cu celule B mari, granulomatoză limfomatoidă, limfom splenic al zonei marginale, limfom primar cu efuziune, limfom intravascular cu celule B mari, leucemie a celulelor plasmatică, plasmacitom extramedular, mielom mocnit (alias mielom asimptomatic), gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS), sau limfom difuz cu celule B mari.

45 În unele realizări, limfomul non-Hodgkin (NHL) este NHL recidivat, NHL refractar, NHL folicular recurent, NHL indolent (iNHL), sau NHL agresiv (aNHL).

În unele realizări, limfomul difuz cu celule B mari este limfom difuz cu celule B mari de tip celule B activate (ABC), sau limfom difuz cu celule B mari cu celule B ale centrului germinal (GCB).

În unele realizări, limfomul Burkitt este limfom Burkitt endemic, limfom Burkitt sporadic, sau limfom asemănător cu Burkitt.

50 În unele realizări, boala sau tulburarea este artrită reumatoidă, scleroză multiplă, lupus eritematos sistemic, astm, alergii (de ex., rinită alergică), pancreatită, psoriazis, anafilaxie, glomerulonefrită, boală inflamatorie intestinală (de exemplu, boală Crohn și colită ulcerativă), tromboză, meningită, encefalită, retinopatie diabetică, hipertrofie benignă a prostatei, miastenia gravis, sindrom Sjögren, osteoartrită, restenoză, sau ateroscleroză.

55 În unele realizări, boala sau tulburarea este hipertrofie cardiacă, disfuncție miocitară cardiacă, sindrom coronarian acut, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), bronșită cronică, presiune sanguină ridicată, ischemie, ischemie-reperfuzie, vasoconstricție, anemie (de exemplu, anemie hemolitică, anemie aplazică, sau anemie pură a celulelor roșii), infecție bacteriană, infecție virală, respingerea grefei, boală renală, fibroză cu șoc anafilactic, atrofi a mușchilor scheletici, hipertrofie a mușchilor scheletici,

angiogeneză, septicemie, boală grefă-versus-gazdă, transplant alogenic sau xenogenic, glomeruloscleroză, fibroză renală progresivă, purpură trombocitopenică idiopatică (ITP), fibroză pulmonară idiopatică, anemie hemolitică autoimună, vasculită, nefrită lupică, pemfigus, sau nefropatie membranoasă.

5 În unele realizări, boala sau tulburarea este hipertrofie cardiacă, disfuncție miocitară cardiacă, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), presiune sanguină ridicată, ischemie, ischemie-reperfuzie, vasoconstricție, anemie (de exemplu, anemie hemolitică, anemia aplazică, sau anemie pură a celulelor roșii), infecție bacteriană, infecție virală, respingerea grefei, boală renală, fibroză de șoc anafilactic, atrofie a mușchilor scheletici, hipertrofie a mușchilor scheletici, angiogeneză, septicemie, respingerea grefei, glomeruloscleroză, fibroză renală progresivă, purpură trombocitopenică idiopatică (ITP), anemie hemolitică autoimună, vasculită, lupus eritematos sistemic, nefrită lupică, pemfigus, sau nefropatie membranoasă.

În unele realizări, boala sau tulburarea este boală Alzheimer, traumă a sistemului nervos central, sau accident vascular cerebral.

15 În unele realizări, purpura trombocitopenică idiopatică (ITP) este ITP recidivată sau ITP refractară.

În unele realizări, vasculita este boală Behcet, sindrom Cogan, arterită cu celule gigant, polimialgie reumatică (PMR), arterită Takayasu, boală Buerger (tromboangită obliterantă), vasculită a sistemului nervos central, boală Kawasaki, poliarterită nodoasă, sindrom Churg-Strauss, vasculită crioglobulinemică amestecată (indusă de virusul esențial sau al hepatitei C (HCV)), purpura Henoch-Schönlein (HSP), vasculită de hipersensibilitate, poliangeită microscopică, granulomatoză Wegener, sau vasculită sistemică (ANCA) asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofili (AASV).

20 Prezentă divulgare mai furnizează o sare sau formă cristalină descrisă aici, pentru utilizare în oricare din metodele descrise aici.

25 Prezentă divulgare furnizează în plus utilizarea unei forme cristaline descrise aici, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia, pentru prepararea unui medicament pentru utilizare în oricare din metodele descrise aici.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „punere în contact” se referă la aducerea împreună a radicalilor indicați într-un sistem *in vitro* sau într-un sistem *in vivo*. De exemplu, „punerea în contact” a PI3K cu o sare sau formă cristalină a divulgării include administrarea unei forme cristaline din prezenta divulgare unui individ sau pacient, cum ar fi un om, având PI3K, precum și, de exemplu, introducerea unei săruri sau forme cristaline a divulgării într-o mostră care conține o preparare celulară sau purificată care conține PI3K.

35 Se crede că acele săruri și forme cristaline furnizate aici, sau oricare din realizările acestora, pot poseda profile farmacologice satisfăcătoare și proprietăți biofarmaceutice promițătoare, cum ar fi profilul toxicologic, metabolismul și proprietățile farmacocinetice, solubilitatea, și permeabilitatea. Se va înțelege că determinarea proprietăților biofarmaceutice adecvate este de competența unei persoane calificate în domeniu, de exemplu, determinarea citotoxicității în celule sau inhibarea anumitor ținte sau canale pentru a determina potențiala toxicitate.

40 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „individ” sau „pacient”, utilizați interschimbabil, se referă la orice animal, incluzând mamifere, preferabil șoareci, șobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porci, vite, oi, cai, sau primat, și cel mai preferabil oameni.

45 Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „cantitate eficientă terapeutică” se referă la cantitatea de sare activă, formă cristalină, sau agent farmaceutic care declanșează răspunsul biologic sau medicinal care este căutat într-un țesut, sistem, animal, individ sau om de către un cercetător, veterinar, medic sau alt clinician.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „tratarea” sau „tratament” se poate referi la una sau mai multe dintre (1) inhibarea bolii; de exemplu, inhibarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (adică, oprirea dezvoltării în continuare a patologiei și/sau simptomatologiei); și (2) ameliorarea bolii; de exemplu, ameliorarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (adică, inversarea patologiei și/sau a simptomatologiei) cum ar fi scăderea severității bolii.

55 În unele realizări, sărurile și formele cristaline ale invenției sunt utile în prevenirea sau reducerea riscului de a dezvolta oricare dintre bolile la care se face referire aici; *de exemplu*, prevenirea sau reducerea riscului de dezvoltare a unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care poate fi predispus la boală, afecțiune sau tulburare, dar încă nu experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii.

Terapii de combinație

I. Terapii ale punctului de control imun

În unele realizări, inhibitorii PI3K γ furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori ai punctului de control imun pentru tratamentul cancerului cum s-a descris aici. În realizare, combinația cu unul sau mai mulți inhibitori ai punctului de control imun cum s-a descris aici, poate fi utilizată pentru tratamentul melanomului. Sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pot fi utilizate în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori ai punctului de control imun. Exemplele de inhibitori ai punctului de control imun includ inhibitori împotriva moleculelor punctului de control imun cum ar fi CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, delta PI3K, gama PI3K, TAM, arginază, HPK1, CD137 (cunoscut de asemenea ca 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 și PD-L2. În unele realizări, molecula punctului de control imun este o moleculă stimuloare a punctului de control selectată dintre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR și CD137. În unele realizări, molecula punctului de control imun este o moleculă inhibitoare a punctului de control selectată dintre A2AR, B7-H3, B7H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT, și VISTA. În unele realizări, sărurile și formele cristaline ale divulgării furnizate aici, pot fi utilizate în combinație cu unul sau mai mulți agenți selectați dintre inhibitori KIR, inhibitori TIGIT, inhibitori LAIR1, inhibitori CD 160, inhibitori 2B4 și inhibitori beta TGFR.

În unele realizări, inhibitorii PI3K γ furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agoniști ai moleculei punctului de control imun, de exemplu, OX40, CD27, OX40, GITR, și CD 137 (cunoscut de asemenea ca 4-1BB).

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este anticorpul antiPD 1, anticorpul anti-PD-L1, sau anticorpul anti-CTLA-4.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al PD-1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1. În unele realizări, anticorpul monoclonal antiPD-1 este nivolumab, pembrolizumab (cunoscut de asemenea ca MK-3475), durvalumab (Imfinzi[®]), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, sau AMP-224. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab sau pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul anti-PD1 este pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este MGA012. În unele realizări, anticorpul anti-PD1 este SHR-1210. Alți agenți anticancer includ anticorpi terapeutici cum ar fi 4-1BB (de exemplu urelumab, utomilumab).

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al PD-L1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-L1. În unele realizări, anticorpul monoclonal antiPD-L1 este BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (cunoscut de asemenea ca RG7446), sau MSB0010718C. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este MPDL3280A sau MEDI4736.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al PD-1 și PD-L1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1/PD-L1. În unele realizări, anti-PD1/PD-L1 este MCLA-136.

În unele realizări, inhibitorul este MCLA-145.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al CTLA-4, de exemplu, un anticorp anti-CTLA-4. În unele realizări, anticorpul anti-CTLA-4 este ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884, sau CP-675.206.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al LAG3, de exemplu, un anticorp anti-LAG3. În unele realizări, anticorpul anti-LAG3 este BMS986016, LAG525, sau INCAGN2385.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al TIM3, de exemplu, un anticorp anti-TIM3. În unele realizări, anticorpul anti-TIM3 este INCAGN2390, MBG453, sau TSR-022.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al GITR, de exemplu, un anticorp anti-GITR. În unele realizări, anticorpul anti-GITR este TRX518, MK4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, sau MEDI1873.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un agonist al OX40, de exemplu, anticorpul agonist OX40 sau proteina de fuziune OX40L. În unele realizări, anticorpul anti-OX40 este MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, sau BMS986178. În unele realizări, proteina de fuziune OX40L este MEDI6383.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al CD20, de exemplu, un anticorp anti-CD20. În unele realizări, anticorpul anti-CD20 este obinutuzumab sau rituximab.

Sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pot fi utilizate în combinație cu anticorpi bispecifici. În unele realizări, una dintre domeniile anticorpului bispecific țintește PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 sau receptorul TGF β .

În unele realizări, inhibitorii PI3K γ furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori enzimatici metabolici. În unele realizări, inhibitorul enzimatic metabolic este un inhibitor al IDO1, TDO, sau al arginazei. Exemplele de inhibitori IDO1 includ epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 și LY338196.

5 Așa cum sunt furnizați în continuare, compușii suplimentari, inhibitorii, agenții, etc. pot fi combinați cu prezentul compus într-o formă de dozare unică sau continuă, sau ei pot fi administrați simultan sau secvențial ca forme de dozare separate.

II. Terapii împotriva cancerului

10 Creșterea celulei canceroase și supraviețuirea pot fi impactate prin multiple căi de semnalizare. Astfel, este util să se combine diferiți inhibitori de enzime/proteine/receptori, care prezintă diferite preferințe în țintele cărora ei le modulează activitățile, pentru a trata astfel de afecțiuni. Țintirea a mai mult de o cale de semnalizare (sau a mai mult de o moleculă biologică implicată într-o cale de semnalizare dată) poate reduce probabilitatea de apariție a rezistenței la medicament într-o populație celulară, și/sau poate reduce toxicitatea tratamentului.

15 Sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pot fi utilizate în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori de enzime/proteine/receptori sau cu una sau mai multe terapii pentru tratamentul bolilor, cum ar fi cancerul. Exemplele de boli și afecțiuni tratabile cu terapii de combinație le includ pe cele cum s-au descris aici. Exemplele de cancere includ tumori solide și tumori lichide, cum ar fi cancerurile de sânge.

20 Pot fi utilizați unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari cum ar fi, de exemplu, agenți chimioterapeutici, agenți antiinflamatori, steroizi, imunosupresive, agenți imunooncologici, inhibitori enzimatici metabolici, inhibitori ai receptorului de chemokine, și inhibitori de fosfatază, precum și terapiile țintite cum ar fi Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF și inhibitorii kinazei FAK cum ar fi, de exemplu, cei descriși în WO 2006/056399. Alți agenți cum ar fi anticorpii terapeutici pot fi utilizați în combinație cu sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pentru tratamentul bolilor, tulburări sau afecțiunilor asociate cu PI3K. Unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari pot fi administrați unui pacient simultan sau secvențial.

25 De exemplu, sărurile și formele cristaline cum s-au divulgat aici, pot fi combinate cu unul sau mai mulți inhibitori ai următoarelor kinaze pentru tratamentul cancerului și a altor boli sau tulburări descrise aici: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-kinază, kinază fosforilază, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK și B-Raf. Exemple nelimitative de inhibitori care pot fi combinate cu sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pentru tratamentul cancerului și a altor boli și tulburări descrise aici includ un inhibitor FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 sau FGFR4, de exemplu, INCB54828, INCB62079 și INCB63904), un inhibitor al JAK (JAK1 și/sau JAK2, de exemplu, ruxolitinib, baricitinib sau INCB39110), un inhibitor IDO (de exemplu, epacadostat, NLG919, sau BMS-986205), un inhibitor LSD1 (de exemplu, INCB59872 și INCB60003), un inhibitor TDO, un inhibitor PI3K-delta (de exemplu, INCB50797 și INCB50465), un inhibitor Pim, un inhibitor CSF1R, o tirozin kinază a receptorului TAM (Tyro-3, Axl, și Mer), un inhibitor al histon deacetilazei (HDAC) cum ar fi un inhibitor HDAC8, un inhibitor de angiogeneză, un inhibitor al receptorului de interleukină, inhibitori ai membrilor familiei terminale bromo și extra (de exemplu, inhibitori de bromodomeniu sau inhibitori BET cum ar fi INCB54329 și INCB57643) și un antagonist al receptorului de adenozină sau combinații ale acestora.

45 În unele realizări, sărurile și formele cristaline descrise aici sunt administrate cu un inhibitor PI3K δ . În unele realizări, sărurile și formele cristaline descrise aici sunt administrate cu un inhibitor al JAK. În unele realizări, sărurile și formele cristaline descrise aici sunt administrate cu un inhibitor al JAK1 sau JAK2 (de exemplu, baricitinib sau ruxolitinib). În unele realizări, sărurile și formele cristaline descrise aici sunt administrate cu un inhibitor al JAK1. În unele realizări, sărurile și formele cristaline descrise aici sunt administrate cu un inhibitor al JAK1, care este selectiv în raport cu JAK2.

50 Exemplele de anticorpi pentru utilizare în terapia de combinație includ, dar nu sunt limitate la, Trastuzumab (de exemplu anti-HER2), Ranibizumab (de exemplu anti-VEGF-A), Bevacizumab (nume comercial Avastin, de exemplu anti-VEGF), Panitumumab (de exemplu anti-EGFR), Cetuximab (de exemplu anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) și anticorpi direcționați spre c-MET.

55 Unul sau mai mulți din următorii agenți pot fi utilizați în combinație cu sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare și sunt prezentați ca listă nelimitativă: un agent citostatic, cisplatin, doxorubicină, taxoter, taxol, etoposidă, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonă, tamoxifen, 5-fluorouracil, metotrexat, temozolomidă, ciclofosamidă, SCH 66336, R115777, L778,123,

BMS 214662, IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), anticorpi la EGFR, intron, ara-C, adriamicină, citoxan, gemcitabină, muștar de uracil, clormetină, ifosfamidă, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilenmelamină, trietilenofofosforamină, busulfan, carmustină, lomustină, streptozocină, dacarbazină, floxuridină, citarabină, 6-mercaptopurină, 6-tioguanină, fosfat de fludarabină, oxaliplatină, leucovirină, ELOXATIN™ (oxaliplatină), pentostatină, vinblastină, vincristină, vindesină, bleomicină, dactinomycină, daunorubicină, doxorubicină, epirubicină, idarubicină, mitramicină, deoxicoforomicină, mitomicină-C, L-asparaginază, teniposidă 17.alfa.etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosteron, prednison, fluximesteron, propionat de dromostanolonă, testolactonă, megestrolacetat, metilprednisolon, metiltestosteron, prednisolon, triamcinolon, clorotrianisenă, hidroxiprogesteron, aminoglutetimidă, estramustină, medroxioprogesteroneacetat, leuprolid, flutamidă, toremifenă, goserelin, carboplatin, hidroxiuree, amsacrină, procarbazină, mitotan, mitoxantronă, levamisol, navelbenă, anastrozol, letrazol, capecitabină, reloxafină, droloxafină, hexametilmelamină, avastin, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan), TRISENOX™ (trioxid de arsenic), XELODA™ (capecitabină), vinorelbină, porfimer, ERBITUX™ (cetuximab), tiotepa, altretamină, melfalan, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestan, ifosfomidă, rituximab, C225 (cetuximab), Campath, (alemtuzumab), clofarabină, cladribină, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabină, Sml1, fludarabină, pentostatin, triapină, didox, trimidox, amidox, 3-AP, și MDL-101.731.

Sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pot fi în plus utilizate în combinație cu alte metode pentru tratarea cancerelor, de exemplu prin chimioterapie, terapie cu radiații, terapie țintită pe tumoare, terapie adjuvantă, imunoterapie sau chirurgie. Exemplele de imunoterapie includ tratament cu citokine (de exemplu, interferoni, GM-CSF, G-CSF, IL-2), imunoterapie CRS-207, vaccin împotriva cancerului, anticorpi monoclonali, transfer adoptiv de celule T, agoniști ai receptorului Toll, agoniști STING, viroterapie oncolitică și molecule mici imunomodulatoare, incluzând talidomidă sau inhibitor al JAK1/2 și altele asemenea. Sărurile și formele cristaline pot fi administrate în combinație cu unul sau mai multe medicamente contra cancerului, cum ar fi un agent chimioterapeutic. Exemplele de agenți chimioterapeutici includ oricare dintre: abarelix, aldesleukină, alemtuzumab, alitretinoin, alopurinol, altretamină, anastrozol, trioxid de arsenic, asparaginază, azacitidină, bevacizumab, bexaroten, baricitinib, bleomicină, bortezombi, bortezomib, busulfan intravenos, busulfan oral, calusteronă, capecitabină, carboplatină, carmustină, cetuximab, clorambucil, cisplatină, cladribină, clofarabină, ciclofosfamidă, citarabină, dacarbazină, dactinomycină, dalteparin de sodiu, daunorubicină, decitabină, denileukină, denileukină diftotox, dexrazoxan, docetaxel, doxorubicină, propionat de dromostanolon, eculizumab, epirubicină, erlotinib, estramustină, fosfat de etoposidă, etoposidă, exemestan, citrat de fentanil, filgrastim, floxuridină, fludarabină, fluorouracil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabină, gentuzumab ozogamicină, acetat de goserelin, acetat de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarubicină, ifosfamidă, mesilat de imatinib, interferon alfa 2a, irinotecan, ditosilat de lapatinib, lenalidomidă, letrozol, leucovorin, acetat de leuprolid, levamisol, lomustină, mecloretamină, acetat de megestrol, melfalan, mercaptopurină, metotrexat, metoxsalen, mitomicină C, mitotan, mitoxantronă, fenpropionat de nandrolon, nelarabină, nofetumomab, olapariboxaliplatină, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargază, pegfilgrastim, pemetrexed disodic, pentostatin, pipobroman, plicamicină, procarbazină, chinacrină, rasburicază, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, streptozocină, tamoxifen, temozolomidă, teniposidă, testolactonă, talidomidă, tioguanină, tiotepa, topotecan, toremifenă, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, muștar de uracil, valrubicin, vinblastină, vincristină, vinorelbină, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib și zoledronat.

Exemplele suplimentare de agenți chimioterapeutici includ inhibitori de proteozom (*de exemplu*, bortezomib), talidomidă, revlimid, și agenți care deteriorează ADN-ul cum ar fi melfalan, doxorubicină, ciclofosfamidă, vincristină, etoposidă, carmustină, și altele asemenea.

Exemplele de steroizi includ corticosteroizi cum ar fi dexametazonă sau prednison.

Exemplele de inhibitori Bcr-Abli includ mesulat de imatinib (GLEEVAC™), nilotinib, dasatinib, bosutinib, și ponatinib, și săruri acceptabile farmaceutic. Alte exemple adecvate de inhibitori ai BcrAbli includ compușii, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, din genurile și speciile divulgate în brevetul S.U.A. nr. 5.521.184, WO 04/005281, și U.S. cu nr. serial 60/578.491.

Exemplele de inhibitori Flt-3 adecvați includ midostaurin, lestaurtinib, linifanib, sunitinib, maleat, sorafenib, chizartinib, crenolanib, pacritinib, tandutinib, PLX3397 și ASP2215, și sărurile lor acceptabile farmaceutic. Alte exemple adecvate de inhibitori Flt-3 includ compușii, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, cum s-a divulgat în WO 03/037347, WO 03/099771, și WO 04/046120.

Exemplele adecvate de inhibitori RAF includ dabrafenib, sorafenib, și vemurafenib, și sărurile lor acceptabile farmaceutic. Alte exemple adecvate de inhibitori RAF includ compușii, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, cum s-a divulgat în WO 00/09495 și WO 05/028444.

Exemplele adecvate de inhibitori FAK includ VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520, și GSK2256098, și sărurile lor acceptabile farmaceutic. Alte exemple adecvate de inhibitori FAK includ compușii, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, cum s-a divulgat în WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, și WO 01/014402.

5 În unele realizări, sărurile și formele cristaline ale divulgării pot fi utilizate în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori ai kinazei incluzând imatinib, în special pentru tratarea pacienților rezistenți la imatinib sau la alți inhibitori ai kinazei.

10 În unele realizări, sărurile și formele cristaline ale divulgării pot fi utilizate în combinație cu un agent chimioterapeutic în tratamentul cancerului, și pot îmbunătăți răspunsul la tratament în comparație cu răspunsul la agentul chimioterapeutic singur, fără exacerbarea efectelor toxice ale acestuia. În unele realizări, sărurile și formele cristaline ale divulgării pot fi utilizate în combinație cu un agent chimioterapeutic furnizat aici. De exemplu, agenții farmaceutici suplimentari utilizați în tratamentul mielomului multiplu, pot include, fără limitare, melfalan, melfalan plus prednison [MP], doxorubicină, dexametazonă, și Velcade (bortezomib). Alți agenți suplimentari utilizați în tratamentul mielomului multiplu includ Bcr-Abl, Flt-3, RAF și inhibitori ai kinazei FAK. În unele realizări, agentul este un agent de alchilare, un inhibitor de proteazom, un corticosteroid, sau un agent imunomodulator. Exemplele unui agent de alchilare includ ciclofosfamidă (CY), melfalan (MEL), și bendamustină. În unele realizări, inhibitorul de proteazom este carfilzomib. În unele realizări, corticosteroidul este dexametazonă (DEX). În unele realizări, agentul imunomodulator este lenalidomidă (LEN) sau pomalidomidă (POM). Efectele aditive sau sinergice sunt rezultate dorite ale combinării unui inhibitor al PI3K din prezenta divulgare cu un agent suplimentar.

