



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I883805 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：113103842

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 04 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)**C07D471/02 (2006.01)****C07D471/04 (2006.01)****A61K31/395 (2006.01)****A61K31/435 (2006.01)****A61K31/4353 (2006.01)****A61K31/437 (2006.01)****A61K31/495 (2006.01)****A61K31/4985 (2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2018/09/05

美國

62/727,339

2018/09/05

美國

62/727,328

2018/09/05

美國

62/727,321

2018/10/17

美國

62/746,928

(71)申請人：美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：道堤 布侖特 DOUTY, BRENT (US)；伯斯 大衛 M BURNS, DAVID M.

(US)；康堡 安德魯 P COMBS, ANDREW P. (US)；賈 忠將 JIA,

ZHONGJIANG (US)；賴維 丹尼爾 LEVY, DANIEL (US)；尤伊 艾迪 W YUE,

EDDY W. (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

(56)參考文獻：

WO 2016/064958A1

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：55 項 圖式數：16 共 115 頁

(54)名稱

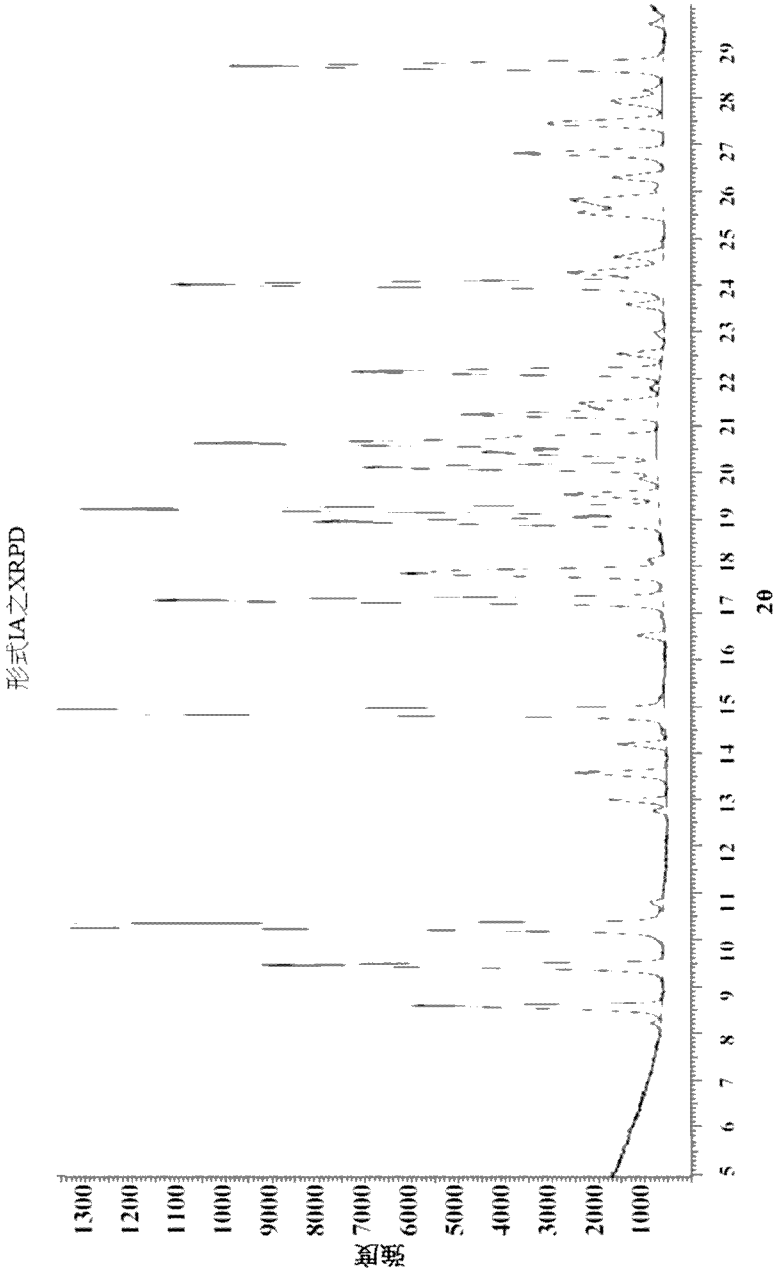
磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)抑制劑之結晶形式