20 În unele realizări, sărurile și formele cristaline ale divulgării pot fi utilizate în combinație cu un inhibitor al JAK sau al PI3Kδ.

25 Agenții pot fi combinați cu prezentul compus într-o formă de dozare unică sau continuă, sau agenții pot fi administrați simultan sau secvențial ca forme de dozare separate.

Sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pot fi utilizate în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori sau cu una sau mai multe terapii pentru tratamentul infecțiilor. Exemplele de infecții includ infecții virale, infecții bacteriene, infecții fungice sau infecții parazitice.

30 În unele realizări, un corticosteroid cum ar fi dexametazona este administrat unui pacient în combinație cu compușii din divulgare unde dexametazona este administrată intermitent spre deosebire de modul continuu.

35 Sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare cum s-a descris aici, pot fi combinate cu un alt agent imunogenic, cum ar fi celulele canceroase, antigeni tumorali purificați (incluzând proteine recombinante, peptide, și molecule de carbohidrați), celule, și celule transfectate cu gene care codifică citokinele de stimulare imună. Exemplele nelimitative de vaccinuri tumorale care pot fi utilizate includ peptide de antigeni melanomici, cum ar fi peptidele de gp 100, antigeni MAGE, Trp-2, MARTI și/sau tirosinază, sau celule tumorale transfectate pentru a exprima citokina GM-CSF.

40 Sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare cum s-a descris aici, pot fi utilizate în combinație cu un protocol de vaccinare pentru tratamentul cancerului. În unele realizări, celulele tumorale sunt transduse pentru a exprima GM-CSF. În unele realizări, vaccinurile tumorale includ proteine din virusurile implicate în cancer la om cum ar fi virusul Papilloma uman (HPV), virusul hepatitei (HBV și HCV) și virusul sarcom herpes Kaposi (KHSV). În unele realizări, sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pot fi utilizate în combinație cu antigenul specific tumoral cum ar fi proteinele de șoc termic, izolate din țesutul tumoral însuși. În unele realizări, sărurile și formele cristaline pot fi combinate cu celule dendritice de imunizare pentru a activa răspunsuri antitumorale potente.

45 Sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pot fi utilizate în combinație cu peptide macrociclice bispecifice care țintesc celulele efectoare care exprimă receptorii alfa Fe sau gama Fe la celulele tumorale. Sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pot fi de asemenea combinate cu peptide macrociclice care activează responsivitatea imună a gazdei.

50 În unele alte realizări, combinațiile de săruri și forme cristaline ale divulgării cu alți agenți terapeutici pot fi administrate unui pacient înainte de, în timpul, și/sau după un transplant de măduvă osoasă sau transplant de celule stem. Sărurile și formele cristaline din prezenta divulgare pot fi utilizate în combinație cu un transplant de măduvă osoasă pentru tratamentul unei varietăți de tumori de origine hematopoietică.

55 Sărurile și formele cristaline pot fi utilizate în combinație cu vaccinuri, pentru a stimula răspunsul imun la patogeni, toxine, și autoantigeni. Exemplele de patogeni pentru care această abordare terapeutică poate fi în special utilă, includ patogeni pentru care nu există în prezent nici un vaccin eficient, sau patogeni pentru care vaccinurile convenționale sunt mai puțin decât complet eficiente.

Aceștia includ, dar nu sunt limitați la, HIV, hepatită (A, B, & C), gripă, herpes, giardia, malarie, leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

Virusurile care determină infecții tratabile prin metodele din prezenta divulgare includ, dar nu sunt limite la, papillomavirus uman, gripă, virusurile hepatitei A, B, C sau D, adenovirus, poxvirus, virusuri herpes simplex, citomegalovirus uman, virusul sindromului respirator acut sever, virusul ebola, virusul pojarului, virus herpes (de exemplu, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, și CMV, virus Epstein Barr), flavivirusuri, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, cornovirus, virus sinctial respirator, virusul oreionului, rotavirus, virusul rujeolei, virusul rubeolei, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus dengue, papilomavirus, virus moluscum, poliovirus, virusul rabiei, virusul JC și virusul encefalitei arbovirale.

Bacteriile patogene care determină infecții tratabile prin metodele din divulgare includ, dar nu se limitează la, clamidia, bacterie rickettsial, micobacterie, stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi și conococi, klebsiella, proteus, seratia, pseudomonas, legionela, difterie, salmonela, bacili, holeră, tetanus, botulism, antrax, ciură, leptospiroză, și bacteria bolii Lyme.

Fungii patogenici care determină infecții tratabile prin metodele din divulgare includ, dar nu se limitează la, Candida (albicansi, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis și Histoplasma capsulatum. Paraziții patogenici care determină infecții tratabile prin metodele din divulgare includ, dar nu sunt limitați la, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Tripanosoma brucei, Tripanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, și Nippostrongylus brasiliensis.

Metodele pentru administrarea sigură și eficientă a celor mai mulți din acești agenți chimioterapeutici sunt cunoscute celor calificați în domeniu. În plus, administrarea lor este descrisă în literatura standard. De exemplu, administrarea multora dintre agenții chimioterapeutici este descrisă în „Physicians' Desk Reference” (PDR, de exemplu, ediția 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

Formulări farmaceutice și forme de dozare

Când s-au utilizat ca agenți farmaceutici, compușii (de exemplu, sărurile și formele cristaline) divulgării, pot fi administrați sub formă de compoziții farmaceutice. Aceste compoziții pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, și pot fi administrate printr-o varietate de căi, depinzând dacă este dorit tratamentul local sau sistemic și de zona care trebuie tratată. Administrarea poate fi topică (incluzând transdermală, epidermală, oftalmică și la membranele mucozale incluzând livrarea intranasală, vaginală și rectală), pulmonară (*de exemplu*, prin inhalare sau insuflare de pulberi sau aerosoli, inclusiv prin nebulizator; intratraheală sau intranasală), orală sau parenterală. Administrarea parenterală include administrarea intravenoasă, intraarterială, subcutanată, intraperitoneală, intramusculară sau prin injecție sau perfuzie; sau administrarea intracranială, *de exemplu*, intratecală sau intraventriculară. Administrarea parenterală poate fi sub forma unei singure doze bolus, sau poate fi, de exemplu, printr-o pompă de perfuzie continuă. Compozițiile farmaceutice și formulările pentru administrare topică pot include plasturi transdermali, unguente, loțiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, pulverizatoare, lichide și pulberi. Purtătorii farmaceutici convenționali, pe bază apoasă, de pulbere sau uleioasă, agenții de îngroșare și altele asemenea pot fi necesari sau de dorit.

Această divulgare include de asemenea compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, compusul din divulgare sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic (excipienți). În unele realizări, compoziția este adecvată pentru administrare topică. În alcătuirea compozițiilor din divulgare, ingredientul activ este amestecat de obicei cu un excipient, diluat cu un excipient sau inclus într-un astfel de purtător în formă de, de exemplu, o capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, semisolid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi sub formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente care conțin de exemplu, până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, supozitoare, soluții injectabile sterile, și pulberi ambalate sterile.

În prepararea unei formulări, compusul activ poate fi măcinat pentru a furniza dimensiunea adecvată a particulei înainte de combinarea cu celelalte ingrediente. Dacă compusul activ este substanțial insolubil, el poate fi măcinat la o dimensiune a particulei mai mică de 200 mesh. Dacă compusul activ este substanțial solubil în apă, dimensiunea particulei poate fi ajustată prin măcinare pentru a furniza o distribuție substanțial uniformă în formulare, de exemplu de aproximativ 40 mesh.

Compușii din divulgare pot fi măcinați utilizând procedee de măcinare cunoscute, cum ar fi măcinarea umedă, pentru a obține o dimensiune a particulei adecvată pentru formarea tabletei și pentru

alte tipuri de formulări. Preparările divizate fin (nanoparticule) ale compuşilor din divulgare pot fi preparate prin procedee cunoscute în domeniu, de exemplu, vezi cererea de brevet internațională nr. WO 2002/000196.

5 Unele exemple de excipienți adecvați includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, fosfat de calciu, algi-nați, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă, sirop, și metil celuloză. Formulările pot include suplimentar: agenți de lubrifiere cum ar fi talc, stearat de magneziu, și ulei mineral; agenți de umectare; agenți de emulsionare și de punere în suspensie; agenți de conservare cum ar fi metil- și propilhidroxi-benzoați; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare. Compozițiile din divulgare pot fi formulate astfel încât să asigure eliberarea rapidă, susținută sau întârziată a ingredientului activ după administrarea la pacient prin utilizarea procedurilor cunoscute în domeniu.

10 Compozițiile pot fi formulate într-o formă de dozare unitară, fiecare dozaj conținând de la aproximativ 5 până la aproximativ 1000 mg (1 g), mai uzual de la aproximativ 100 până la aproximativ 500 mg, din ingredientul activ. Termenul „forme de dozare unitare” se referă la unități discrete fizice adecvate ca doze unitare pentru subiecții umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

15 În unele realizări, compozițiile din divulgare conțin de la aproximativ 5 până la aproximativ 50 mg din ingredientul activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că compozițiile acestor realizări conțin aproximativ 5 până la aproximativ 10, aproximativ 10 până la aproximativ 15, aproximativ 15 până la aproximativ 20, aproximativ 20 până la aproximativ 25, aproximativ 25 până la aproximativ 30, aproximativ 30 până la aproximativ 35, aproximativ 35 până la aproximativ 40, aproximativ 40 până la aproximativ 45, sau aproximativ 45 până la aproximativ 50 mg din ingredientul activ.

25 În unele realizări, compozițiile din divulgare conțin de la aproximativ 50 până la aproximativ 500 mg din ingredientul activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că compozițiile acestei realizări conțin aproximativ 50 până la aproximativ 100, aproximativ 100 până la aproximativ 150, aproximativ 150 până la aproximativ 200, aproximativ 200 până la aproximativ 250, aproximativ 250 până la aproximativ 300, aproximativ 350 până la aproximativ 400, sau aproximativ 450 până la aproximativ 500 mg din ingredientul activ.

30 În unele realizări, compozițiile din divulgare conțin de la aproximativ 500 până la aproximativ 1000 mg din ingredientul activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că compozițiile acestei realizări conțin aproximativ 500 până la aproximativ 550, aproximativ 550 până la aproximativ 600, aproximativ 600 până la aproximativ 650, aproximativ 650 până la aproximativ 700, aproximativ 700 până la aproximativ 750, aproximativ 750 până la aproximativ 800, aproximativ 800 până la aproximativ 850, aproximativ 850 până la aproximativ 900, aproximativ 900 până la aproximativ 950, sau aproximativ 950 până la aproximativ 1000 mg din ingredientul activ.

Pot fi utilizate doze similare ale compuşilor descriși aici în metodele și utilizările divulgării.

40 Compusul activ poate fi eficient pe un interval de dozare larg și este administrat în general într-o cantitate eficientă farmaceutic. Se va înțelege totuși că, cantitatea compusului administrată de fapt, va fi determinată uzual de către un medic, în conformitate cu circumstanțe relevante, care includ afecțiunea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul actual administrat, vârsta, greutatea, și răspunsul pacientului individual, severitatea simptomelor pacientului, și altele asemenea.

45 Pentru prepararea compozițiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție preformulată solidă care conține un amestec omogen dintr-un compus din prezenta divulgare. Când se face referire la aceste compoziții preformulate ca omogene, ingredientul activ este de obicei dispersat uniform prin compoziție astfel încât compoziția poate fi cu ușurință subdivizată în forme de dozare unitare efectiv egale, cum ar fi tabletele, pilulele și capsulele. Această preformulare solidă este apoi subdivizată în forme de dozare unitare de tipul descris mai sus conținând de la, de exemplu, aproximativ 0,1 până la aproximativ 1000 mg din ingredientul activ al prezentei divulgării.

50 Tabletele sau pilulele din prezenta divulgare pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare care să confere avantajul acțiunii prelungite. De exemplu, tableta sau pilula pot cuprinde o componentă de dozare interioară și o componentă de dozare exterioară, cea din urmă fiind de forma unei anvelope peste prima. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care servește să reziste dezintegrării din stomac și să permită componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie întârziată în eliberare. Poate fi utilizată o varietate de materiale pentru astfel de straturi enterice sau acoperiri, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici și amestecuri de acizi polimerici cu astfel de materiale ca șelac, alcool cetilic, și acetat de celuloză.

Formele lichide în care compușii și compozițiile din prezenta divulgare pot fi încorporate pentru administrare orală sau prin injecție, includ soluții apoase, siropuri aromate adecvate, suspensii apoase sau uleioase, și emulsii aromate cu uleiuri comestibile, cum ar fi ulei din semințe de bumbac, ulei de susan, ulei de nucă de cocos, sau ulei de arahide, precum și elixire și vehicule farmaceutice similare.

5 Compozițiile pentru inhalare sau insuflare includ soluții și suspensii în solvenți acceptabili farmaceutic, apoși sau organici, sau amestecuri ale acestora, și pulberi. Compozițiile lichide sau solide pot conține excipienți adecvați acceptabili farmaceutic cum s-a descris *mai sus*. În unele realizări, compozițiile sunt administrate pe cale orală sau respiratorie nazală pentru efect local sau sistemic. Compozițiile pot fi nebulizate prin utilizarea gazelor inerte. Soluțiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi atașat la o mască de față, cagulă, sau mașină de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Compozițiile sub formă de soluție, suspensie, sau pulbere pot fi administrate oral sau nazal din dispozitive care livrează formularea într-o manieră adecvată.

10 Formulările topice pot conține unul sau mai mulți purtători convenționali. În unele realizări, unguentele pot conține apă și unul sau mai mulți purtători hidrofobi selectați dintre, de exemplu, parafină lichidă, polioxietilen alchil eter, propilen glicol, vaselină albă, și altele asemenea. Compozițiile purtătoare de creme pot fi pe bază de apă în combinație cu glicerol și una sau mai multe alte componente, de exemplu monostearat de glicerină, PEG-monostearat de glicerină și alcool cetistearilic. Gelurile pot fi formulate utilizând alcool izopropilic și apă, adecvat în combinație cu alte componente cum ar fi, de exemplu, glicerol, hidroxietil celuloză, și altele asemenea. În unele realizări, formulările topice conțin cel puțin aproximativ 0,1, cel puțin aproximativ 0,25, cel puțin aproximativ 0,5, cel puțin aproximativ 1, cel puțin aproximativ 2, sau cel puțin aproximativ 5 % din masa compusului din divulgare. Formulările topice pot fi ambalate adecvat în tuburi, de exemplu, de 100 g care sunt asociate opțional cu instrucțiuni pentru tratamentul afecțiunii selectate, de exemplu, psoriazis sau altă afecțiune a pielii.

25 Cantitatea compusului sau a compoziției administrate unui pacient va varia depinzând de ce este administrat, scopul administrării, cum ar fi profilaxie sau terapie, starea pacientului, maniera administrării, și altele asemenea. În aplicațiile terapeutice, compozițiile pot fi administrate unui pacient care suferă deja de o boală într-o cantitate suficientă pentru a vindeca sau cel puțin a opri parțial simptomele bolii și complicațiile sale. Dozele eficiente vor depinde de afecțiunea bolii care este tratată precum și de raționamentul medicului curant, depinzând de factori cum ar fi severitatea bolii, vârsta, greutatea și afecțiunea generală a pacientului, și altele asemenea.

30 Compozițiile administrate unui pacient pot fi sub forma compozițiilor farmaceutice descrise mai sus. Aceste compoziții pot fi sterilizate prin tehnicile de sterilizare convenționale, sau pot fi filtrate steril. Soluțiile apoase pot fi ambalate pentru utilizare așa cum sunt, sau liofilizate, prepararea liofilizatelor fiind combinată cu un purtător apos steril înainte de administrare. PH-ul preparărilor compusului vor fi de obicei între 3 și 11, mai preferabil de la 5 până la 9 și cel mai preferabil de la 7 până la 8. Se va înțelege că utilizarea anumitor dintre excipienții, purtătorii, sau stabilizatorii anteriori va conduce la formarea de săruri farmaceutice.

40 Dozajul terapeutic al unui compus din prezenta divulgare poate varia în conformitate cu, de exemplu, utilizarea particulară pentru care este făcut tratamentul, maniera de administrare a compusului, sănătatea și afecțiunea pacientului, și raționamentul medicului curant. Proporția sau concentrația dintr-un compus al divulgării dintr-o compoziție farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori incluzând dozajul, caracteristicile chimice (*de exemplu*, hidrofobicitatea), și calea de administrare. De exemplu, compușii divulgării pot fi furnizați într-o soluție apoasă de tampon fiziologic care conține de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% m/v de compus pentru administrare parenterală. Intervalele unor doze tipice sunt de la aproximativ 1 μg/kg până la aproximativ 1 g/kg din greutatea corporală pe zi. În unele realizări, intervalul de dozare este de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg din greutatea corporală pe zi. Dozajul este probabil să depindă de astfel de variabile ca tipul și măsura progresului bolii sau tulburării, starea generală de sănătate a pacientului particular, eficacitatea biologică relativă a compusului selectat, formularea unui excipient, și calea sa de administrare. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbe de răspuns la doză derivate din sisteme de testare *in vitro* sau pe modele pe animale.

50 Compozițiile divulgării pot include în plus unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari cum ar fi un agent chimioterapeutic, steroid, compus antiinflamator, sau imunosupresiv, ale căror exemple sunt listate aici.

55 **Compuși marcați și metode de testare**

Un alt aspect al prezentei divulgări se referă la compuși marcați (de exemplu, săruri și forme cristaline) ale divulgării (radio-marcați, marcați fluorescent, etc.) care ar fi utili nu numai în tehnicile imagistice ci de asemenea în teste, atât *in vitro* cât și *in vivo*, pentru localizarea și cuantificarea PI3K în mostrele de țesut, inclusiv uman, și pentru identificarea liganzilor PI3K prin inhibarea legării unui

compus marcat. Substituția unuia sau mai multora dintre atomii compușilor din prezenta divulgare poate fi de asemenea utilă în generarea ADME (Adsorbție, Distribuție, Metabolism și Excreție) diferențiate. Corespunzător, prezenta divulgare include teste PI3K care conțin astfel de compuși marcați sau substituiți.

5 Prezenta divulgare include în plus compuși marcați izotopic ai divulgării. Un compus „izotopic” sau „radio-marcant” este un compus al divulgării unde unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți sau substituiți cu atom având o masă atomică sau număr de masă diferite de masa atomică sau numărul de masă găsite de obicei în natură (*adică*, care apare natural). Radionuclizii adecvați care pot fi încorporați în compușii din prezenta divulgare includ dar nu sunt limitați la ^3H (scris de asemenea ca D pentru deuteriu),
10 ^3H (scris de asemenea ca T pentru tritiu), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I și ^{131}I . De exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen într-un compus din prezenta divulgare pot fi înlocuiți cu atomi de deuteriu (*de exemplu*, unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai unei grupări alchil C_{1-6} cu Formula (I) pot fi substituiți opțional cu atomi de deuteriu, cum ar fi $-\text{CD}_3$ substituit cu $-\text{CH}_3$). În unele realizări, grupările alchil ale Formulelor și/sau Formelor
15 divulgate pot fi predeuterate.

Unul sau mai mulți atomi constituenți ai compușilor prezentați aici pot fi înlocuiți sau substituiți cu izotopi ai atomilor în abundență naturală sau nenaturală. În unele realizări, compusul include cel puțin un atom de deuteriu. De exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen dintr-un compus prezentat aici pot fi înlocuiți sau substituiți cu deuteriu (*de exemplu*, unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai unei grupări alchil C_{1-6} pot fi înlocuiți cu atomi de deuteriu, cum ar fi CD_3 substituit cu $-\text{CH}_3$). În unele realizări, compusul include doi sau mai mulți atomi de deuteriu. În unele realizări, compusul include 1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, sau 1-6 atomi de deuteriu. În unele realizări, toți atomii de hidrogen dintr-un compus pot fi înlocuiți sau substituiți cu atomi de deuteriu.

În unele realizări, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8 atomi de hidrogen, atașați la atomii de carbon ai oricăror substituenți cu Formula A, sunt fiecare înlocuiți opțional cu un atom de deuteriu.

25 Metodele sintetice pentru includerea izotopilor în compușii organici sunt cunoscute în domeniu (Deuteriu Labeling in Organic Chemistry de Alan F. Thomas (New York, N.Y., AppletonCentury-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey și Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Izotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Compușii marcați izotopic pot utilizați în diferite studii cum ar fi spectroscopie RMN, experimente de metabolism, și/sau teste.

Substituția cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu, poate conferi anumite avantaje terapeutice care rezultă din mai marea stabilitate metabolică, de exemplu, perioada de înjumătățire crescută *in vivo*, sau cerințe de dozaj reduse, și prin urmare poate fi preferată în unele circumstanțe. (vezi *de exemplu*, A. Kerekes și colab. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu și colab. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). În particular, substituția la unul sau mai multe situsuri de metabolism poate conferi unul sau mai multe avantaje terapeutice.

Radionuclidul care este încorporat în compușii radio-marcați prezentați, va depinde de aplicația specifică a aceluia compus radio-marcant. De exemplu, pentru marcarea PI3K *in vitro* și testele competiționale, pot fi utili compușii care încorporează ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I sau ^{35}S . Pentru aplicații de radio-imagistică, pot fi utili ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br sau ^{77}Br .

Se înțelege că un „radio-marcant” sau „compus marcant” este un compus care are încorporat cel puțin un radionuclid. În unele realizări radionuclidul este selectat din grupul constând din ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S și ^{82}Br .

45 Prezenta divulgare poate include în plus metode sintetice pentru încorporarea radioizotopilor în compușii din divulgare. Metodele sintetice pentru încorporarea radio-izotopilor în compușii organici sunt bine cunoscute în domeniu, și cineva cu competențe obișnuite în domeniu, va recunoaște cu ușurință metodele aplicabile pentru compușii din divulgare.

Un compus marcat al divulgării poate fi utilizat într-un test de screening pentru a identifica/evalua compușii. De exemplu, un compus nou sintetizat sau identificat (*adică*, compus de testat) care este marcat, poate fi evaluat pentru capacitatea sa de a se lega la PI3K prin monitorizarea variației concentrației sale când este pus în contact cu PI3K, prin urmărirea marcajului. De exemplu, un compus de testat (marcat) poate fi evaluat pentru capacitatea sa de a reduce legarea unui alt compus despre care se știe că se leagă la un PI3K (*adică*, compus standard). Corespunzător, capacitatea unui compus de testat de a concura cu compusul standard pentru legare la PI3K, se corelează direct cu afinitatea sa de legare. Invers, în unele teste de screening, compusul standard este marcat și compușii testați sunt nemarcați. Corespunzător, concentrația compusului standard marcat este monitorizată pentru a evalua competiția între compusul standard și compusul de testat, și astfel este stabilită afinitatea de legare relativă a compusului de testat.

Truse

Sărurile și formele cristaline ale invenției pot fi de asemenea furnizate ca truse farmaceutice utile, de exemplu, în tratamentul sau prevenirea bolilor sau tulburărilor asociate cu PI3K, cum ar fi cancerul, care includ unul sau mai multe recipiente care conțin o compoziție farmaceutică care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de săruri și forme cristaline ale divulgării. Astfel de truse pot include în plus, dacă se dorește, una sau mai multe dintre diferitele componente ale trusei farmaceutice convenționale, cum ar fi, de exemplu, recipiente cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic, recipiente suplimentare, etc., după cum va fi cu ușurință evident celor calificați în domeniu. Instrucțiunile, fie ca inserturi sau fie ca etichete, care indică cantitățile componentelor care urmează să fie administrate, instrucțiuni pentru administrare, și/sau instrucțiuni pentru amestecarea componentelor, pot fi de asemenea incluse în trusă.

Invenția va fi descrisă în mai multe detalii pe calea exemplurilor specifice. Următoarele exemple sunt oferite în scopuri ilustrative, și nu sunt intenționate să limiteze invenția în nici o manieră. Cei calificați în domeniu, vor recunoaște cu ușurință o varietate de parametri necritici care pot fi schimbați sau modificați pentru a da în mod esențial aceleași rezultate. Sărurile și formele cristaline din Exemple au fost găsite ca fiind inhibitori ai PI3K γ în conformitate cu cel puțin un test descris aici.

EXEMPLE

Purificările LC-MS pregătitoare ale unora din compușii preparați au fost efectuate pe sisteme fracționare cu masă direcționată Waters. Stabilirea echipamentului de bază, protocoalele, și software-ul de control pentru funcționarea acestor sisteme au fost descrise în detaliu în literatură (vezi de exemplu, „Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); „Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); și „Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)). Compușii separați au fost supuși de obicei la spectrometrie de masă cu cromatografie analitică de lichide (LCMS) pentru analiza purității în următoarele condiții: instrument; Agilent seria 1100, LC/MSD, coloană: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μ m, 2,1 x 50 mm, tampoane: fază mobilă A: 0,025% TFA în apă și fază mobilă B: acetonitril; gradient 2% până la 80% din B în 3 minute cu debit 2,0 mL/minut.

Unii dintre compușii preparați au fost de asemenea separați pe o scală pregătitoare prin cromatografie de lichide de înaltă performanță cu fază inversă (RP-HPLC) cu detector MS sau cromatografie rapidă (gel de siliciu) cum s-a indicat în Exemple. Condițiile tipice de coloană ale cromatografiei de lichide de înaltă performanță cu fază inversă (RP-HPLC) pregătitoare, sunt după cum urmează:

pH = 2 purificări: coloană Waters Sunfire™ Cis 5 μ m, 30 x 100 mm sau coloană Waters XBridge™ Cis 5 μ m, 30 x 100 mm, eluând cu fază mobilă A: 0,1% TFA (acid trifluoroacetic) în apă și fază mobilă B: acetonitril; debitul a fost de 60 mL/minut, gradientul de separare a fost optimizat pentru fiecare compus utilizând protocolul de optimizare al metodei specifice compusului cum s-a descris în literatură (vezi de exemplu „Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

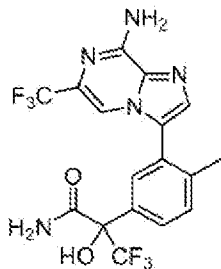
pH = 10 purificări: coloană Waters XBridge™ C₁₈ 5 μ m, 30 x 100 mm, eluând cu fază mobilă A: 0,1% NH₄OH în apă și fază mobilă B: acetonitril; debitul a fost de 60 mL/minut, gradientul de separare a fost optimizat pentru fiecare compus utilizând protocolul de optimizare al metodei specifice compusului cum s-a descris în literatură (vezi de exemplu „Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

În exemplele de mai jos, analiza de difracție cu raze X pe pulbere a fost efectuată pe un instrument difractometru cu raze X pe pulbere (XRPD) Bruker D8 Advance ECO, cu următorii parametri: sursa de radiație este Cu la 1,5418 Å și detector LYNXEYETM și puterea razelor X de 40 KV, 25 mA. Mostra de pulbere a fost dispersată pe un suport pentru mostră cu fundal zero. Condițiile generale de măsurare au fost: unghi de start - 3°; unghi de stop - 30°; prelevare mostră - 0,015 grade; și viteză de scanare - 2 grade/min.

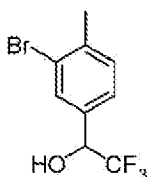
Calorimetria cu scanare diferențială (DSC) a fost efectuată pe un instrument TA pentru calorimetrie cu scanare diferențială, Discovery DSC2500 cu autoeșantionare. Condițiile experimentale generale au fost: 20-300°C la 10°C/min, flux de azot gazos la 50 mL/min, utilizând o tavă de aluminiu pentru mostră.

Analiza termogravimetrică (TGA) a fost efectuată pe un instrument analizor termogravimetric TA, TGA5500 cu o autoeșantionare în următoarele condiții: pantă la 10°C/min., de la 25°C până la 600°C; flux de purjare la echilibru cu azot gazos la 25 mL/min; și tavă de platină pentru mostră.

Exemplul 1. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă

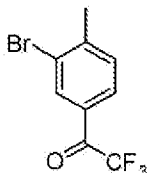


5 **Etapa 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol**



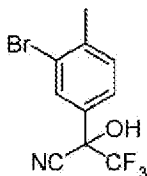
O soluție de 3-bromo-4-metilbenzaldehydă (6,51 g, 32,7 mmol) [Aldrich, 565334] în tetrahidrofuran (65,4 mL) a fost răcită la 0°C și tratată cu trimetil(trifluorometil)silan (6,28 mL, 42,5 mmol). Amestecul galben a fost tratat cu 1,0 M fluorură de tetrabutilamoniu în tetrahidrofuran (0,654 mL, 0,654 mmol) la 0°C și agitat timp de câteva minute la 0°C. Baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul de reacție rezultat a fost agitat timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit înapoi până la 0°C și tratat cu apă (6,48 mL, 360 mmol) și 1,0 M fluorură de tetrabutilamoniu în tetrahidrofuran (6,54 mL, 6,54 mmol). Baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Amestecul de reacție galben a fost diluat cu saramură (150 mL) și extras cu acetat de etil (200 mL). Stratul organic a fost spălat cu clorură de amoniu saturată (100 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un ulei arămiu. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metil terț-butil eter (MTBE) în hexani (0% până la 50%) a dat produsul dorit (8,42 g, 95,7%) ca ulei galben. LCMS pentru C₉H₇BrF₃ (M-OH)⁺: m/z = 251,0, 253,0; Găsit: 250,9, 252,8.

20 **Etapa 2. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-onă**



Un amestec de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (8,41 g, 31,3 mmol) în diclorometan (125 mL) la 0°C a fost tratat cu periodinan Dess-Martin (19,9 g, 46,9 mmol) și agitat la RT timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat (prin evaporare rotativă cu baia de apă stabilă la 30°C) la un solid uleios care a fost diluat cu dietil eter (200 mL) care a precipitat mai multe solide. Acest amestec a fost filtrat pe Celite® și Celitele® au fost clătite cu dietil eter suplimentar (200 mL). Filtratul a fost spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (3 x 200 mL) și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un solid uleios. Solidul uleios a fost partiționat între dietil eter (150 mL) și apă (100 mL). Stratul organic a fost separat și spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (2 x 75 mL) și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da produsul dorit (7,93 g, 95,0%) ca un ulei care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C₉H₇BrF₃O (M+H)⁺: m/z = 267,0, 269,0; Găsit: 267,1, 268,9.

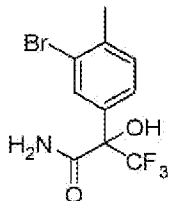
25 **Etapa 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanitril**



35 O soluție de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-onă (7,92 g, 29,7 mmol) în diclorometan (29,7 mL) a fost tratată cu cianură de trimetilsilil (8,70 mL, 65,2 mmol), cianură de potasiu (0,290 g, 4,45 mmol), și 18-crown-6 (0,290 g, 1,10 mmol) și agitată timp de 1 oră. Reacția a fost răcită cu

o baie cu gheață din cauza unei exoterme după adăugarea de 18-crown-6. Amestecul de reacție a fost concentrat (prin evaporare rotativă cu baia de apă stabilită la 28°C) pentru a da un solid colorat în ruginiu. Solidul a fost dizolvat în THF (29,6 mL), răcit la 0°C, tratat cu 1,8 M HCl (10,9 mL, 19,6 mmol), și agitat la temperatura camerei (rt) timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (75 mL) și extras cu dietil eter (3 x 75 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate. Reconcentrarea din hexani a dat produsul dorit (8,70 g, 99,8%) ca un solid oranj care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C₉H₇BrF₃O (M-CN)⁺: m/z = 267,0, 269,0; Găsit: 266,9, 269,0.

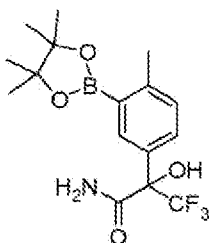
Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (al doilea enantiomer de eluare)



O soluție de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanitril (8,70 g, 29,6 mmol) în 1,4-dioxan (59,2 mL) la 0°C a fost tratată cu HCl concentrat (9,00 mL, 108 mmol) care a fost prerăcit într-o baie cu gheață. În timp ce s-a agitat la 0°C, amestecul de reacție a fost barbotat cu HCl gazos timp de 45 min. Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 61 ore. Amestecul de reacție a fost barbotat cu azot timp de 10 min pentru a îndepărta o parte din HCl, răcit la 0°C, și diluat cu saramură (200 mL), apă (50 mL), și acetat de etil (200 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost diluat cu apă (100 mL) pentru a dizolva solidele rămase. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate pentru a da un ulei maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% până la 60%) a dat produsul racemic ca solid uleios galben. Amestecul racemic a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 95% etanol în hexani, la un debit de 18 mL/min, încărcând aproximativ 100 mg în 2 mL etanol) pentru a da cel de al doilea enantiomer de eluare dorit (4,50 g, 48,8%) ca ulei galben vâscos. Primul enantiomer care a eluat a avut un timp de retenție de 4,0 min. Cel de al doilea enantiomer care a eluat a avut un timp de retenție de 5,3 min.

Cel de al doilea enantiomer de eluare: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). LCMS pentru C₁₀H₁₀BrF₃NO₂ (M+H)⁺: m/z = 312,0, 314,0; Găsit: 312,0, 314,0.

Etapa 5. 3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)fenil)propanamidă



O soluție de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (3,57 g, 11,5 mmol) (Exemplul 1, Etapa 4, cel de al doilea enantiomer de eluare) în 1,4-dioxan (57,2 mL) a fost tratată cu bis(pinacolato)diboron (3,49 g, 13,7 mmol) și acetat de potasiu (3,71 g, 37,8 mmol) și degazată cu azot timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (0,482 g, 0,687 mmol), degazat timp de 5 min, și agitat la 100°C timp de

2,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (50 mL), filtrat pe Celite[®], și clătit cu acetat de etil suplimentar (100 mL). Filtratul a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat la o spumă maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% până la 100%) a dat produsul dorit (3,35 g, 81,5%) ca spumă groasă galbenă. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). LCMS pentru C₁₆H₂₂BF₃NO₄ (M+H)⁺: m/z = 360,2; Găsit: 360,1.

Etapa 6. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă

O soluție de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (7,50 g, 26,7 mmol) și 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă (10,5 g, 29,4 mmol) (Exemplul 1, Etapa 5) în 1,4-dioxan (133 mL) a fost tratată cu 1,0 M carbonat de potasiu în apă (53,4 mL, 53,4 mmol), degazată cu azot 5 min, tratată cu aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu (II) (3,27 g, 4,00 mmol), degazată cu azot timp de 5 min suplimentare, și agitată la 100°C timp de 19 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu acetat de etil (200 mL) și saramură (50 mL), filtrat pe Celite și Celitele au fost clătite cu acetat de etil suplimentar. Stratul apos de la filtrat a fost separat și extras cu acetat de etil (200 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate la o spumă maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MeOH în diclorometan (0% până la 10%) a dat produsul dorit ca spumă roșie/maro care nu a fost complet pură. Acest material a fost repurificat prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MeOH în diclorometan (0% până la 15%) pentru a da produsul dorit ca o spumă portocalie/maro care încă nu a fost complet pură. Acest material a fost repurificat prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil (conținând 5% MeOH) în hexani (0% până la 100%) pentru a da produsul dorit ca spumă albă care încă a conținut impurități. Acest material a fost repurificat prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetonitril (conținând 5% MeOH) în diclorometan (0% până la 100%) pentru a da produsul dorit (4,67 g, 40,4%) ca spumă albă. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,61 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). LCMS pentru C₁₇H₁₄F₆N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 434,1; Găsit: 434,1.

Exemplul 2: Preparare și caracterizare de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IA (bază liberă)

O fiolă a fost încărcată cu 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (0,050 g, 0,115 mmol) și agitată la 80°C în timp ce o soluție preamestecată 1:2 de acetat de izopropil (0,676 mL) / heptan (1,34 mL) a fost adăugată în picătură. După ce s-au adăugat 2 mL, solidul nu a fost complet dizolvat și unele părți au rămas pe fundul fiolei. După ce aproape toate solidele s-au dizolvat, s-au format noi solide pe pereții fiolei. Mai multe solide s-au format după agitare la 80°C timp de 2 ore. După răcirea la temperatura ambiantă, solidele au fost filtrate și spălate cu heptan. Solidele au fost colectate și uscate sub presiune redusă timp de 30 min pentru a da 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (Forma IA) (33,2 mg, 66,4%) ca solid alb.

Forma IA a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei IA este prezentat în Figura 1 și datele vârfurilor sunt prezentate mai jos în Tabelul 1.

Tabelul 1. Date ale vârfurilor XRPD pentru Forma IA.

2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
8,2	0,9
8,6	21,5
9,5	34,3
10,3	92,1
10,8	1,0
12,8	1,1
2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
13,0	5,0
13,6	7,8
14,2	4,1
14,9	100
16,5	2,3
17,3	43,8
17,8	22,6
18,1	1,3
19,0	29,9
19,2	49,7

19,5	8,1
19,9	1,6
20,1	25,4
20,4	15,1
20,6	39,6
21,2	16,8
21,5	6,6
21,8	0,6
22,2	26,6
22,5	4,0
23,0	0,8
23,6	3,2
24,0	42,4
24,3	8,2
24,6	4,2
25,6	7,4
25,8	7,6
26,3	4,3
26,8	12,9
27,4	9,9
27,9	4,4
28,2	1,7
28,7	37,4
29,6	1,3

Analiza DSC a Formei IA a dezvăluit un vârf endotermic cu un debut de temperatură de 191,9°C și un maxim la 193,2°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 2.

5 Analiza TGA a Formei IA a dezvăluit o pierdere semnificativă în greutate peste 200°C din cauza descompunerii mostrei. Termograma TGA este prevăzută în Figura 3.

Forma IA a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

Exemplul 3: Preparare și caracterizare de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IIA (bază liberă)

10 Aproximativ 100 mg de bază liberă de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă a fost dizolvată în 1 mL de acetat de izopropil într-o fiolă din sticlă clară de 4 mL. La soluție, s-au adăugat 2 mL de heptan cu agitare la temperatura ambiantă. Amestecul a fost încălzit la 80°C cu agitare timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă și agitat timp de 1 oră. Solidul a fost colectat prin filtrare și uscat în aer pentru a da 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (Forma IIA).

15 Forma IIA a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei IIA este prezentat în Figura 4 și datele vârfurilor sunt prezentate mai jos în Tabelul 2.

Tabelul 2. Datele vârfurilor XRPD pentru Forma IIA.

2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
9,1	29,8
10,0	2,2
11,1	38,6
12,6	77,6
13,5	24,8
14,1	5,6

15,4	3,6
16,1	24,0
16,9	41,4
18,0	75,7
18,4	35,0
19,0	77,5
19,7	25,5
19,9	19,5
20,1	40,9
20,5	58,2
21,0	1,1
21,4	2,1
21,6	1,3
21,9	100
23,7	29,4
23,8	39,7
25,1	22,5
25,3	33,1
25,8	33,9
26,3	13,6
2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
26,4	3,3
27,3	35,5
28,3	13,2
29,6	15,4

Analiza DSC a Formei IIA a dezvăluit un vârf endotermic cu un debut de temperatură de 177,2°C și un maxim la 179,7°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 5.

Analiza TGA a Formei IIA a dezvăluit o pierdere semnificativă în greutate peste 200°C din cauza descompunerii mostrei. Termograma TGA este prevăzută în Figura 6. Forma IIA a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

Exemplul 4: Preparare și caracterizare de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Forma cristalină IIIA (bază liberă)

Aproximativ 72 mg de bază liberă de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă au fost dizolvate în 1 mL de MeOH într-o fiolă din sticlă clară de 4 mL. Soluția a fost evaporată la sec la temperatura ambiantă. Solidul rezultat, care este un solvat MeOH, a fost uscat la 60°C sub vid peste noapte pentru a da 2-(3-(8-amino-6(trifluorometil)imidazo [1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (Forma IIIA).

Forma IIIA a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei IIIA este prezentat în Figura 7 și datele vârfului sunt prezentate mai jos în Tabelul 3.

Tabelul 3. Datele vârfulor XRPD pentru Forma IIIA.

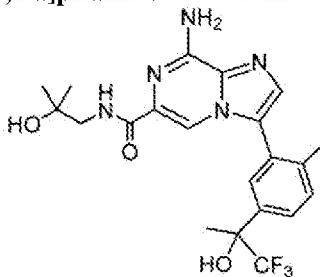
2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
8,1	10,0
10,6	44,4
12,4	5,0
12,8	6,7
13,5	100
14,2	60,9

15,8	3,3
16,4	25,7
17,1	28,3
17,9	29,1
19,8	7,8
20,3	60,6
20,8	15,8
21,6	2,7
22,3	6,5
22,8	10,9
23,5	10,8
2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
24,1	24,6
24,6	15,0
24,8	18,0
25,2	10,0
25,8	10,8
26,6	13,0
27,5	24,0
28,8	6,8
29,2	4,8
29,8	2,1

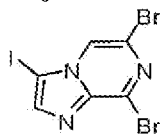
Analiza DSC a Formei IIIA a dezvăluit un vârf endotermic cu un debut de temperatură de 134,3°C și un maxim la 143,0°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 8.

- 5 Analiza TGA a Formei IIIA a dezvăluit o pierdere semnificativă în greutate peste 200°C din cauza descompunerii mostrei. Termograma TGA este prevăzută în Figura 9. Forma IIIA a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

Exemplele de referință 5-6. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (Enantiomerii 1 și 2)

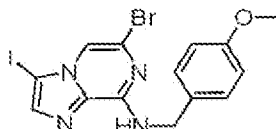


- 10 **Etapa 1. 6,8-Dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazină**



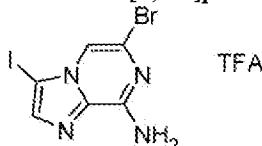
- 15 La o soluție de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazină (0,50 g, 1,8 mmol) [blocuri combi, OR7964] în DMF (12 mL) s-a adăugat N-iodosuccinimidă (0,45 g, 2,0 mmol). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 60°C timp de 15,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. Solidul rezultat a fost preluat în diclorometan (DCM). Stratul organic a fost spălat secvențial cu apă și Na₂S₂O₃ (apos) saturat. Stratul organic a fost apoi uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat pentru a da compusul din titlu ca solid galben deschis (0,64 g, 88%). LCMS pentru C₆H₃Br₂IN₃ (M+H)⁺: calculat m/z = 401,8, 403,8, 405,8; găsit 401,8, 403,7, 405,6.

Etapa 2. 6-Bromo-3-iodo-N-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină



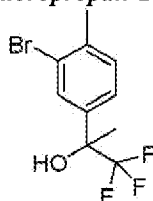
O soluție de 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazină (1,67 g, 3,57 mmol), N,N-diizopropiletilamină (1,24 mL, 7,13 mmol), și (4-metoxifenil)metanamină (0,512 mL, 3,92 mmol) în iPrOH (11,9 mL) a fost încălzită într-un cuptor cu microunde la 110°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție solidificat a fost diluat cu izopropanol (75 mL) și apă (19 mL) și agitat timp de 10 min. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da produsul dorit (1,41 g, 86,1%) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru $C_{14}H_{13}BrIN_4O$ (M+H)⁺: calculat m/z = 458,9, 460,9; găsit 459,0, 461,0.

Etapa 3. Trifluoroacetat de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină



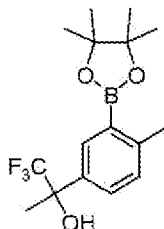
O soluție de 6-bromo-3-iodo-N-(4-metoxibenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (2,72 g, 5,92 mmol) în acid trifluoroacetic (TFA, 14,8 mL) a fost agitată la 55°C timp de 5,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și reconcentrat după diluarea cu acetoneitril (2x). Solidul a fost diluat cu acetat de etil (12 mL) și agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Suspensia a fost diluată cu hexani (12 mL) în picătură și agitată la temperatura camerei timp de 75 min. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da produsul dorit (2,03 g, 75,7%) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru $C_6H_5BrIN_4$ (M+H)⁺: calculat m/z = 338,9, 340,9; găsit 338,8, 340,8.

Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



O soluție de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-onă (1,20 g, 5,63 mmol) [Aldrich, 579734] în tetrahidrofuran (22,5 mL) la 0°C a fost tratată cu trimetil(trifluorometil)silan (1,00 mL, 6,76 mmol) [Aldrich, 488712] și agitată la 0°C timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu 1,0 M fluorură de tetra-n-butilamoniu în tetrahidrofuran (0,282 mL, 0,282 mmol) la 0°C și agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, tratat cu 1,0 M fluorură de tetra-nbutilamoniu suplimentară în tetrahidrofuran (6,76 mL, 6,76 mmol), și agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (100 mL) și spălat cu saramură (2 x 75 mL). Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 30%) a dat produsul dorit (1,54 g, 96,7%) ca ulei galben. LCMS pentru $C_{10}H_9BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z = 265,0, 267,0; Găsit: 264,9, 267,0.

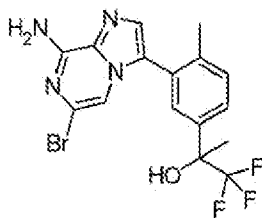
Etapa 5. 1,1,1-Trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)propan-2-ol



Un amestec de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,252 g, 0,890 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,294 g, 1,16 mmol) și acetat de potasiu (0,288 g, 2,94 mmol) în tetrahidrofuran (4,95 mL) a fost degazat cu azot timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu clorură de trifenilfosfină paladiu (0,025 g, 0,036 mmol), degazat cu azot timp de alte 5 min, și încălzit la 135°C la microunde timp de 20 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și filtrat printr-un cartuș de 0,5 micrometri care a fost clătit cu acetat de etil. Filtratul a fost spălat cu apă și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie rapidă pe

coloană utilizând eter în hexani (0% - 50%) a dat produsul dorit (272 mg, 92,5%) ca ulei incolor. LCMS pentru $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 331,2; Găsit: 331,2.

Etapa 6. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



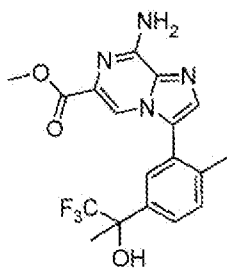
5

Un amestec de trifluoroacetat de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Etapa 3, 0,855 g, 1,89 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Etapa 5; 0,623 g, 1,89 mmol), și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (0,131 g, 0,113 mmol) în etanol (12,6 ml) a fost tratat cu 2,0 M carbonat de sodiu în apă (1,89 ml, 3,77 mmol), degazat cu azot timp de 5 min, și încălzit într-un reactor cu microunde la 130°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat parțial pentru a îndepărta etanolul și diluat cu acetat de etil și apă. Solidele au fost îndepărtate prin filtrare și stratul apos al filtratului a fost separat și extras cu acetat de etil (2x). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 2%) a dat produsul dorit (610 mg, 77,8%) ca spumă albă. LCMS pentru $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 415,0, 417,0; Găsit: 415,0, 417,0.

10

15

Etapa 7. 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo [1,2a]pirazin-6-carboxilat de metil



20

O soluție de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Etapa 6; 0,250 g, 0,602 mmol) în metanol (16,1 ml) a fost tratată cu trietilamină (0,336 ml, 2,41 mmol), și degazată cu azot timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (0,049 g, 0,060 mmol), degazat cu azot timp de alte 5 min, saturat cu CO prin barbotarea gazului prin subsuprafața de reacție timp de 3 min, și încălzit la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat și uleiul roșu rezultat a fost diluat cu acetat de etil, apă, și bicarbonat de sodiu saturat. Stratul apos a fost separat și reextras cu acetat de etil (2x). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 4%) a dat produsul dorit (158 mg, 66,5%) ca un solid uleios chihlimburiu. LCMS pentru $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 395,1; Găsit: 395,1.

25

30

Etapa 8. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă

35

O soluție de 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2a]pirazin-6-carboxilat de metil (Etapa 7, 0,080 g, 0,203 mmol) în THF (3,38 mL) a fost tratată cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,181 g, 2,03 mmol) urmată de trimetilaluminu (0,507 mL, 1,01 mmol) (2 M în toluen) și agitată la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost tratat cu trimetilaluminu suplimentar (0,70 ml, 1,40 mmol) (2 M în toluen) și agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu metanol, și filtrat pe un strat de Celite®. După clătire cu MeOH (2x), filtratul a fost concentrat la un ulei chihlimburiu. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (0-5% MeOH/DCM) a dat compusul din titlu ca un solid uleios (26 mg, 28%) care a fost un amestec de enantiomeri. Amestecul racemic a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 12% etanol în hexani, la un debit de 18 mL/min, încărcare ~ 8 mg în 800 μL etanol). Primul vârf care a eluat a avut un timp de retenție de 11,9 min (Exemplul 1;

45

Enantiomerul 1). Cel de al doilea vârf care a eluat a avut un timp de retenție de 16,1 min (Exemplul 2, Enantiomerul 2).

Exemplul 5 (Enantiomerul 1): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H) $^+$: $m/z = 452,2$; Găsit: 452,1.

Exemplul 6 (Enantiomerul 2): ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H) $^+$: $m/z = 452,2$; Găsit: 452,2.

Exemplul de referință 7: Preparare și caracterizare de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Forma cristalină IB (bază liberă)

Un balon cu fund rotund a fost încărcat cu 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (Enantiomerul 2 din Exemplul 6, Etapa 8; 184 g, 408 mmol) și acetat de izopropil (950 mL). Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră, răcit la temperatura camerei (RT), și agitat la RT peste noapte. Solidele au fost colectate pentru a da 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Forma IB, 152 g, 82,8%).

Forma IB a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei IB este prezentat în figura 10 și datele vârfului sunt prezentate mai jos în Tabelul 4.

Tabelul 4. Datele vârfulor XRPD pentru Forma IB.

2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
6,2	31,8
9,6	0,6
10,4	8,8
11,4	12,4
11,6	6,7
2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
12,0	15,6
12,4	4,2
12,6	3,9
13,9	6,0
14,4	10,6
15,1	0,5
15,6	100
16,0	26,8
16,7	49,1
16,9	12,6
17,4	2,9
18,3	9,0
18,9	5,4
19,3	4,3
19,9	19,4
20,2	2,6
20,7	68,4
21,0	4,0
21,3	21,9
21,9	5,2
22,3	10,4

22,9	0,6
23,2	29,4
23,8	0,5
24,1	8,9
24,4	1,3
24,8	1,5
25,0	1,1
25,5	8,2
26,0	2,3
27,1	16,8
27,3	2,2
28,0	7,9
29,1	3,0
29,7	0,4

Analiza DSC a Formei IB a dezvăluit un vârf endotermic cu un debut de temperatură de 172,2°C și un maxim la 174,2°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 11. Forma IB a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

5 **Exemplul de referință 8: Preparare și caracterizare de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a] pirazin-6-carboxamidă, Forma cristalină IIB (bază liberă)**

10 O fiolă a fost încărcată cu 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (Enantiomerul 2 din Exemplul 6, Etapa 8; 252 mg, 0,559 mmol) și acetat de izopropil (1,25 mL) și solidele s-au dizolvat încet. Amestecul a fost tratat cu heptan (0,35 mL) până când solidele au persistat. Amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 30 min și agitat la RT peste noapte. Solidele au fost colectate pentru a da 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a] pirazin-6-carboxamidă (Forma IIB, 116 mg, 46,0%).

15 Forma IIB a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei IIB este prezentat în Figura 12 și datele vârfurilor sunt prezentate mai jos în Tabelul 5.

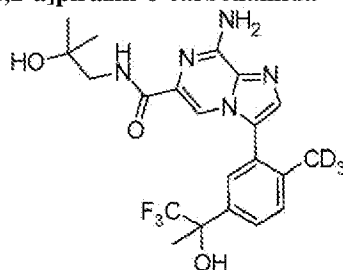
Tabelul 5. Datele vârfurilor XRPD pentru Forma IIB.

2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
4,3	59,1
6,2	0,5
7,4	100
8,6	7,6
11,3	2,1
13,3	34,1
14,7	10,5
14,9	4,1
15,3	58,1
15,5	47,3
17,0	78,5
17,2	41,1
18,1	34,9
18,8	63,6
19,6	15,1
19,8	10,0
20,1	79,7

20,8	0,6
21,4	32,3
22,4	1,5
22,7	6,9
23,5	36,0
24,1	6,8
25,1	6,3
25,8	28,3
26,2	18,0
26,5	13,9
2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
26,9	1,0
27,3	19,5
27,9	14,6
28,4	3,1
28,6	4,0
29,0	3,9
29,3	3,8
29,6	2,4

Analiza DSC a Formei IIB a dezvăluit un vârf endotermic cu un debut de temperatură de 161,7°C și un maxim la 165,4°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 8. Forma IIB a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

5 **Exemplul de referință 9. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă**



Etapa 1. 1-(4-(Metil-d₃)fenil)etan-1-onă



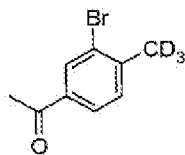
10

O soluție de acid (4-acetilfenil)boronic (1,00 g, 6,10 mmol) [Aldrich, 470821], bis(di-terțbutil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dichloropaladiu(II) (0,108 g, 0,152 mmol), și fluorură de cesiu (3,24 g, 21,4 mmol) în DMF (10,2 mL) și apă (2,03 mL) a fost degazată cu azot timp de 10 min, tratată cu iodometandis (1,44 mL, 23,2 mmol), și agitată la 45°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și diluat cu apă și acetat de etil. Stratul apos a fost separat și extras cu acetat de etil (2x). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate (60-70 Torr, baie la 25°C) pentru a da produsul dorit (546 mg, 65,3%) ca ulei galben care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H). LCMS pentru C₉H₈D₃O (M+H)⁺: m/z = 138,1; Găsit: 138,1.

15

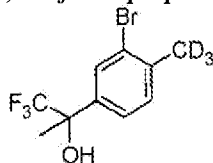
20

Etapa 2. 1-(3-Bromo-4-(metil-d₃)fenil)etan-1-onă



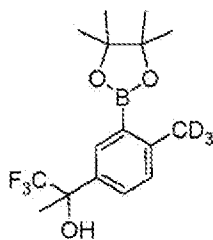
- O suspensie de clorură de aluminiu (13,6 g, 102 mmol) în diclorometan (24 mL) a fost tratată cu 1-(4-(metil-d₃)fenil)etan-1-onă (6,35 g, 46,3 mmol) în picătură printr-o seringă timp de 5 min. Materialul rezidual din seringă a fost clătit cu diclorometan (7,0 mL) și adăugat la amestecul de reacție în picătură.
- 5 După exoterma inițială, amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la rt timp de 3 min, agitat la 35°C timp de 5 min, și tratat cu brom (2,38 mL, 46,3 mmol) în picătură timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 25 min și apoi adăugat încet într-un amestec de diclorometan (50 mL), 1 N HCl (100 mL), și gheață. Amestecul de reacție rezidual a fost clătit în amestec de diclorometan/HCl/gheață cu diclorometan suplimentar. Amestecul a fost încălzit la temperatura camerei (rt) și straturile au fost
- 10 separate. Stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 × 75 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură. Soluțiile de spălare cu bicarbonat de sodiu și saramură au conținut produs și acestea au fost combinate, acidulate cu 1M HCl, și extrase cu diclorometan (2 × 50 mL). Straturile organice au fost toate combinate, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei galben. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% -
- 15 15%) a dat produsul dorit (9,08 g, 90,8%) ca solid galben deschis. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). LCMS pentru C₉H₇D₃BrO (M+H)⁺: m/z = 216,0, 218,0; Găsit: 216,0, 218,0.

Etapa 3. 2-(3-Bromo-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



- 20 O soluție de 1-(3-bromo-4-(metil-d₃)fenil)etan-1-onă (9,08 g, 42,0 mmol) în tetrahidrofuran (168 mL) la 0°C a fost tratată cu trimetil(trifluorometil)silan (8,07 mL, 58,8 mmol) [Aldrich, 488712] și agitată la 0°C timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu 1,0 M fluorură de tetra-n-butilamoniu în tetrahidrofuran (2,10 mL, 2,10 mmol) la 0°C și agitat la temperatura camerei timp de
- 25 1 oră. Amestecul de reacție a fost tratat cu 1,0 M fluorură de tetra-n-butilamoniu în tetrahidrofuran (12,6 mL, 12,6 mmol) și apă (9,8 mL) și agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (100 mL) și extras cu acetat de etil (3 × 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 20%) a dat
- 30 produsul dorit (13,3 g, 111%) ca ulei galben. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,41 (br s, 1H), 1,76 (s, 3H).

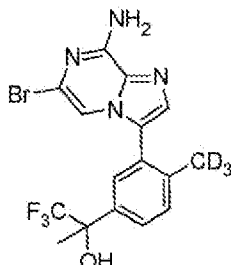
Etapa 4. 1,1,1-Trifluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol



- 35 O suspensie de bis(pinacolato)diboron (12,8 g, 50,2 mmol) și acetat de potasiu (8,63 ml, 138 mmol) în dioxan (24 mL) a fost tratată cu 2-(3-bromo-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (13,3 g, 41,8 mmol). 2-(3-Bromo-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-olul rezidual a fost clătit cu dioxan (106 mL) și adăugat la amestecul de reacție care a fost degazat cu azot timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (1,16 g, 1,67 mmol), degazat cu azot timp
- 40 de alte 10 min, și agitat la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la rt, degazat cu azot timp de 5 min, tratat cu diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) suplimentară (1,16 g, 1,67 mmol), degazat cu azot timp de alte 5 min, și agitat la 100°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celite® și clătit cu THF și acetat de etil. Filtratul a fost spălat cu 1:1 apă/saramură (300 mL). Stratul apos a fost reextras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și

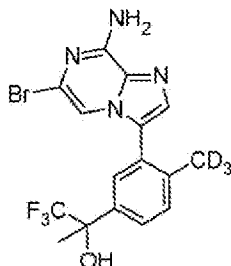
concentrate la un ulei maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% - 20%) a dat produsul dorit (14,4 g, 84,7%) ca ulei galben pal. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,43 (br s, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). LCMS pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{D}_3\text{BF}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 334,2$; Găsit: 334,3.

5 **Etapa 5. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (amestec racemic)**



10 O soluție de 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (14,5 g, 35,6 mmol) în dioxan (178 mL) a fost tratată cu 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (12,1 g, 35,6 mmol), degazată cu azot timp de 5 min, tratată cu aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu (II) (5,81 g, 7,11 mmol), și degazată cu azot timp de alte 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu 1,0 M carbonat de potasiu în apă (107 ml, 107 mmol), degazat cu azot timp de 5 min, și agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și filtrat pe
15 Celite®. Celitele® au fost clătite cu acetat de etil și apă. Filtratul a fost diluat cu apă (150 mL) și extras cu acetat de etil (3 × 100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei de culoare închisă. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 5%) și repurificarea prin cromatografie rapida pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 100%) au dat produsul dorit (13,8 g, 92,8%). LCMS pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{D}_3\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 418,1, 420,1$; Găsit: 418,0, 420,0.

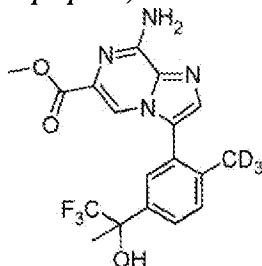
20 **Etapa 6. Al doilea enantiomer de eluare al 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-olului**



25 Amestecul racemic de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)1,1,1-trifluoropropan-2-ol a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 20% etanol în hexani, la un debit de 20 mL/min, încărcare ~ 200 mg în 4 mL etanol). Primul vârf care a eluat a avut un timp de retenție de 9,6 min. Cel de al doilea vârf care a eluat a avut un timp de retenție de 14,6 min.

30 **Vârful 2:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). LCMS pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{D}_3\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 418,1, 420,1$; Găsit: 418,0, 420,0.

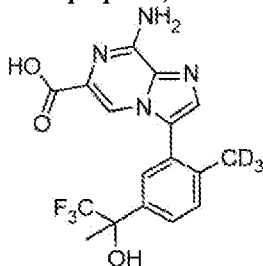
Etapa 7. 8-Amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil (un singur enantiomer preparat)



35 O soluție de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (vârful 2 din Etapa 6, 4,95 g, 48,9 mmol) în metanol (163 mL) și DMF (40,7

mL) a fost tratată cu trietilamină (6,81 mL, 48,9 mmol), și degazată cu azot timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (0,998 g, 1,22 mmol), degazat cu azot timp de alte 5 min, saturat cu CO prin barbotarea gazului prin subsuprafața de reacție timp de 3 min, și încălzit la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat și uleiul rezultat a fost diluat cu acetat de etil și apă. Stratul apos a fost separat și reextras cu acetat de etil (3x). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă, soluție saturată de clorură de amoniu, și saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 5%) a dat produsul dorit (4,49 g, 92,4%) ca un solid portocaliu. LCMS pentru C₁₈H₁₅D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 398,1; Găsit: 398,3.

10 **Etapa 8. Acid 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic (un singur enantiomer preparat)**



O soluție de 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil (4,49 g, 11,3 mmol) (singurul enantiomer din Etapa 7) în metanol (113 mL) a fost tratată cu 1,0 M hidroxid de sodiu (56,5 mL, 56,5 mmol) și agitată la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a îndepărta metanolul, diluat cu apă (50 mL), și extras cu acetat de etil (50 mL, apoi 20 mL). Straturile combinate de acetat de etil au fost extrase cu 1,0 M hidroxid de sodiu suplimentar (3 × 20 mL). Straturile apoase de bază combinate au fost ajustate la pH - 5 cu acid citric (7,6 g). Stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 × 150 mL). Stratul apos a fost diluat cu saramură și extras cu acetat de etil (150 mL). Straturile organice combinate au fost concentrate pentru a da produsul dorit (4,06 g, 93,8%) ca solid aramiu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). LCMS pentru C₁₇H₁₃D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 384,1; Găsit: 384,2.

25 **Etapa 9. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă**

O soluție de acid 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic (4,06 g, 10,6 mmol) (singurul enantiomer din Etapa 8) în DMF (106 mL) a fost tratată cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,44 g, 16,2 mmol) [Ark Pharm, AK37803] și HATU (6,16 g, 16,2 mmol), agitată timp de 15 min, tratată cu trietilamină (4,43 mL, 31,8 mmol), și agitată la rt timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (500 mL) și saramură (100 mL) și extras cu acetat de etil (3 × 150 mL). Organicele combinate au fost spălate cu clorură de amoniu saturată (150 mL), 11% carbonat de sodiu (150 mL), și saramură (100 mL), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei chihlimbariu. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 5%) a dat produsul dorit (4,28 g, 89,0%) ca spumă. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,23 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). LCMS pentru C₂₁H₂₂D₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 455,2; Găsit: 455,2.

40 **Exemplul de referință 10: Preparare și caracterizare de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Forma cristalină IC (bază liberă)**

Un flacon cu fund rotund a fost încărcat cu 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (4,60 g, 10,1 mmol) și acetat de izopropil (25,5 mL) care a fost încălzit la 80°C. Amestecul a fost agitat la 80°C și solidele au început să se formeze în 5 min. Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Căldura a fost întreruptă și amestecul a fost agitat timp de 1 oră în timp ce s-a răcit la rt. Amestecul a fost tratat cu heptan (25,5 mL) în picătură dintr-o pâlnie de adăugare timp de 35 min și agitat la rt timp de 40 min. Solidele au fost colectate, spălate cu 1:1 acetat de izopropil / heptan (10 mL) și uscate sub presiune redusă la 60°C timp de 24 ore, pentru a da 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Forma I) (4,16 g, 90,4%).

Forma IC a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei IC este prezentat în Figura 14 și datele vârfurilor sunt prezentate mai jos în Tabelul 6.

Tabelul 6. Datele vârfurilor XRPD pentru Forma IC.

2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
6,2	100
10,4	6,4
11,3	6,0
11,5	3,7
11,9	17,3
12,5	10,1
13,8	3,5
14,4	5,5
15,6	51,0
16,0	55,2
16,7	66,3
16,9	7,5
17,4	2,9
18,3	8,6
18,8	17,1
19,2	1,4
2-Teta (°)	Intensitate relativă (%)
19,9	20,4
20,2	1,4
20,7	24,4
21,0	4,1
21,2	47,0
21,8	3,7
22,3	16,6
23,2	17,0
24,1	12,4
24,4	1,9
24,8	1,7
24,9	0,9
25,3	0,8
25,5	3,9
25,9	1,5
27,0	14,7
27,3	3,4
27,9	5,8
29,1	1,4
29,7	1,2

5 Analiza DSC a Formei IC a dezvăluit un vârf endotermic cu un debut de temperatură de 173,4°C și un maxim la 179,0°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 15. Forma IC a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

Exemplul 11. Sare a acidului bromhidric (HBr) de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă

Baza liberă a 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidei (98,81 mg) a fost dizolvată în 2,5 mL de metanol într-o fiolă din sticlă clară de 4 mL. La soluție, s-au adăugat 42,4 μ L de 6M soluție apoasă de HBr (1,2 echiv.) și s-a amestecat bine. Soluția a fost evaporată la temperatura camerei pentru a obține cristale de sare de HBr.

5 **Exemplul 12. Caracterizarea sării cristaline a acidului bromhidric (HBr) de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă**

10 Date despre cristal: C₃₅H₃₂Br₂F₁₂N₁₀O₅, din metanol, incolor, placă neregulată, -0,450 × 0,210 × 0,060 mm, monoclinic, C₂, a = 20,055(7) Å, b = 10,115(4) Å, c = 21,363(8) Å, beta = 94,953(7), vol = 4318(3) Å³, Z = 4, T = -40°C, masă formulă = 1060,52, densitatea = 1,631 g/cm³, μ (Mo) = 1,98mm⁻¹.

15 Colectarea datelor: Colectarea datelor a fost efectuată utilizând un sistem Bruker SMART APEX-II CCD, radiație MoKalfa, tub de focalizare standard, putere anodică = 50 kV × 30 mA, distanța de la cristal la placă = 5,0 cm, 512 × 512 pixeli/cadru, centru fascicul = (259,19,253,13), cadre totale = 2635, oscilație/cadru = 0,50°, expunere/cadru = 40,1 sec/cadru, integrare SAINT, hkl min/max = (-26,26,-12,13,-27,27), date introduse în shelx = 38968, date unice = 9756, interval doiteta = 4,51 până la 55,43°, completivitate la doi-teta 55,43 = 99,60%, R(int- χ) = 0,0672, corecție SADABS aplicată.