(57)摘要

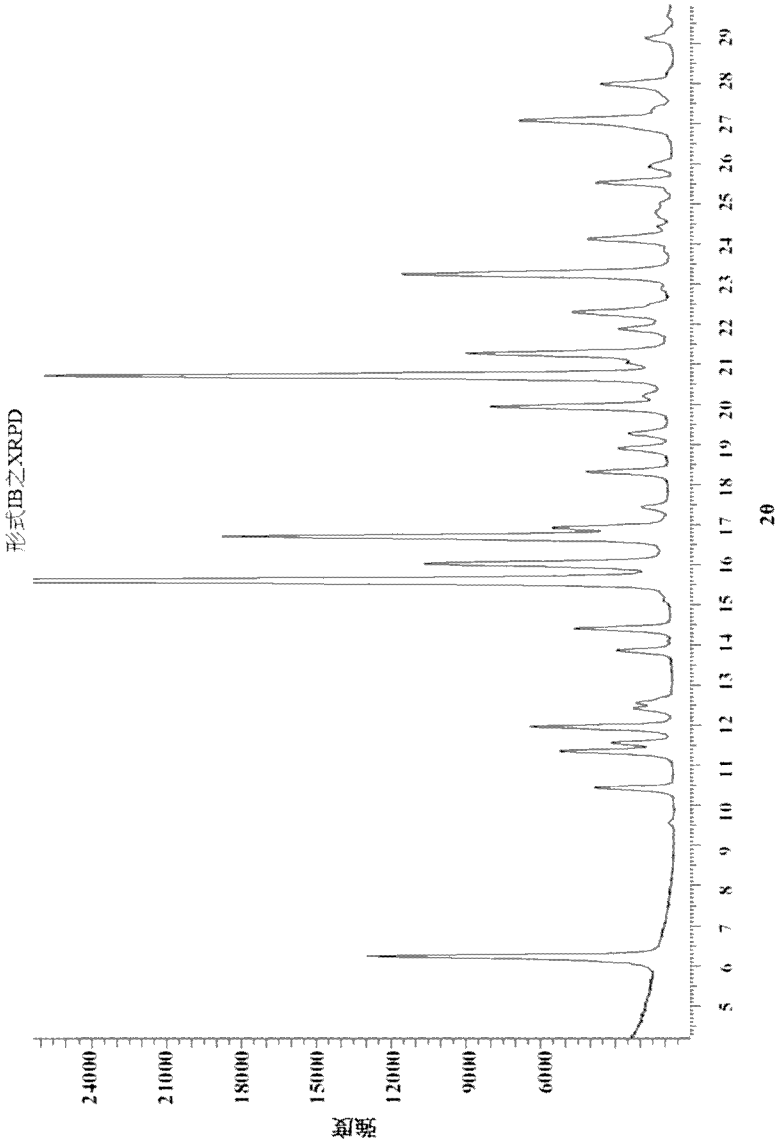
本發明係關於 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺之鹽及結晶形式、8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式及 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式，其為適用於治療癌症及其他疾病之 PI3K 抑制劑。

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.