20 Soluție și rafinare: Structura cristalului a fost rezolvată utilizând XS(Shelxtl) și rafinând utilizând pachetul software shelxtl. Rafinarea a fost cu cele mai mici pătrate cu matrice completă pe F², factorii de dispersie din tabelele Int. Tab. Vol C 4.2.6.8 și 6.1.1.4, numărul de date = 9756, numărul de restricții = 1, numărul de parametri = 584, raportul date/parametri = 16,71, măsura de potrivire pe F² = 1,14, indici R [$I > 4\sigma(I)$] R₁ = 0,0648, wR₂ = 0,1560, indici R (toate datele) R₁ = 0,1004, wR₂ = 0,1719, diferență max între vârf și gaură = 1,795 și -0,642 e/Å³, parametrul promotor rafinat = 0,038(6). Toți atomii de hidrogen au fost idealizați utilizând un model de suprapunere. Tabelul 7 prezintă coordonatele atomice (x10⁴) și parametri echivalenți de deplasare izotropică (Å² × 10³). U(echiv) este definit ca o treime din urma tensorului U_{ij} ortogonalizat. Tabelul 8 prezintă lungimile de legare [Å] și unghiurile [grade]. Tabelul 9 prezintă parametrii de deplasare anizotropici (Å² × 10³).

25 Rezultate: Această analiză a confirmat structura sării acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă. Unitatea asimetrică conține două molecule de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, două bromuri pentru a echilibra sarcina, și o moleculă de solvent de metanol, așa cum se arată în Figurile 16A-16B. Stabilirile enantiomerice au fost pe baza parametrului promotor care a fost rafinat până la 0,038(6). Acest studiu a determinat configurația absolută la centrul chirali C15 = S- și C35 = S-.

Tabelul 7.

	x	y	z	U(echiv)
Br(1)	5582(1)	9450(1)	4009(1)	42(1)
Br(2)	5862(1)	10538(1)	1429(1)	55(1)
F(1)	6628(3)	14263(6)	1224(3)	55(2)
F(2)	6580(3)	15776(7)	1906(3)	69(2)
F(3)	5777(3)	15548(8)	1169(3)	76(2)
F(4)	2936(3)	16054(7)	74(2)	64(2)
F(5)	2172(3)	16617(6)	663(3)	53(2)
F(6)	2941(3)	17995(6)	485(3)	64(2)
F(21)	-154(3)	10814(6)	4245(3)	56(2)
F(22)	-36(4)	9202(6)	3634(4)	77(2)
F(23)	718(3)	9617(9)	4368(4)	95(3)
F(24)	2863(3)	8853(7)	5238(2)	50(2)
F(25)	2167(2)	8776(5)	4410(3)	42(1)
F(26)	2742(3)	7056(5)	4708(3)	49(1)
O(1)	3939(3)	16429(6)	1010(3)	37(1)
O(2)	3666(3)	17493(7)	2068(3)	43(2)
O(21)	3946(3)	8374(6)	4603(3)	32(1)
O(22)	2767(3)	7895(7)	3331(3)	36(2)

MD/EP 3847175 T2 2024.08.31

O(40)	4500(4)	14342(10)	397(4)	75(2)
N(1)	4949(3)	11437(8)	3026(3)	36(2)
N(2)	6280(3)	13465(8)	2462(4)	36(2)
N(3)	4935(3)	12867(7)	2259(3)	28(2)

	x	y	z	U(echiv)
N(4)	6392(4)	11972(9)	3289(4)	45(2)
N(5)	2564(4)	17096(8)	1956(4)	39(2)
N(21)	1533(4)	13615(8)	2454(4)	33(2)
N(22)	219(3)	11535(8)	3008(4)	39(2)
N(23)	1563(3)	12205(7)	3219(3)	31(2)
N(24)	98(4)	12981(9)	2172(4)	50(2)
N(25)	3891(3)	7901(8)	3415(3)	39(2)
C(1)	4279(4)	12394(8)	2289(4)	28(2)
C(2)	4303(4)	11526(9)	2766(4)	32(2)
C(3)	5320(4)	12256(9)	2717(4)	31(2)
C(4)	6017(4)	12567(10)	2820(4)	35(2)
C(5)	5853(4)	13980(9)	1980(4)	33(2)
C(6)	5199(4)	13700(9)	1858(4)	34(2)
C(7)	6210(5)	14906(11)	1569(5)	49(3)
C(8)	3706(4)	12918(9)	1867(4)	31(2)
C(9)	3210(4)	12062(10)	1606(4)	35(2)
C(10)	2685(4)	12628(10)	1211(4)	39(2)
C(11)	2677(4)	13941(10)	1064(4)	34(2)
C(12)	3181(4)	14780(9)	1310(4)	29(2)
C(13)	3678(4)	14244(8)	1725(3)	26(2)
C(14)	3214(5)	10601(11)	1716(6)	54(3)
C(15)	3278(4)	16231(9)	1162(4)	28(2)
C(16)	2819(5)	16748(10)	589(4)	36(2)
C(17)	3181(4)	17041(9)	1765(4)	29(2)
C(21)	2216(4)	12663(9)	3209(4)	31(2)
C(22)	2176(4)	13579(10)	2730(4)	36(2)
C(23)	1158(4)	12776(9)	2745(4)	32(2)
C(24)	462(4)	12442(10)	2644(4)	34(2)
C(25)	628(4)	11023(9)	3491(4)	35(2)
C(26)	1280(4)	11327(8)	3631(4)	33(2)
C(27)	287(4)	10187(10)	3932(5)	42(2)
C(28)	2774(4)	12198(8)	3629(4)	27(2)
C(29)	3264(4)	13027(8)	3916(4)	30(2)
C(30)	3753(5)	12484(9)	4315(4)	35(2)
C(31)	3802(4)	11136(9)	4439(4)	32(2)
C(32)	3317(4)	10301(8)	4149(4)	22(2)
C(33)	2819(4)	10830(8)	3738(4)	26(2)
C(34)	3239(5)	14511(10)	3811(5)	45(2)
	x	y	z	U(echiv)

MD/EP 3847175 T2 2024.08.31

C(35)	3344(4)	8814(9)	4276(4)	29(2)
C(36)	2773(4)	8377(9)	4650(4)	34(2)
C(37)	3309(4)	8112(9)	3631(4)	27(2)
C(41)	4168(10)	13090(30)	222(9)	147(10)

Tabelul 8.

F(1)-C(7)	1,332(12)
F(2)-C(7)	1,323(12)
F(3)-C(7)	1,334(12)
F(4)-C(16)	1,343(11)
F(5)-C(16)	1,327(11)
F(6)-C(16)	1,307(11)
F(21)-C(27)	1,315(11)
F(22)-C(27)	1,322(12)
F(23)-C(27)	1,345(12)
F(24)-C(36)	1,342(10)
F(25)-C(36)	1,341(10)
F(26)-C(36)	1,344(10)
O(1)-C(15)	1,405(10)
O(2)-C(17)	1,211(10)
O(21)-C(35)	1,414(10)
O(22)-C(37)	1,232(9)
O(40)-C(41)	1,46(2)
N(1)-C(3)	1,327(11)
N(1)-C(2)	1,368(10)
N(2)-C(4)	1,326(12)
N(2)-C(5)	1,382(11)
N(3)-C(6)	1,343(11)
N(3)-C(3)	1,342(11)
N(3)-C(1)	1,407(10)
N(4)-C(4)	1,341(11)
N(5)-C(17)	1,338(11)
N(21)-C(23)	1,323(12)
N(21)-C(22)	1,372(11)
N(22)-C(24)	1,323(12)
N(22)-C(25)	1,364(12)
N(23)-C(23)	1,369(11)
N(23)-C(21)	1,392(10)
N(23)-C(26)	1,404(11)
N(24)-C(24)	1,311(11)
N(25)-C(37)	1,310(10)
C(1)-C(2)	1,344(12)
C(1)-C(8)	1,494(11)
C(3)-C(4)	1,432(12)
C(5)-C(6)	1,345(12)

MD/EP 3847175 T2 2024.08.31

C(5)-C(7)	1,506(13)
C(8)-C(13)	1,376(12)
C(8)-C(9)	1,399(12)
C(9)-C(10)	1,413(13)
C(9)-C(14)	1,497(15)
C(10)-C(11)	1,365(14)
C(11)-C(12)	1,388(12)
C(12)-C(13)	1,386(11)
C(12)-C(15)	1,518(12)
C(15)-C(17)	1,552(12)
C(15)-C(16)	1,556(11)
C(21)-C(22)	1,377(12)
C(21)-C(28)	1,450(11)
C(23)-C(24)	1,435(12)
C(25)-C(26)	1,351(12)
C(25)-C(27)	1,478(13)
C(28)-C(29)	1,394(12)
C(28)-C(33)	1,404(12)
C(29)-C(30)	1,359(12)
C(29)-C(34)	1,517(13)
C(30)-C(31)	1,391(13)
C(31)-C(32)	1,393(11)
C(32)-C(33)	1,380(11)
C(32)-C(35)	1,529(12)
C(35)-C(36)	1,518(11)
C(35)-C(37)	1,546(11)
C(3)-N(1)-C(2)	107,9(7)
C(4)-N(2)-C(5)	115,9(7)
C(6)-N(3)-C(3)	121,4(7)
C(6)-N(3)-C(1)	131,5(7)
C(3)-N(3)-C(1)	107,0(7)
C(23)-N(21)-C(22)	109,4(8)
C(24)-N(22)-C(25)	118,7(7)
C(23)-N(23)-C(21)	110,3(7)
C(23)-N(23)-C(26)	119,0(7)
C(21)-N(23)-C(26)	130,7(7)
C(2)-C(1)-N(3)	106,5(7)
C(2)-C(1)-C(8)	131,6(7)
N(3)-C(1)-C(8)	121,8(7)
C(1)-C(2)-N(1)	108,8(7)
N(1)-C(3)-N(3)	109,8(7)
N(1)-C(3)-C(4)	129,9(8)
N(3)-C(3)-C(4)	120,2(8)
N(2)-C(4)-N(4)	120,9(8)

MD/EP 3847175 T2 2024.08.31

N(2)-C(4)-C(3)	119,5(8)
N(4)-C(4)-C(3)	119,6(8)
C(6)-C(5)-N(2)	126,5(8)
C(6)-C(5)-C(7)	121,6(8)
N(2)-C(5)-C(7)	111,9(8)
N(3)-C(6)-C(5)	116,1(8)
F(2)-C(7)-F(1)	106,0(8)
F(2)-C(7)-F(3)	109,1(9)
F(1)-C(7)-F(3)	106,8(9)
F(2)-C(7)-C(5)	111,7(9)
F(1)-C(7)-C(5)	111,8(9)
F(3)-C(7)-C(5)	111,1(8)
C(13)-C(8)-C(9)	120,0(8)
C(13)-C(8)-C(1)	119,6(7)
C(9)-C(8)-C(1)	120,3(8)
C(8)-C(9)-C(10)	117,1(9)
C(8)-C(9)-C(14)	123,6(8)
C(10)-C(9)-C(14)	119,2(8)
C(11)-C(10)-C(9)	121,7(9)
C(10)-C(11)-C(12)	121,0(8)
C(13)-C(12)-C(11)	117,6(8)
C(13)-C(12)-C(15)	114,4(7)
C(11)-C(12)-C(15)	128,0(8)
C(8)-C(13)-C(12)	122,5(7)
O(1)-C(15)-C(12)	109,1(7)
O(1)-C(15)-C(17)	107,7(7)
C(12)-C(15)-C(17)	108,1(7)
O(1)-C(15)-C(16)	106,0(7)
C(12)-C(15)-C(16)	114,2(7)
C(17)-C(15)-C(16)	111,5(7)
F(6)-C(16)-F(5)	108,3(7)
F(6)-C(16)-F(4)	108,5(8)
F(5)-C(16)-F(4)	106,6(8)
F(6)-C(16)-C(15)	110,6(8)
F(5)-C(16)-C(15)	113,0(7)
F(4)-C(16)-C(15)	109,7(7)
O(2)-C(17)-N(5)	122,8(8)
O(2)-C(17)-C(15)	119,4(8)
N(5)-C(17)-C(15)	117,5(8)
C(22)-C(21)-N(23)	103,9(7)
C(22)-C(21)-C(28)	132,1(8)
N(23)-C(21)-C(28)	124,0(7)
N(21)-C(22)-C(21)	109,2(8)
N(21)-C(23)-N(23)	107,0(7)

MD/EP 3847175 T2 2024.08.31

N(21)-C(23)-C(24)	131,7(8)
N(23)-C(23)-C(24)	121,3(8)
N(24)-C(24)-N(22)	122,1(8)
N(24)-C(24)-C(23)	119,2(9)
N(22)-C(24)-C(23)	118,5(8)
C(26)-C(25)-N(22)	126,0(8)
C(26)-C(25)-C(27)	118,9(9)
N(22)-C(25)-C(27)	114,7(8)
C(25)-C(26)-N(23)	116,2(8)
F(21)-C(27)-F(22)	106,6(7)
F(21)-C(27)-F(23)	106,0(9)
F(22)-C(27)-F(23)	105,7(9)
F(21)-C(27)-C(25)	114,6(8)
F(22)-C(27)-C(25)	111,0(9)
F(23)-C(27)-C(25)	112,4(7)
C(29)-C(28)-C(33)	119,1(7)
C(29)-C(28)-C(21)	123,6(8)
C(33)-C(28)-C(21)	117,3(7)
C(30)-C(29)-C(28)	118,4(8)
C(30)-C(29)-C(34)	120,3(8)
C(28)-C(29)-C(34)	121,2(8)
C(29)-C(30)-C(31)	123,5(8)
C(30)-C(31)-C(32)	118,3(8)
C(33)-C(32)-C(31)	119,2(8)
C(33)-C(32)-C(35)	120,5(7)
C(31)-C(32)-C(35)	120,3(7)
C(32)-C(33)-C(28)	121,4(8)
O(21)-C(35)-C(36)	107,4(7)
O(21)-C(35)-C(32)	114,4(7)
C(36)-C(35)-C(32)	111,2(7)
O(21)-C(35)-C(37)	105,6(7)
C(36)-C(35)-C(37)	110,9(7)
C(32)-C(35)-C(37)	107,3(7)
F(25)-C(36)-F(24)	107,1(7)
F(25)-C(36)-F(26)	106,6(7)
F(24)-C(36)-F(26)	105,9(7)
F(25)-C(36)-C(35)	114,3(7)
F(24)-C(36)-C(35)	110,1(7)
F(26)-C(36)-C(35)	112,4(7)
O(22)-C(37)-N(25)	124,1(7)
O(22)-C(37)-C(35)	121,1(7)
N(25)-C(37)-C(35)	114,5(7)

Tabelul 9.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(1)	47(1)	38(1)	38(1)	8(1)	-8(1)	5(1)

MD/EP 3847175 T2 2024.08.31

Br(2)	62(1)	48(1)	52(1)	12(1)	-1(1)	10(1)
F(1)	56(4)	48(4)	66(4)	-1(3)	28(3)	-3(3)
F(2)	77(4)	53(4)	79(4)	-12(4)	25(3)	-43(4)
F(3)	50(4)	68(5)	110(5)	59(5)	15(4)	8(4)
F(4)	82(5)	80(5)	29(3)	2(3)	-6(3)	13(4)
F(5)	42(3)	56(4)	58(3)	8(3)	-17(3)	10(3)
F(6)	84(5)	43(4)	62(4)	21(3)	-6(3)	10(3)
F(21)	53(4)	53(4)	68(4)	8(3)	28(3)	10(3)
F(22)	95(5)	38(4)	107(5)	-13(4)	52(4)	-32(4)
F(23)	43(4)	103(7)	143(7)	85(6)	21(4)	6(4)
F(24)	46(3)	68(4)	40(3)	-9(3)	17(2)	-8(3)
F(25)	20(2)	46(3)	61(3)	8(3)	7(2)	0(2)
F(26)	55(3)	25(3)	70(4)	8(3)	17(3)	-7(2)
O(1)	31(3)	43(4)	37(3)	9(3)	10(3)	5(3)
O(2)	37(4)	51(5)	40(3)	-5(3)	1(3)	-7(3)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(21)	30(3)	34(4)	31(3)	0(3)	-8(2)	1(3)
O(22)	19(3)	45(4)	44(3)	-13(3)	-3(2)	-2(3)
O(40)	72(5)	83(7)	72(5)	6(5)	14(4)	-2(5)
N(1)	27(4)	34(5)	45(4)	12(4)	-4(3)	-3(3)
N(2)	20(3)	39(5)	49(5)	4(4)	-2(3)	0(3)
N(3)	19(3)	31(4)	35(4)	6(3)	-2(3)	0(3)
N(4)	28(4)	56(6)	50(5)	16(4)	-7(3)	-7(4)
N(5)	26(4)	46(5)	44(4)	-12(4)	2(3)	3(3)
N(21)	27(4)	35(5)	37(4)	13(4)	2(3)	6(3)
N(22)	20(4)	36(5)	62(5)	2(4)	6(3)	1(3)
N(23)	21(3)	28(4)	45(4)	7(3)	10(3)	5(3)
N(24)	25(4)	67(7)	58(5)	15(5)	-4(4)	-10(4)
N(25)	23(4)	59(6)	35(4)	-18(4)	-5(3)	4(3)
C(1)	17(4)	24(4)	41(5)	8(4)	-1(3)	1(3)
C(2)	18(4)	33(5)	44(5)	3(4)	-2(3)	-2(3)
C(3)	22(4)	29(5)	44(5)	8(4)	2(4)	-4(4)
C(4)	27(5)	34(5)	44(5)	3(4)	1(4)	2(4)
C(5)	26(4)	29(5)	45(5)	8(4)	5(4)	2(4)
C(6)	27(4)	33(5)	41(5)	6(4)	3(4)	1(4)
C(7)	36(5)	41(6)	70(7)	14(5)	12(5)	-4(5)
C(8)	26(4)	35(5)	31(4)	-3(4)	0(3)	5(4)
C(9)	25(4)	34(6)	47(5)	-6(4)	-2(4)	-4(4)
C(10)	30(5)	43(6)	44(5)	-1(5)	-4(4)	-5(4)
C(11)	33(5)	39(5)	31(4)	3(4)	-7(4)	0(4)
C(12)	24(4)	30(5)	34(4)	-4(4)	6(3)	-6(3)
C(13)	29(4)	22(5)	28(4)	-1(3)	-2(3)	-2(3)
C(14)	41(5)	33(6)	85(8)	9(6)	-9(5)	-5(5)
C(15)	31(4)	26(5)	27(4)	3(3)	-4(3)	5(3)

C(16)	42(5)	35(5)	30(4)	10(4)	-8(4)	11(4)
C(17)	28(4)	29(5)	30(4)	5(4)	-2(3)	6(4)
C(21)	22(4)	29(5)	42(5)	4(4)	7(4)	0(3)
C(22)	25(4)	34(5)	48(5)	7(4)	3(4)	5(4)
C(23)	25(4)	31(5)	42(5)	1(4)	4(4)	9(4)
C(24)	24(4)	38(5)	40(5)	2(4)	0(4)	4(4)
C(25)	29(5)	22(5)	54(6)	3(4)	9(4)	1(4)
C(26)	34(5)	17(5)	48(5)	5(4)	10(4)	4(3)
C(27)	28(5)	30(6)	69(7)	2(5)	8(5)	-2(4)
C(28)	18(4)	27(5)	37(4)	4(4)	6(3)	3(3)
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(29)	30(4)	20(5)	39(5)	0(4)	4(4)	-5(3)
C(30)	35(5)	28(5)	41(5)	-7(4)	2(4)	-8(4)
C(31)	32(4)	26(5)	37(5)	-2(4)	-2(4)	-3(4)
C(32)	18(4)	23(5)	26(4)	-4(3)	4(3)	-1(3)
C(33)	22(4)	25(5)	32(4)	1(3)	3(3)	-3(3)
C(34)	46(5)	20(4)	67(6)	-3(5)	3(4)	-10(5)
C(35)	21(4)	33(5)	31(4)	-3(4)	0(3)	-3(3)
C(36)	36(5)	32(5)	35(5)	-2(4)	10(4)	-1(4)
C(37)	21(4)	28(5)	30(4)	-2(3)	-2(3)	-1(3)
C(41)	105(14)	210(30)	140(16)	-79(17)	57(12)	-77(16)

Exemplul A. Test ELISA THP-1 RPS6

Pentru a măsura Proteina Ribozomală Fosforilată S6 (RPS6) în lizatele celulare, sunt achiziționate celule THP-1 (leucemie monocitară acută umană) de la ATCC (Manassas, VA) și menținute în RPMI cu 10% FBS (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Pentru test, celulele THP1 sunt înfometate în ser peste noapte în RPMI, apoi sunt placate în RPMI (2×10^5 celule/godeu în 90 μ L) în plăci cu fund plat cu 96 de godeuri tratate cu cultură de țesut (Corning, Coming, NY), în prezența sau absența variației concentrației compușilor testați. Plăcile acoperite sunt incubate timp de 2 ore la 37°C, 5% CO₂ apoi sunt tratate cu sau fără 10 nM MCP-1 (MYBioSource, San Diego, CA) timp de 15 minute la 37°C, 5% CO₂. Plăcile sunt centrifugate la 1600 RPM și supernatanții sunt îndepărtați. Celulele sunt lizate în tampon de lizare (Cell Signaling, Danvers, MA) cu inhibitor de protează (Calbiochem/EMD, Germania), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) timp de 30 min pe gheață umedă. Lizatele celulare sunt congelate la -80°C înainte de testare. Lizatele sunt testate în ELISA Fosfo-RPS6 umană/de șoarece/de șobolan (R&D Systems, Inc. Minn, MN). Placa este măsurată utilizând un cititor de microplacă (SpectraMax M5 - Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) stabilit la 450 nm cu o corecție a lungimii de undă de 540. Determinarea IC₅₀ este efectuată prin ajustarea curbei de inhibare a inhibării procentuale versus log din concentrația inhibitorilor utilizând software-ul GraphPad Prism 5.0.

Exemplul B. Test de proximitate al scintilației PI3K- γ **20 Materiale**

[γ -³³P]ATP (10 mCi/mL) și perlele de scintilație Ysi SPA din aglutinină din germeni de grâu (WGA) au fost achiziționate de la Perkin-Elmer (Waltham, MA). Substratul de kinază lipidă, D-myoFosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilgliceril, 3-O-fosfo legat (PIP₂), CAS 204858-53-7, a fost achiziționat de la Echelon Biosciences (Sare Lake City, UT). Proteina recombinantă umană PI3K γ (p110 γ) a fost achiziționată de la Life technology (Grand Island, NY). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS și CHAPS au fost achiziționate de la SigmaAldrich (St. Louis, MO).