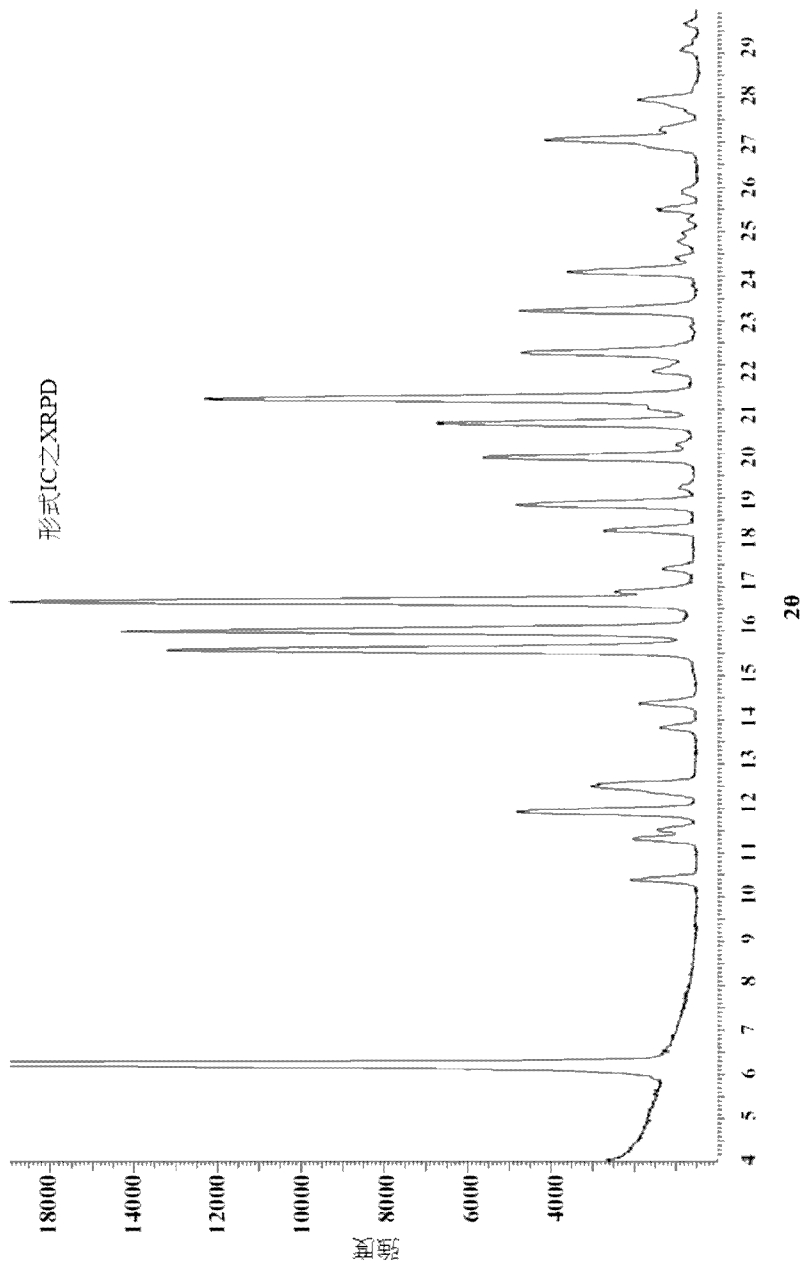
指定代表圖：



【圖 1】

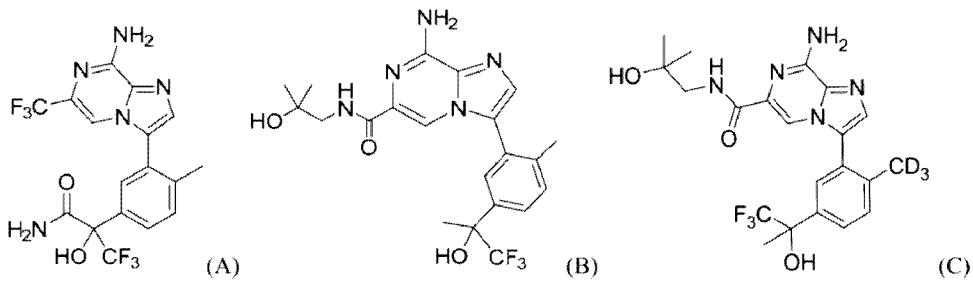


【圖 10】



【圖 14】

特徵化學式：





I883805

【發明摘要】

【中文發明名稱】磷酸肌醇3激酶(PI3K)抑制劑之結晶形式

【英文發明名稱】CRYSTALLINE FORMS OF A PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE (PI3K) INHIBITOR

【中文】

本發明係關於2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺之鹽及結晶形式、8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式及8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式，其為適用於治療癌症及其他疾病之PI3K抑制劑。

【英文】

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.

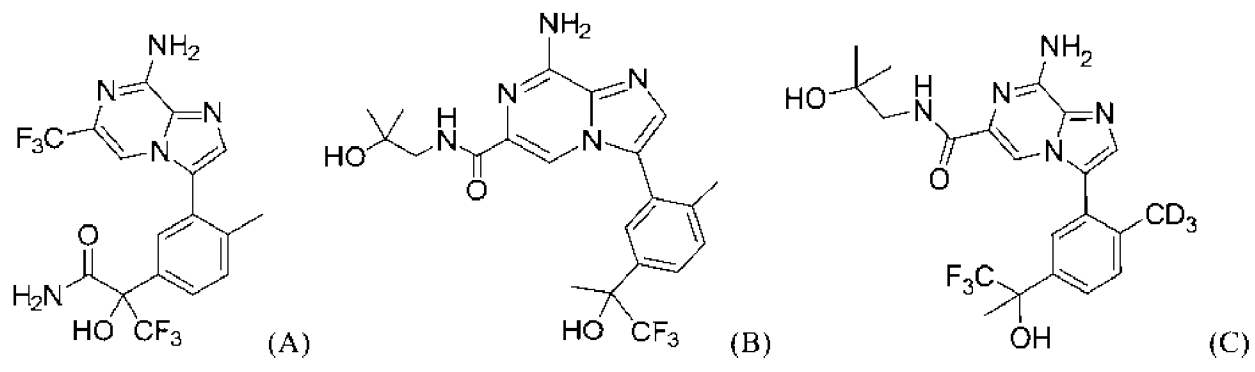
【指定代表圖】

圖1；圖10；圖14

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 磷酸肌醇3激酶(PI3K)抑制劑之結晶形式

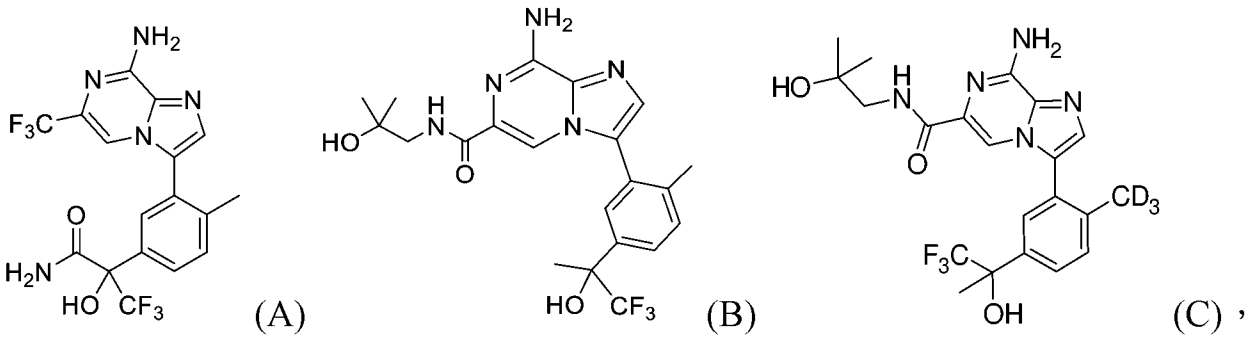
【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORMS OF A PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE (PI3K) INHIBITOR

【技術領域】

【0001】 本發明係關於2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺、8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺及8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之鹽及結晶形式，其為可用於治療癌症及其他疾病之PI3K抑制劑。

【先前技術】

【0002】 化合物具有式A之2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺、具有式B之8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺及具有式C之8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺：