Reacția kinazei a fost efectuată într-o placă albă Greiner Bio-one de polistiren, cu 384 de godeuri de la Thermo Fisher Scientific într-un volum final de 25 μ L. Inhibitorii au fost mai întâi diluați serial în DMSO și adăugați la godeurile plăcii înainte de adăugarea altor componente de reacție. Concentrația finală de DMSO în test a fost de 2%. Testul PI3K γ a fost efectuat la temperatura camerei în 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT și CHAPS 0,03%. Reacțiile au fost inițiate prin adăugarea de ATP, amestecul final de reacție constând din 20 μ M PIP₂, 2 μ M ATP, 0,5 μ Ci [γ -³³P] ATP, 13 nM

PI3K γ . Reacțiile au fost incubate timp de 120 min și oprite prin adăugarea a 40 μ L perle SPA suspendate în tampon de stingere: 163 mM fosfat de potasiu pH 7,8, 20% glicerol, 25 mM EDTA. Concentrația finală a perlelor SPA este de 1,0 mg/mL. După etanșarea plăcilor, plăcile au fost agitate peste noapte la temperatura camerei și centrifugate la 1500 rpm timp de 10 min, și radioactivitatea produsului a fost

5 determinată prin contorizarea scintilației pe Topcount (Perkin-Elmer). Determinarea IC₅₀ a fost efectuată prin ajustarea curbei procentuale a activității de control a solventului versus log din concentrația inhibitorie utilizând software-ul GraphPad Prism 6.0.

Exemplul C. Test de proximitate al scintilației PI3K δ

Materiale

10 [γ -³³P]ATP (10 mCi/mL) și perlele de scintilație Ysi SPA din aglutinină din germeni de grâu (WGA) au fost achiziționate de la Perkin-Elmer (Waltham, MA). Substratul de kinază lipidă, D-myoFosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilgliceril, 3-O-fosfo legat (PIP₂), CAS 204858-53-7, a fost achiziționat de la Echelon Biosciences (Sare Lake City, UT). Proteina recombinantă umană PI3K δ (p110 δ /p85 α) a fost achiziționată de la Eurofins (St Charles, MO). ATP,

15 MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS și CHAPS au fost achiziționate de la SigmaAldrich (St. Louis, MO).

Reacția kinazei a fost efectuată într-o placă albă Greiner Bio-one din polistiren, cu 384 de godeuri de la Thermo Fisher Scientific într-un volum final de 25 μ L. Inhibitorii au fost mai întâi diluați serial în DMSO și adăugați la godeurile plăcii înainte de adăugarea altor componente de reacție. Concentrația finală de DMSO în test a fost de 2%. Testul PI3K δ a fost efectuat la temperatura camerei în

20 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT și CHAPS 0,03%. Reacțiile au fost inițiate prin adăugarea de ATP, amestecul final de reacție constând din 20 μ M PIP₂, 2 μ M ATP, 0,5 μ Ci [γ -³³P] ATP, 3,4 nM PI3K δ . Reacțiile au fost incubate timp de 120 min și oprite prin adăugarea a 40 μ L de perle SPA suspendate în tampon de stingere: 163 mM fosfat de potasiu pH 7,8, 20% glicerol, 25 mM EDTA. Concentrația finală de perle SPA este de 1,0 mg/mL. După etanșarea plăcilor, plăcile au fost agitate peste

25 noapte la temperatura camerei și centrifugate la 1500 rpm timp de 10 min, și radioactivitatea produsului a fost determinată prin contorizarea scintilației pe Topcount (PerkinElmer). Determinarea IC₅₀ a fost efectuată prin ajustarea curbei procentuale a activității de control a solventului versus log din concentrația inhibitorie utilizând software-ul GraphPad Prism 6.0.

30 Compușii din Exemplele 1, 5, 6 și 9 au fost testați în testele descrise în Exemplele A, B și C, și s-a constatat că au valorile IC₅₀ prezentate în tabelul A de mai jos.

Tabelul A. Valori IC₅₀

Nr. ex.	IC ₅₀ a PI3K γ (nM)	IC ₅₀ a PI3K δ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
1	+	+	#
5	+	++	####
6	+	++	##
9	+	+	##

+ se referă la IC₅₀ \leq 100 nM;

++ se referă la IC₅₀ \leq 500 nM; +++ se referă la o IC₅₀ < 2000 nM; ++++ se referă la o IC₅₀ \geq 2000 nM.

se referă la IC₅₀ \leq 100 nM;

se referă la IC₅₀ \leq 500 nM;

se referă la IC₅₀ < 1000 nM;

se referă la o IC₅₀ \geq 1000 nM.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2017/223414
- WO-A1-2019/079469
- US-A1- 2007 099 925
- US-A1- 2012 329 792
- US-A1- 2014 249 132
- US-A1- 2015 005 309

(57) Revendicări:

1. O formă cristalină a compusului 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a] pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.

2. Forma cristalină conform revendicării 1, care este anhidră și nesolvată.

3. Forma cristalină conform revendicării 1 sau 2, care este Forma IA, având un model de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând:

- (i) cel puțin un vârf, în termeni de 2θ , la $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (ii) cel puțin un vârf, în termeni de 2θ , la $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (iii) următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; și/sau
- (iv) 4 sau mai multe din următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; și $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

4. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, având:

- (i) un model de difracție cu raze X pe pulbere așa cum se arată în Figura 1;
- (ii) o termogramă DSC cuprinzând un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 193°C ;
- (iii) o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) așa cum se arată în Figura 2; și/sau
- (iv) o analiză termogravimetrică (TGA) așa cum se arată în Figura 3.

5. Forma cristalină conform revendicării 1 sau 2, care este Forma IIA, având un model de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând:

- (i) cel puțin un vârf, în termeni de 2θ , la $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (ii) cel puțin un vârf, în termeni de 2θ , la $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (iii) cel puțin două vârfuri, în termeni de 2θ , la $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ și $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (iv) cel puțin două vârfuri, în termeni de 2θ , la $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ și $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (v) următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; și $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; și/sau
- (vi) 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; și $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

6. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1, 2, și 5, având:

- (i) un model de difracție cu raze X pe pulbere așa cum se arată în Figura 4;
- (ii) o termogramă DSC cuprinzând un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 180°C ;
- (iii) o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) așa cum se arată în Figura 5; și/sau
- (iv) având o analiză termogravimetrică (TGA) așa cum se arată în Figura 6.

7. Forma cristalină conform revendicării 1 sau 2, care este Forma IIIA, având un model de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând:

(i) următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; și $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și/sau

(ii) 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; și $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

8. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1, 2, și 7, având:

(i) un model de difracție cu raze X pe pulbere așa cum se arată în Figura 7;

(ii) o termogramă DSC cuprinzând un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 143°C ;

(iii) o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) așa cum se arată în Figura

8; și/sau

(iv) o analiză termogravimetrică (TGA) așa cum se arată în Figura 9.

9. O sare care este sarea acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.

10. Sarea conform revendicării 9, care este un raport stoichiometric de 1: 1 dintre 2-(3-(8-amino-6(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă și acidul bromhidric.

11. Sarea conform revendicării 9 sau 10, care este o formă cristalină.

12. Forma cristalină conform revendicării 11, care este o formă cristalină solvatată, opțional o formă cristalină solvatată de metanol.

13. O compoziție cuprinzând forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 8 și 12 sau sarea conform oricăreia dintre revendicările 9 până la 11; în care opțional, respectiva compoziție cuprinde în plus cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

14. O metodă de inhibare a activității kinazei PI3K γ , cuprinzând punerea în contact *ex vivo* a kinazei cu o formă cristalină conform cu oricare dintre revendicările 1 până la 8 și 12, sau cu sarea conform oricăreia dintre revendicările 9 până la 11; în care opțional, respectiva formă cristalină este un inhibitor selectiv pentru PI3K γ în raport cu unul sau mai mulți dintre PI3K α , PI3K β , și PI3K δ .

15. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 8 și 12 sau sarea conform oricăreia dintre revendicările 9 până la 11 pentru utilizare în tratarea unei boli sau tulburări la un pacient, în care respectiva boală sau tulburare este asociată cu expresia anormală sau activitatea kinazei PI3K γ , în care boala sau tulburare este:

(i) o boală sau tulburare autoimună, cancer, boală cardiovasculară, sau boală neurodegenerativă;

(ii) cancer pulmonar, melanom, cancer pancreatic, cancer la sân, cancer la prostată, cancer hepatic, cancer la colon, cancer endometrial, cancer la vezică, cancer la piele, cancer de uter, cancer renal, cancer gastric, seminom, teratocarcinom, astrocitom, neuroblastom, gliom, sau sarcom; în care opțional sarcomul este tumoare Askin, sarcom botrioid, condrosarcom, sarcom Ewing, hemangioendoteliom malign, schwanom malign, osteosarcom, sarcom alveolar parțial moale, angiosarcom, cistosarcom filodiant, dermatofibrosarcom protuberans, tumoare desmoidă, tumoare desmoplastice cu celule rotunde mici, sarcom epitelioid, condrosarcom extrascheletal, osteosarcom extrascheletal, fibrosarcom, tumoare stromală gastrointestinală (GIST), hemangiopericitom, hemangiosarcom, sarcom Kaposi, leiomiomasarcom, liposarcom, limfangiosarcom, limfosarcom, tumoare malignă a tecii nervului periferic (MPNST), neurofibrosarcom, rabdomyosarcom, sarcom sinovial, sau sarcom pleomorfic nediferențiat;

(iii) leucemie mieloidă acută, leucemie monocitară acută, limfom limfocitar mic, leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), mielom multiplu, leucemie limfoblastică acută cu celule T (TALL), limfom cutanat cu celule T, leucemie limfocitară cu granule mari, neoplasm matur (periferic) cu celule T (PTCL), limfom anaplastic cu celule mari (ALCL), sau limfom limfoblastic; în care opțional, neoplasmul matur (periferic) cu celule T

(PTCL) este leucemie prolimfocitară cu celule T, leucemie limfocitară granulată cu celule T, leucemie agresivă cu celule NK, micoză fungoidă/sindrom Sezary, limfom anaplastic cu celule mari (de tip celule T), limfom de tip enteropatic cu celule T, leucemie/limfom cu celule T la adult, sau limfom angioimunoblastic cu celule T; în care opțional, limfomul anaplastic cu celule mari (ALCL) este ALCL sistemic sau ALCL cutanat primar;

(iv) limfom Burkitt, leucemie mieloblastică acută, leucemie mieloidă cronică, limfom nonHodgkin, limfom Hodgkin, leucemie cu celule păroase, limfom cu celule de manta, limfom limfocitar mic, limfom folicular, xeroderom pigmentos, keratoacantom, limfom limfoplasmacitar, limfom extranodal al zonei marginale, macroglobulinemie Waldenstrom, leucemie prolimfocitară, leucemie limfoblastică acută, mielofibroză, limfom al țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT), limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, granulomatoză limfomatoidă, limfom splenic al zonei marginale, limfom primar cu efuziune, limfom intravascular cu celule B mari, leucemie a celulelor plasmatică, plasmacitom extramedular, mielom mocnit (alias mielom asimptomatic), gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS), sau limfom difuz cu celule B mari; în care opțional:

(a) limfomul non-Hodgkin (NHL) este NHL recidivat, NHL refractar, NHL folicular recurent, NHL indolent (iNHL), sau NHL agresiv (aNHL);

(b) limfomul difuz cu celule B mari este limfom difuz cu celule B mari de tip celule B activate (ABC), sau limfom difuz cu celule B mari cu celule B ale centrului germinal (GCB); sau

(c) limfomul Burkitt este limfom Burkitt endemic, limfom Burkitt sporadic, sau limfom asemănător cu Burkitt;

(v) artrită reumatoidă, scleroză multiplă, lupus eritematos sistemic, astm, alergii, rinită alergică, pancreatită, psoriazis, anafilaxie, glomerulonefrită, boală inflamatorie intestinală, tromboză, meningită, encefalită, retinopatie diabetică, hipertrofie benignă a prostatei, miastenia gravis, sindrom Sjögren, osteoartrită, restenoză, sau ateroscleroză; sau

(vi) hipertrofie cardiacă, disfuncție miocitară cardiacă, sindrom coronarian acut, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), bronșită cronică, presiune sanguină ridicată, ischemie, ischemie-reperfuție, vasoconstricție, anemia, infecție bacteriană, infecție virală, respingerea greței, boală renală, fibroză de șoc anafilactic, atrofie a mușchilor scheletici, hipertrofie a mușchilor scheletici, angiogeneză, septicemie, boală grefă-versus-gază, transplant alogeneic sau xenogeneic, glomeruloscleroză, fibroză renală progresivă, purpură trombocitopenică idiopatică (ITP), anemie hemolitică autoimună, vasculită, lupus eritematos sistemic, nefrită lupică, pemfigus, sau nefropatie membranoasă; în care opțional

(a) purpura trombocitopenică idiopatică (ITP) este ITP recidivată sau ITP refractară;

(b) vasculita este boală Behcet, sindrom Cogan, arterită cu celule gigant, polimialgie reumatică (PMR), arterită Takayasu, boală Buerger (tromboangită obliterantă), vasculită a sistemului nervos central, boală Kawasaki, poliarterită nodoasă, sindrom Churg-Strauss, vasculită crioglobulinemică amestecată (indusă de virusul esențial sau al hepatitei C (HCV)), purpura Henoch-Schönlein (HSP), vasculită de hipersensibilitate, poliangeită microscopică, granulomatoză Wegener, sau vasculită sistemică (AASV) asociată cu anticorpii citoplasmatici anti-neutrofil (ANCA); sau

(c) boala sau tulburarea este boală Alzheimer, traumă a sistemului nervos central, sau accident vascular cerebral.

16. Un procedeu de preparare a unei forme cristaline a compusului 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, cuprinzând dizolvarea compusului într-un solvent pentru a forma un amestec și cristalizarea compusului din amestec.

17. Procedeu conform revendicării 16, în care solventul cuprinde acetat de izopropil; în care opțional, solventul cuprinde în plus heptan.

18. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 16 sau 17, în care procedeu cuprinde în plus încălzirea amestecului la o temperatură de la aproximativ 70°C până la aproximativ 90°C; în care opțional, procedeu cuprinde în plus răcirea amestecului la temperatura camerei.

19. Procedeu conform revendicării 16, în care solventul cuprinde metanol.

20. Procedeu conform revendicării 16, în care procedeu cuprinde în plus încălzirea amestecului la o temperatură de la aproximativ 50°C până la aproximativ 70°C; în care opțional, procedeu cuprinde în plus răcirea amestecului la temperatura camerei.

21. Un procedeu de preparare a sării acidului bromhidric a compusului 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă,

cuprinzând dizolvarea compusului într-un solvent pentru a forma un amestec și adăugarea acidului bromhidric la amestec.

22. Procedeul conform revendicării 21, în care solventul cuprinde metanol.

23. Procedeul conform revendicării 21 sau 22, în care:

- (i) acidul bromhidric se adaugă la amestec ca o soluție apoasă de acid bromhidric;
- (ii) o cantitate în exces de acid bromhidric se adaugă la amestec pe baza 1 echivalent de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă; și/sau
- (iii) aproximativ 1,1 până la aproximativ 1,5 echivalenți de acid bromhidric se adaugă la amestec pe baza 1 echivalent de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.

24. Procedeul conform oricăreia dintre revendicările 21 până la 23, cuprinzând în plus izolarea substanțială a sării acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.

25. Procedeul conform revendicării 24, în care sarea acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă este izolată ca formă cristalină; opțional o formă cristalină solvatată de metanol.