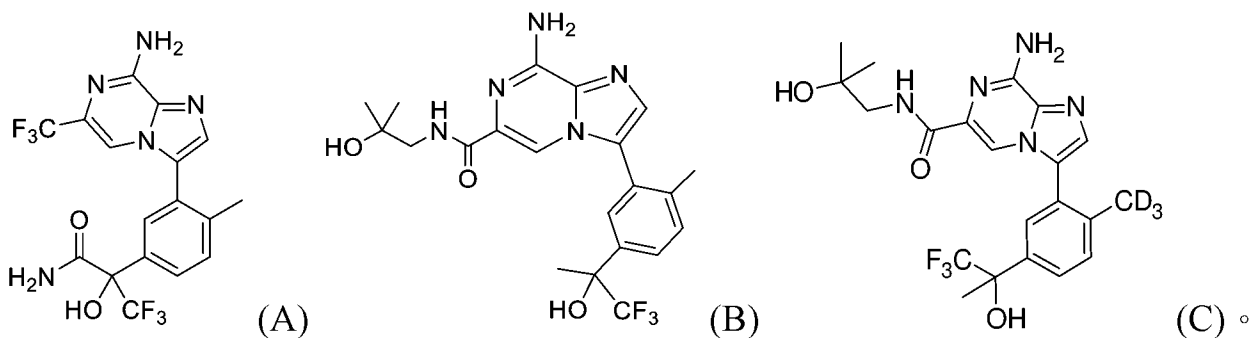


為可用於治療各種疾病(包括癌症)之磷酸肌醇3激酶(PI3K)抑制劑。對於藥物開發而言，通常有利的是採用就其製備、純化、可再現性、穩定性、生體可用率及其他特徵而言具有合意性質的藥物形式。因此，本文中所提供之式A、式B及

式C化合物之鹽及結晶形式解決了對開發用於治療嚴重疾病之PI3K抑制劑的持續需要。

【發明內容】

【0003】 本發明提供式A化合物之鹽及結晶形式、式B化合物之結晶形式及式C化合物之結晶形式：



【0004】 本發明進一步提供包含本文中所提供之式A化合物之鹽及結晶形式以及至少一種醫藥學上可接受之載劑的組成物。本發明進一步提供包含式B化合物之結晶形式及至少一種醫藥學上可接受之載劑的組成物。本發明進一步提供包含式C化合物之結晶形式及至少一種醫藥學上可接受之載劑的組成物。

【0005】 本發明進一步提供製備本發明之鹽及結晶形式的方法。

【0006】 本發明進一步提供治療患者之與PI3K激酶之異常表現或活性相關之疾病的方法，其包括向該患者投與治療有效量之本發明之鹽或結晶形式。

【圖式簡單說明】

【0007】 圖1顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IA之XRPD圖案。

【0008】 圖2顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IA之DSC實驗結果。

【0009】 圖3顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IA之TGA實驗結果。

【0010】 圖4顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IIA之XRPD圖案。

【0011】 圖5顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IIA之DSC實驗結果。

【0012】 圖6顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IIA之TGA實驗結果。

【0013】 圖7顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IIIA之XRPD圖案。

【0014】 圖8顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IIIA之DSC實驗結果。

【0015】 圖9顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IIIA之TGA實驗結果。

【0016】 圖10顯示8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺結晶形式IB之XRPD圖案。

【0017】 圖11顯示8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺結晶形式IB之DSC實驗結果。

【0018】 圖12顯示8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺結晶形式IIB之XRPD圖案。

【0019】 圖13顯示8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺結晶形式IIB之DSC實驗結果。

【0020】 圖14顯示8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺結晶形式IC之XRPD圖案。

【0021】 圖15顯示8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-

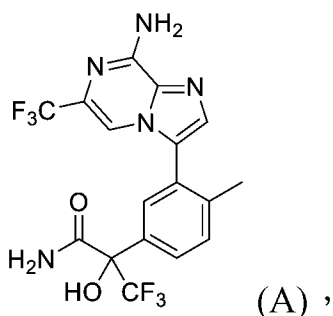
2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺結晶形式IC之DSC實驗結果。

【0022】 圖16A顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺氫溴酸鹽甲醇溶劑化物形式之不對稱結晶單位，其中熱橢球體係以30%機率水準繪製。

【0023】 圖16B顯示2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺氫溴酸鹽之結晶單位，其中熱橢球體係以30%機率水準繪製。