FIGURA 1
XRPD a Formei IA

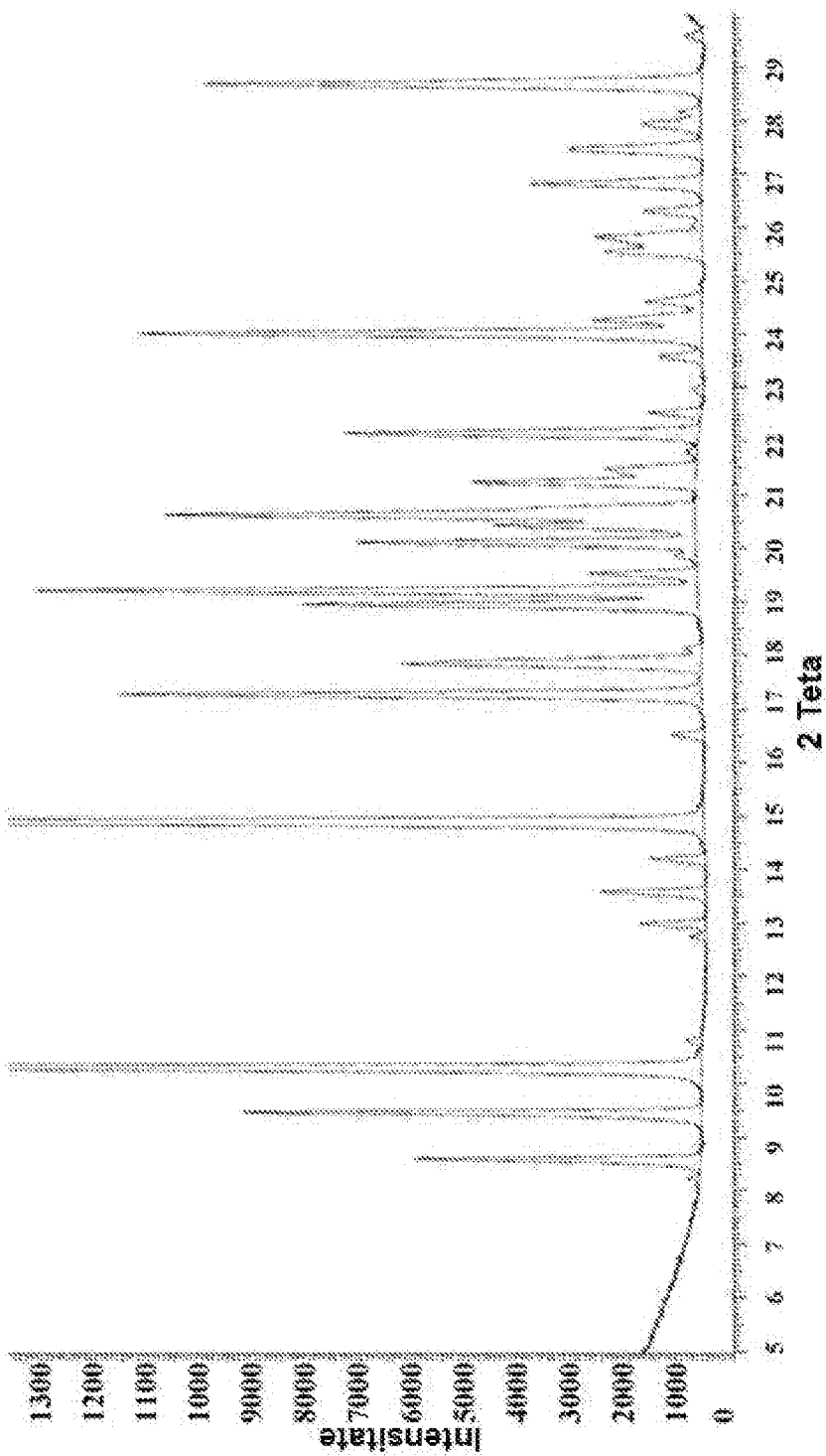


FIGURA 2
DSC a Formei IA

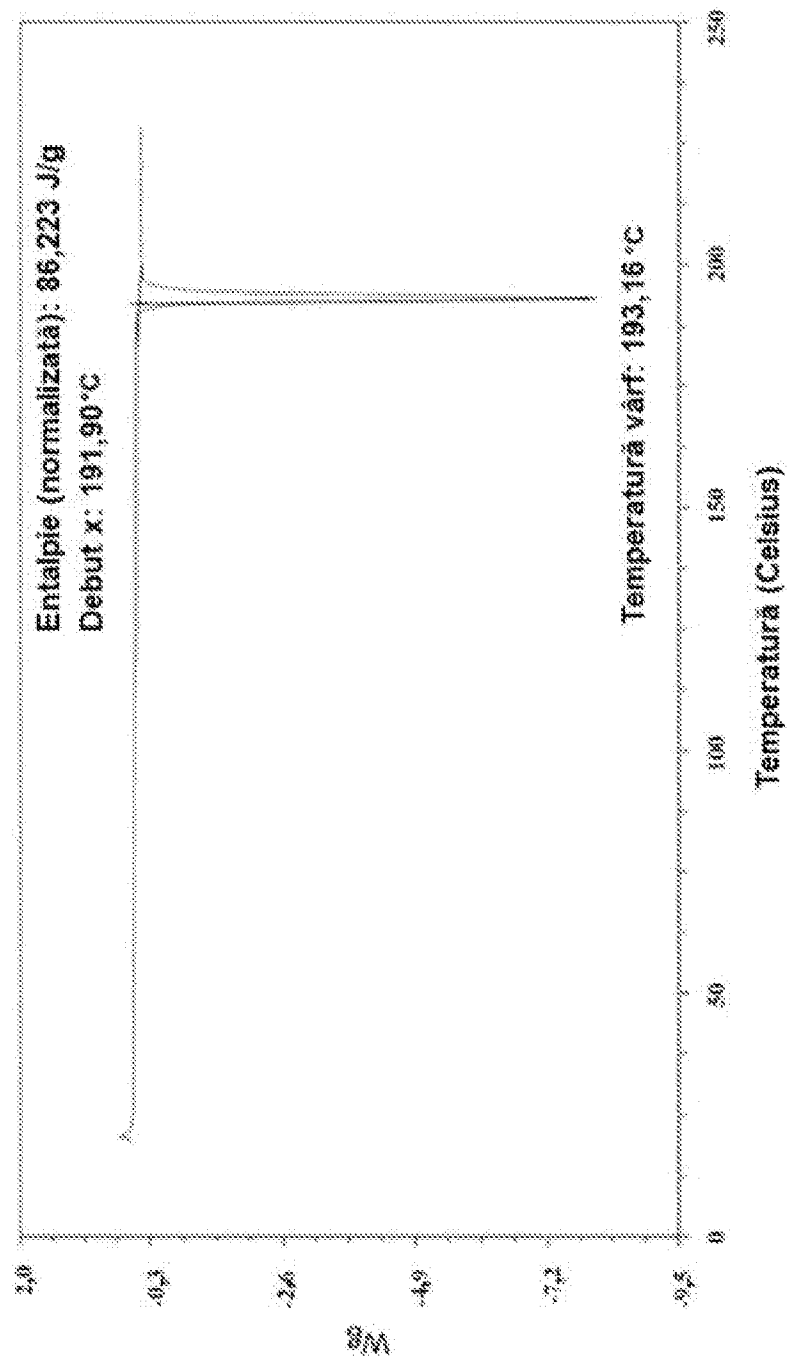


FIGURA 3
TGA a Formei IA

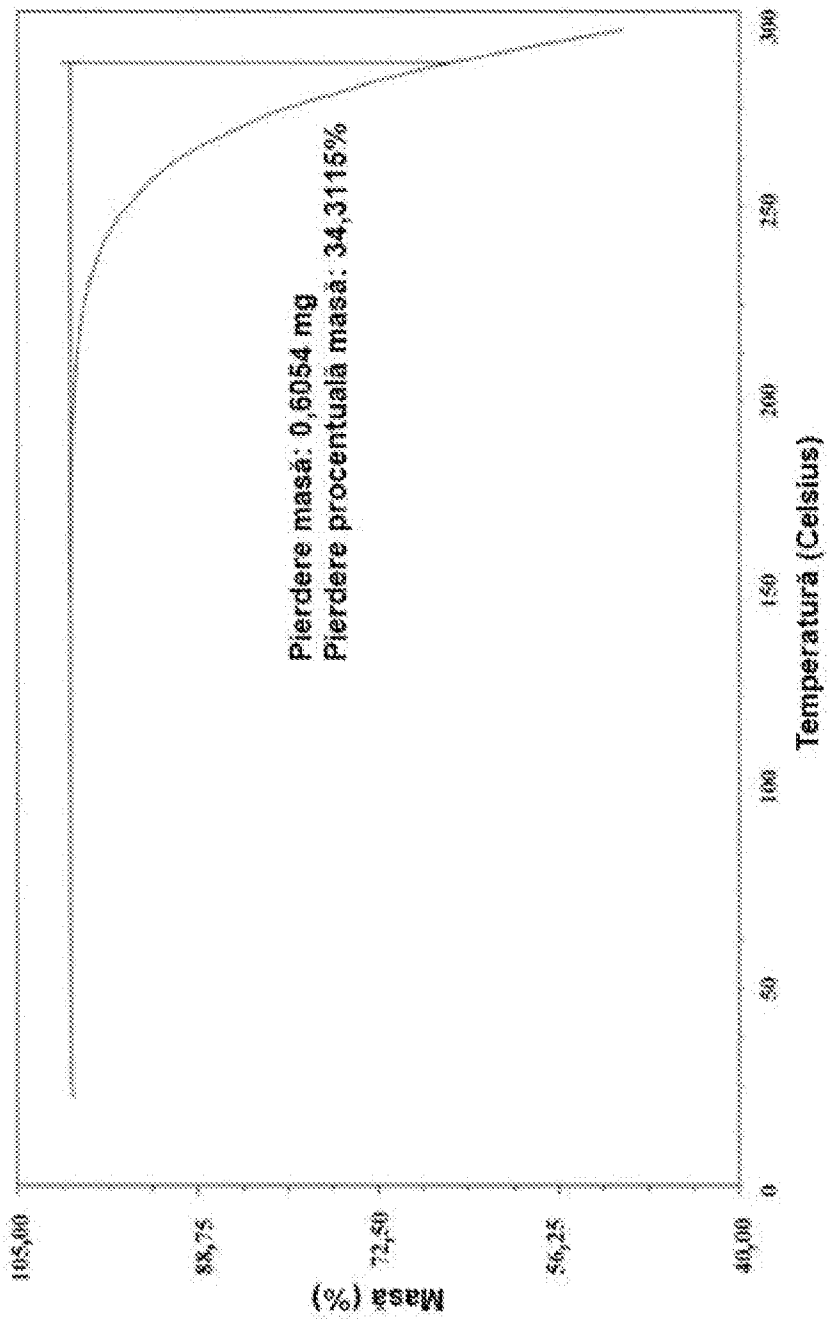
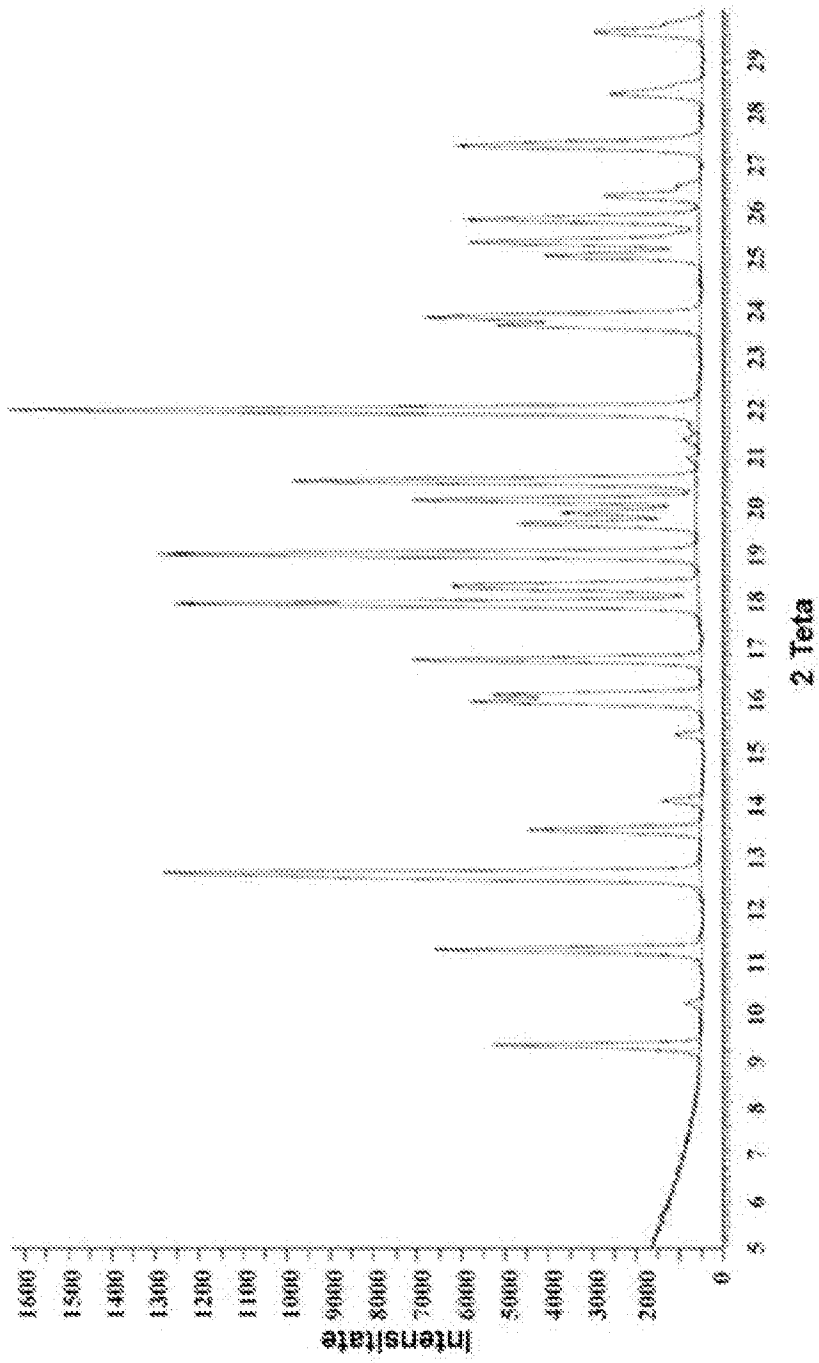


FIGURA 4
XRPD a Formei IA



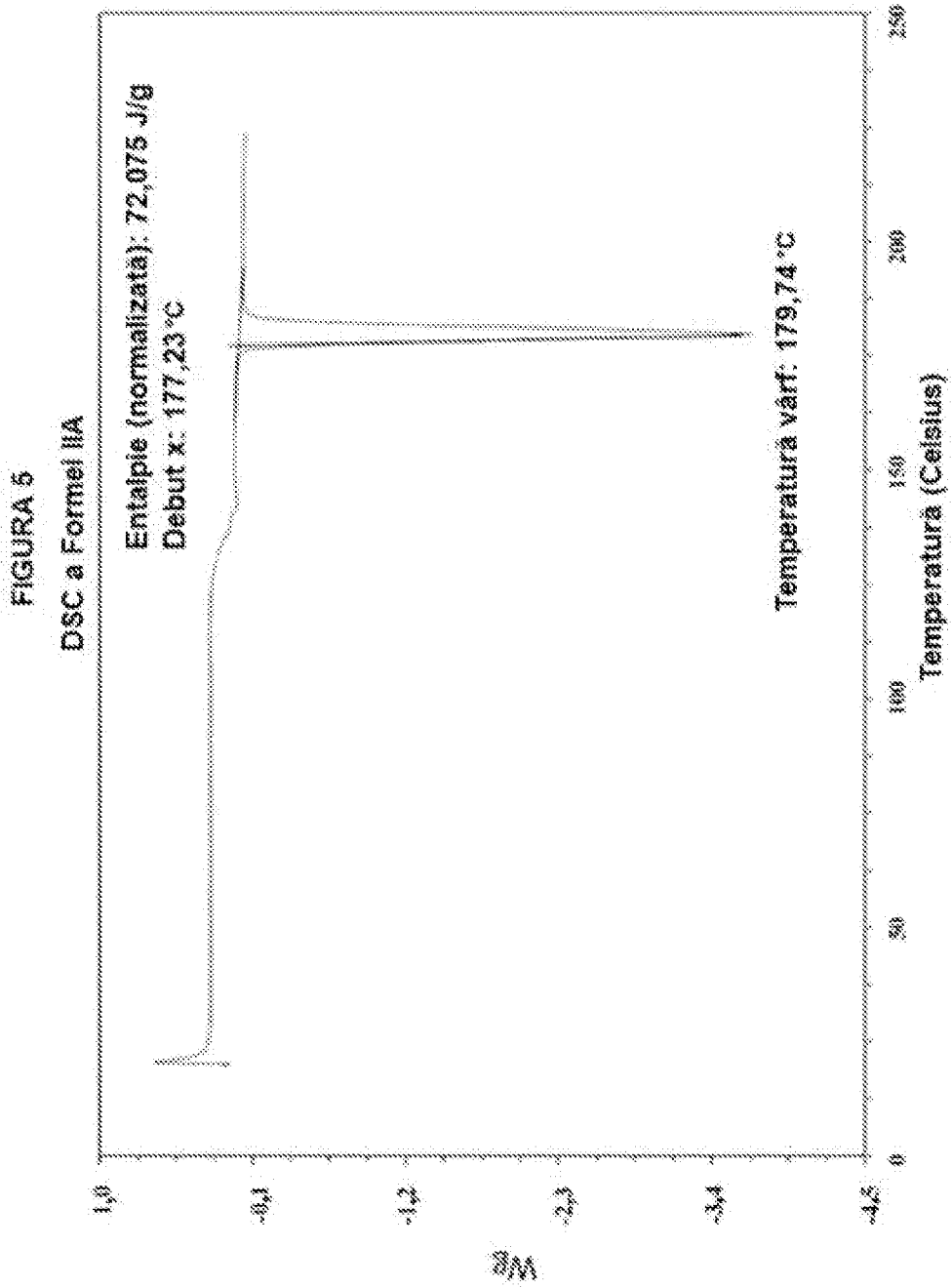


FIGURA 6
TGA a Formei IIIA

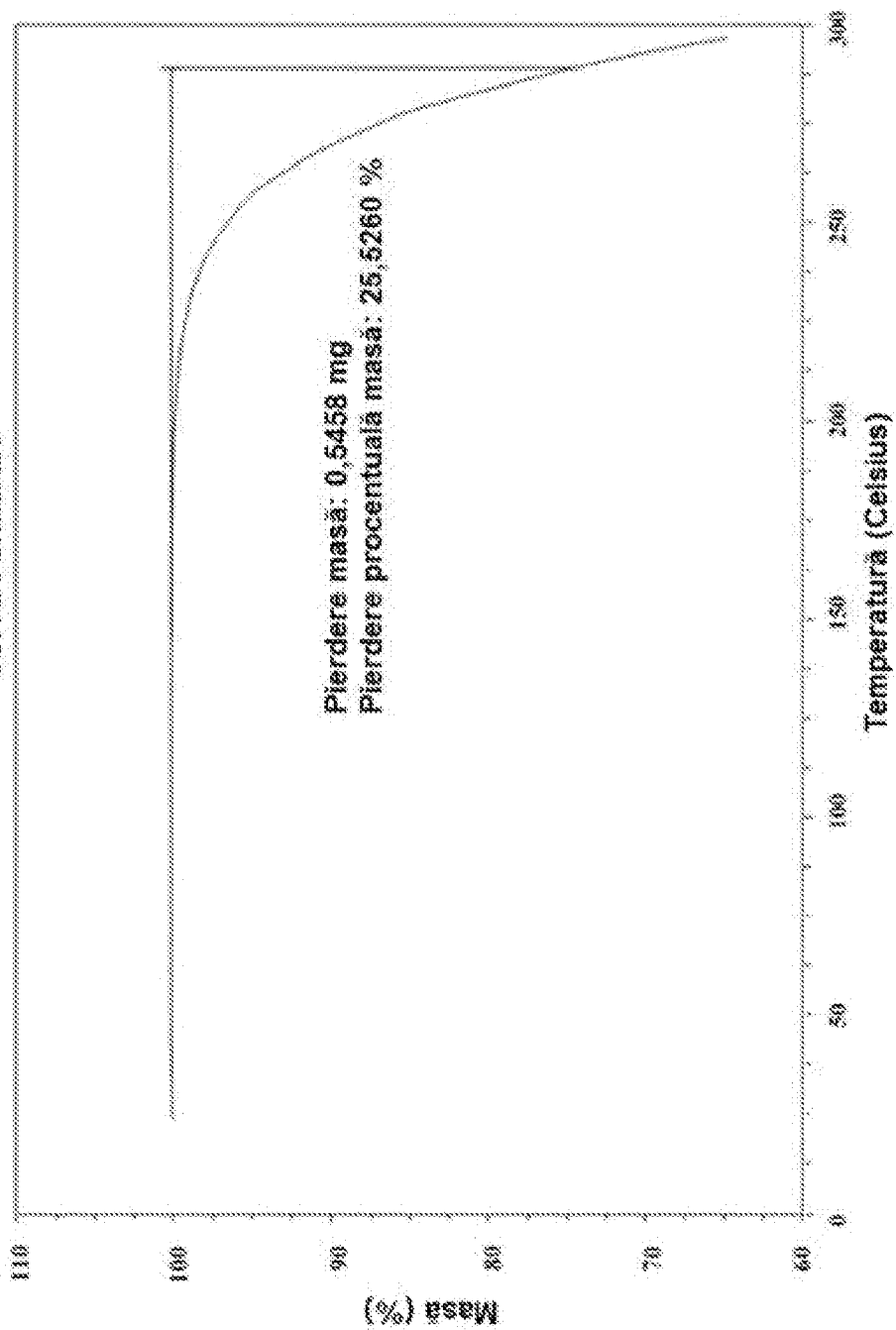


FIGURA 7
XRPD a Formei IIIA

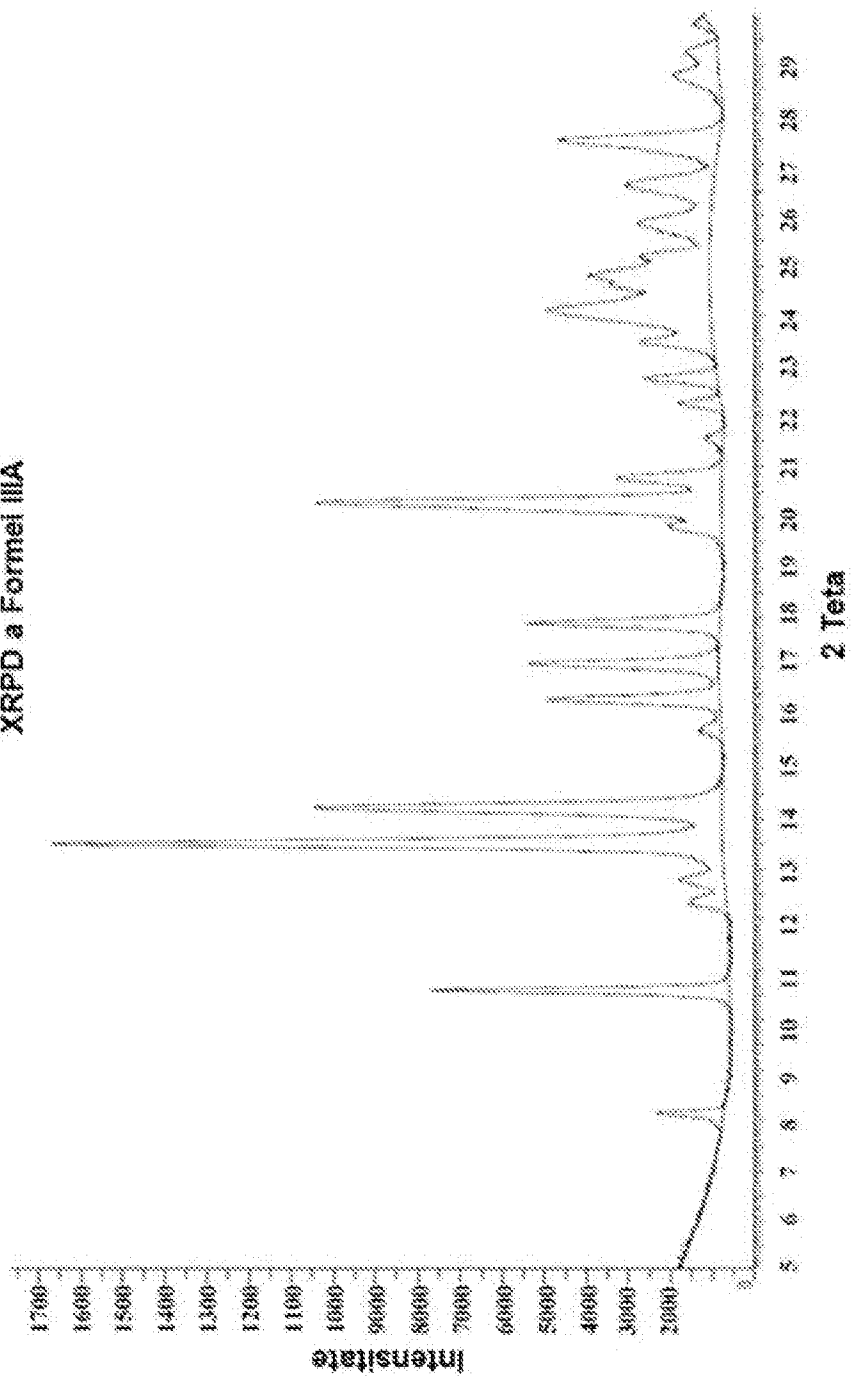


FIGURA 8
DSC a Formei IIIA

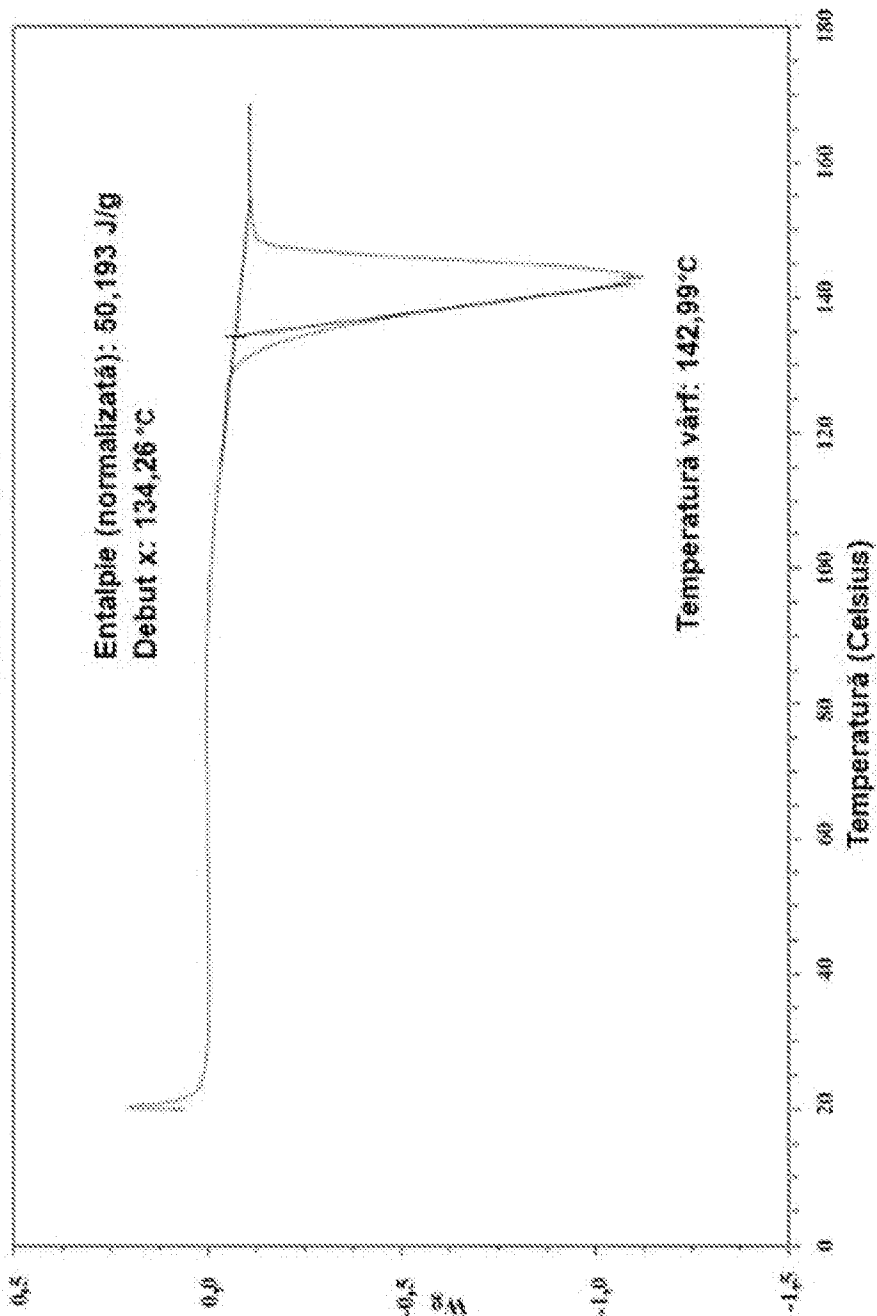
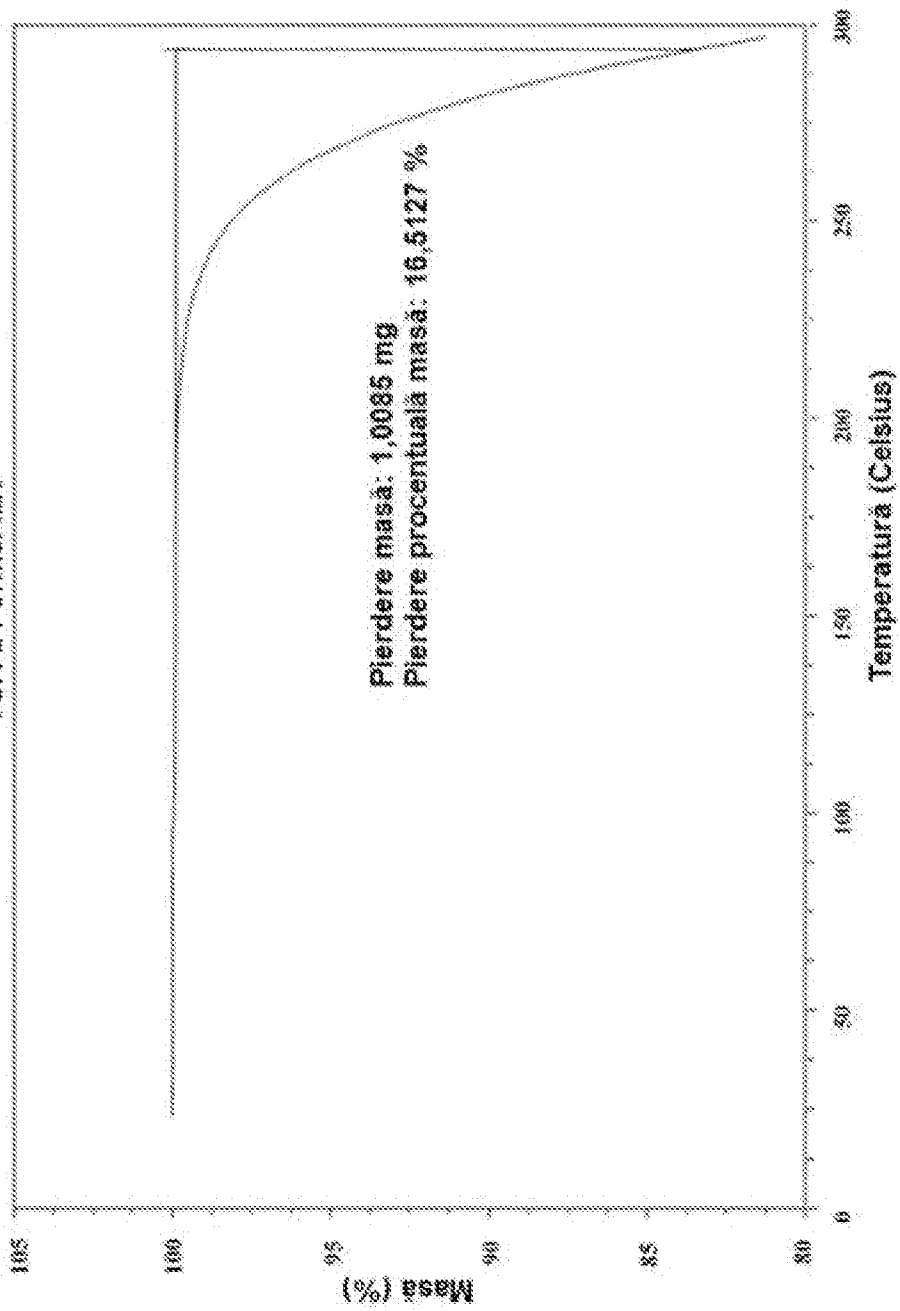