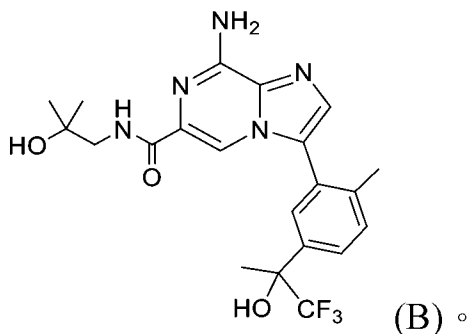
【實施方式】

【0024】 本發明尤其係關於具有式A之PI3K抑制劑2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺的鹽及結晶形式：

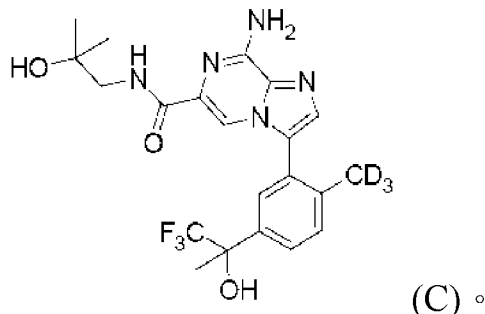


其可用於例如製備以上化合物之固體劑型以供用於治療各種疾病，包括癌症。

【0025】 本發明亦尤其係關於具有式B之PI3K抑制劑8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺的結晶形式：



【0026】 本發明亦尤其係關於具有式C之PI3K抑制劑8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺的結晶形式：



【0027】 典型地，關於例如吸濕性、溶解度、穩定性及其類似性質，相同物質之不同結晶形式具有不同的整體性質。具有高熔點的形式通常具有良好熱力學穩定性，從而有利於延長含有該固體形式之藥物調配物的儲架壽命。具有較低熔點之形式通常在熱力學上不太穩定，但有利之處在於其具有增加之水溶解度，從而轉化為增加之藥物生體可用率。具有弱吸濕性之形式因其熱穩定性及濕穩定性而合乎需要，並且在長期儲存期間抵抗降解。無水形式通常因其可始終如一地製造而不必擔心由於溶劑或水含量變化所致的重量或組成變化而為合乎需要的。另一方面，水化形式或溶劑化形式可因其不太可能吸濕且可在儲存條件下顯示改良之濕度穩定性而為有利的。

【0028】 如本文中所使用，「結晶形式」意在指結晶物質之某一晶格構型。相同物質之不同結晶形式典型地具有不同的晶格(例如單位晶胞)，此可歸因於各結晶形式所特有的不同的物理性質。在一些情況下，不同的晶格構型具有不同的水或溶劑含量。可藉由固態表徵方法，諸如藉由X射線粉末繞射(XRPD)來鑑定不同的結晶晶格。其他表徵方法，諸如微差掃描熱量法(DSC)、熱解重量分析(TGA)、動態氣相吸附(DVS)、固態NMR及其類似方法，進一步有助於鑑定結晶形式以及有助於測定穩定性及溶劑/水含量。

【0029】 物質之結晶形式包括溶劑化(例如水化)及未溶劑化(例如無水)形式。水化形式為結晶晶格中包括水的結晶形式。水化形式可為化學計算水化物，其中水以一定的水/分子比存在於晶格中，諸如半水化物、單水化物、二水化物等。水化形式亦可為非化學計算的，其中水含量可變且視外部條件(諸如濕度)而變化。

【0030】 結晶形式最通常以XRPD為特徵。反射(峰)之XRPD圖案典型地被視為特定結晶形式之指紋。眾所周知，XRPD峰之相對強度可尤其視樣品製備技術、晶體大小分佈、濾光器、樣品固定程序及所採用之特定儀器而廣泛變化。在一些情況下，可能觀測到新峰或現存之峰可能消失，視儀器類型或設定(例如，是否使用Ni濾光器)而定。如本文中所使用，術語「峰」係指具有佔最大峰高度/強度之至少約4%的相對高度/強度的反射。此外，儀器變化及其他因素可影響 2θ 值。因此，峰指定，諸如本文中報告之峰指定，可變化加或減約 0.2° (2θ)，且如本文中在XRPD之上下文中所使用之術語「實質上」意在涵蓋以上提及之變化。