FIGURA 9
TGA a Formei IIIA



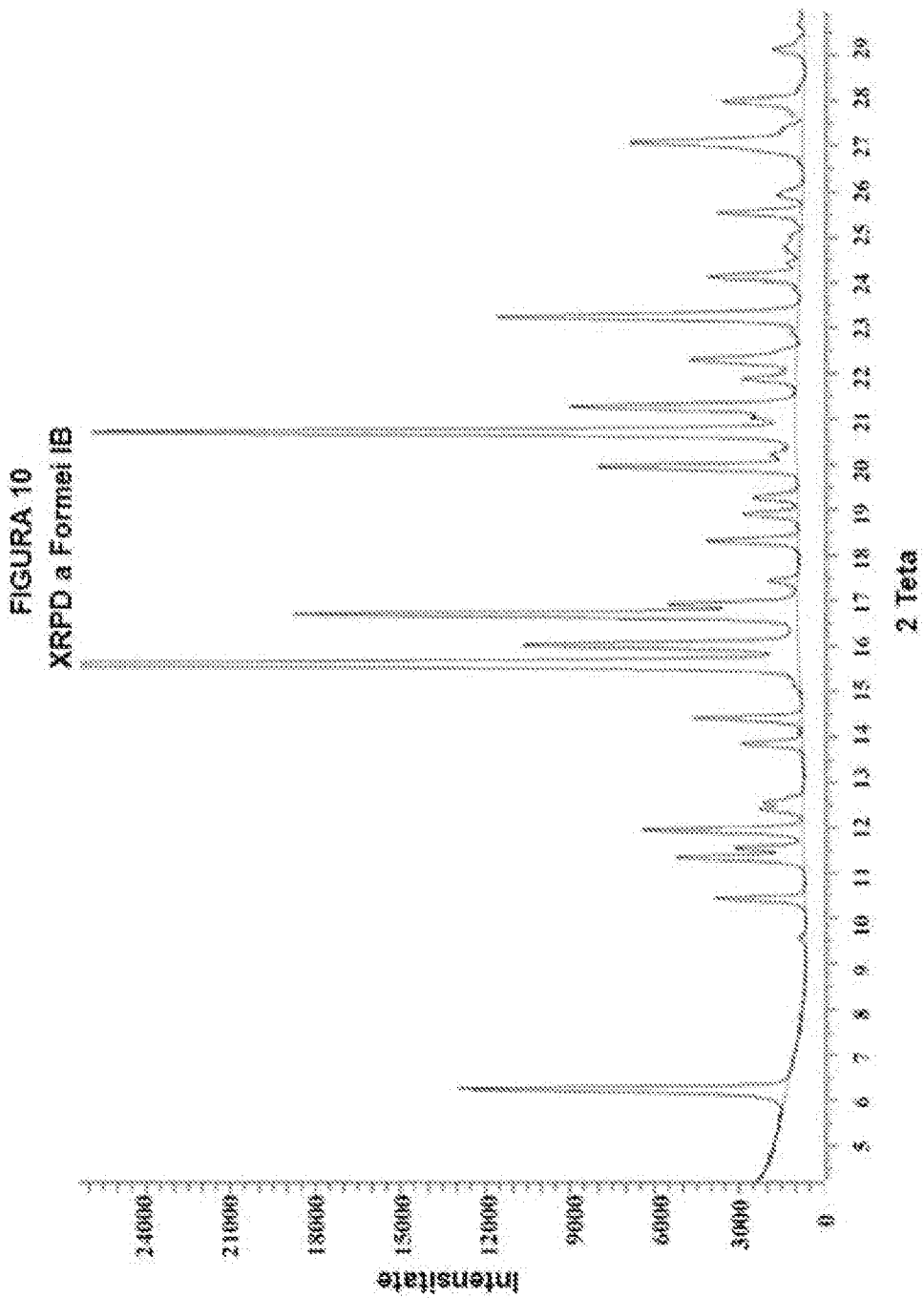
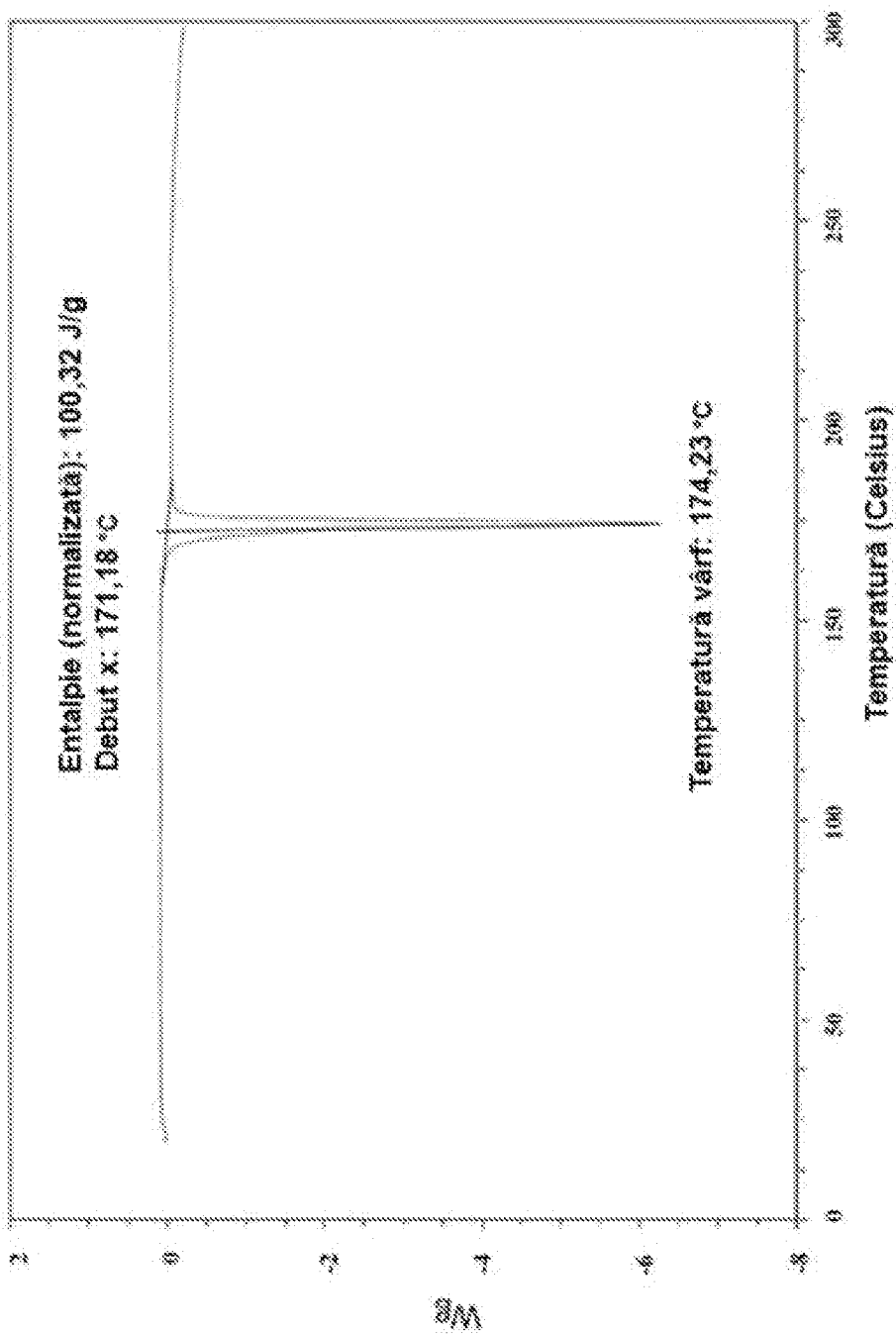
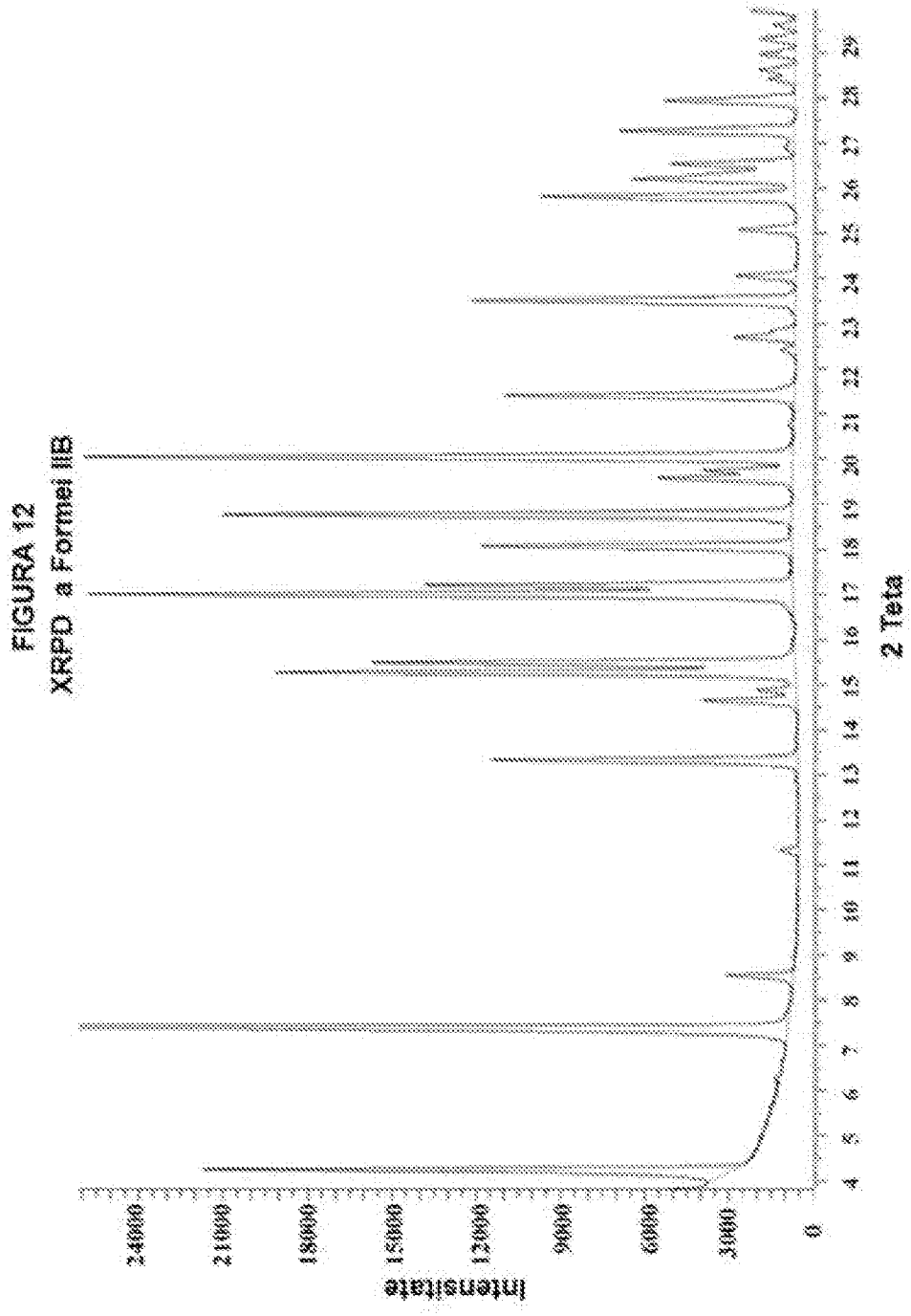
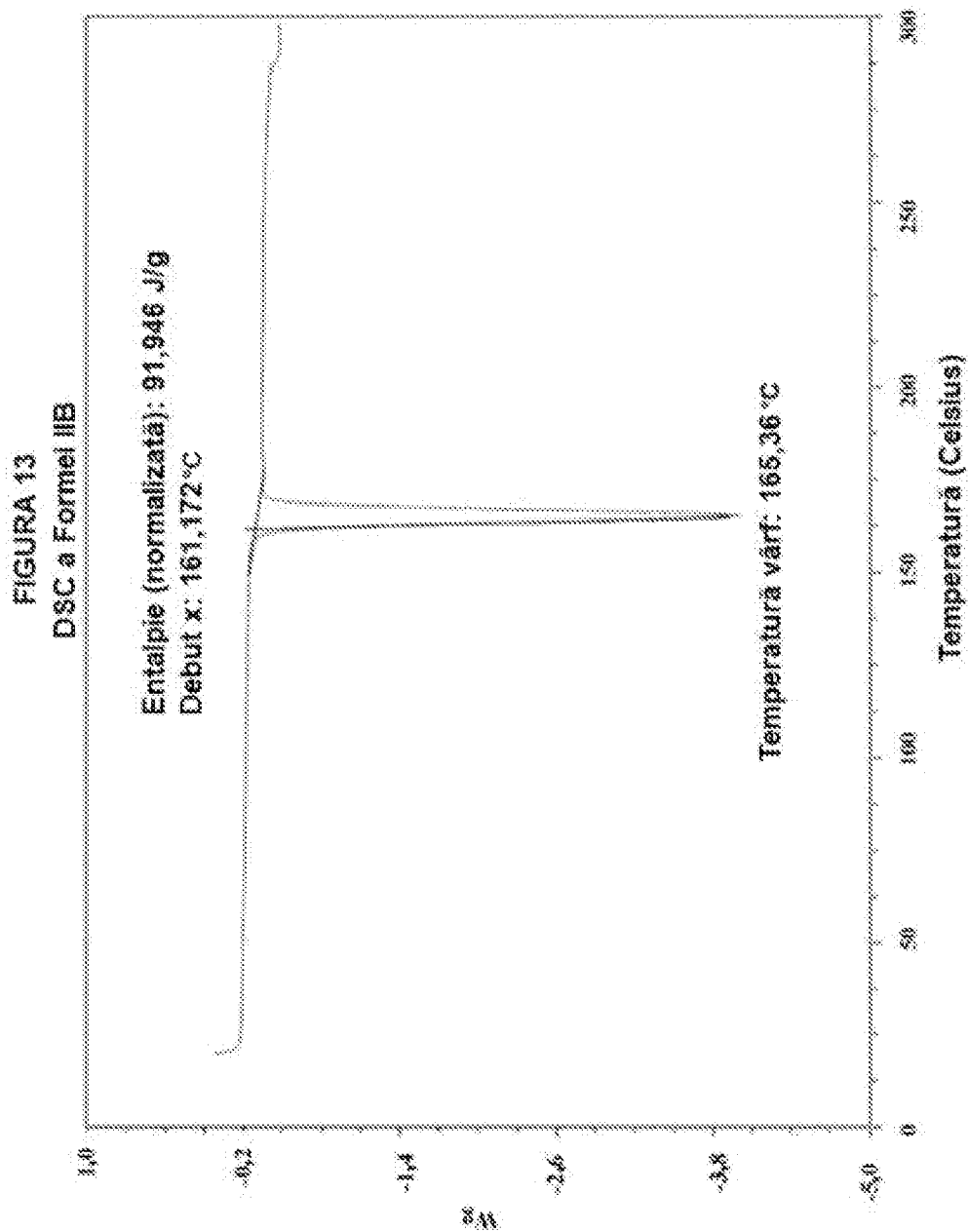


FIGURA 11
DSC a Formei IB







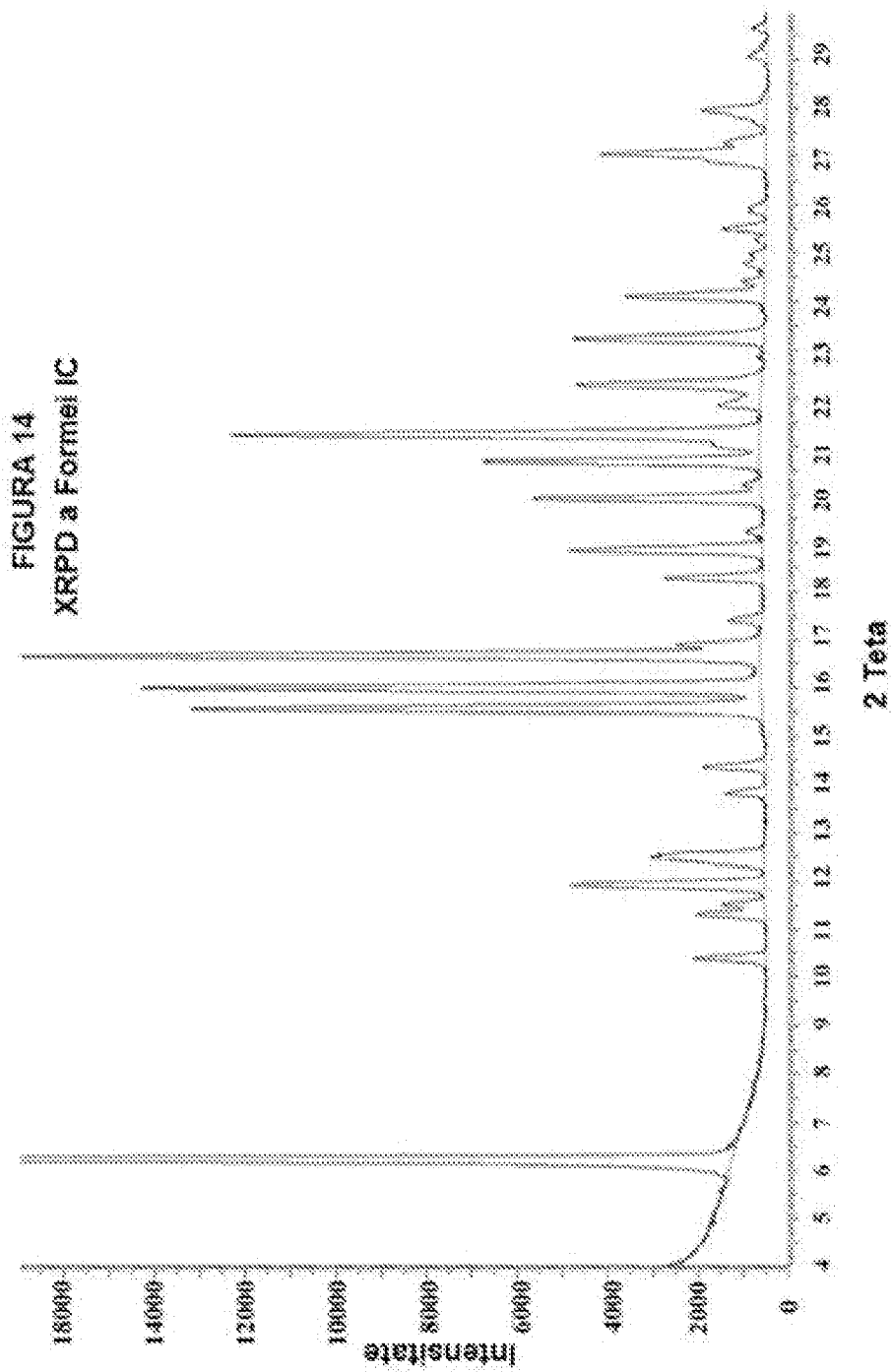


FIGURA 15
DSC a Formei IC