【0031】 同樣，與DSC、TGA或其他熱實驗相關之溫度讀數可變化約 $\pm 4^\circ\text{C}$ ，視儀器、特定設定、樣品製備等而定。舉例而言，在DSC之情況下，已知觀測溫度將視溫度變化率以及樣品製備技術及所採用之特定儀器而定。因而，如以上所指出，本文中關於DSC熱分析圖報告之值可變化 $\pm 4^\circ\text{C}$ 。因此，本文中所報告之具有「實質上」如任何附圖中所示之DSC熱分析圖的結晶形式皆應理解為包括此種變化。

式A化合物之結晶形式

【0032】 式A化合物可呈多種結晶形式分離，包括例如無水及/或未溶劑化或溶劑化結晶形式。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式為溶劑化的。在一

些實施例中，式A化合物之結晶形式為無水的。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式為未溶劑化的。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式為無水且未溶劑化的。「無水」意謂式A化合物之結晶形式在晶體晶格結構中基本上不含結合水，亦即，該化合物不形成結晶水化物。

【0033】 在一些實施例中，本申請案提供製備化合物2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺之結晶形式的方法。在一些實施例中，該方法包括將2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺溶解於溶劑中以形成混合物以及使該化合物自該混合物中結晶。

【0034】 在一些實施例中，該溶劑包含乙酸異丙酯。在一些實施例中，該溶劑進一步包含庚烷。

【0035】 在一些實施例中，該溶劑包含甲醇。

【0036】 在一些實施例中，該方法進一步包括將該混合物加熱至約70°C至約90°C之溫度。

【0037】 在一些實施例中，該方法進一步包括將該混合物加熱至約50°C至約70°C之溫度。

【0038】 在一些實施例中，該方法進一步包括將該混合物冷卻至室溫。

【0039】 本申請案進一步提供化合物2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺之結晶形式，其係根據本文中所提供之方法製備。在一些實施例中，該結晶形式為如本文中所描述之形式IA。在一些實施例中，該結晶形式為如本文中所描述之形式IIA。在一些實施例中，該結晶形式為如本文中所描述之形式IIIA。

【0040】 在一些實施例中，本申請案提供製備化合物2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲

基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺之氫溴酸鹽的方法。在一些實施例中，該方法包括將式A化合物溶解於溶劑中以形成混合物以及向該混合物中添加氫溴酸。

【0041】 在製備氫溴酸鹽之方法的一些實施例中，該溶劑包含甲醇。

【0042】 在製備氫溴酸鹽之方法的一些實施例中，氫溴酸係作為氫溴酸水溶液添加至混合物。

【0043】 在製備氫溴酸鹽之方法的一些實施例中，基於1當量2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺向該混合物中添加過量氫溴酸。

【0044】 在製備氫溴酸鹽之方法的一些實施例中，基於1當量2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺向該混合物中添加約1.1至約1.5當量氫溴酸。

【0045】 在製備氫溴酸鹽之方法的一些實施例中，該方法進一步包括實質上分離2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺氫溴酸鹽。

【0046】 在製備氫溴酸鹽之方法的一些實施例中，該2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺氫溴酸鹽分離為結晶形式。

【0047】 在製備氫溴酸鹽之方法的一些實施例中，該2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺氫溴酸鹽分離為甲醇溶劑化物結晶形式。

【0048】 在一些實施例中，本申請案進一步提供2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺之氫溴酸鹽，其係

根據本文中所提供之方法來製備。在一些實施例中，該氫溴酸鹽為結晶的。在一些實施例中，該氫溴酸鹽為溶劑化結晶形式。在一些實施例中，該氫溴酸鹽為甲醇溶劑化物結晶形式。

【0049】 在一些實施例中，本發明之結晶形式實質上經分離。「實質上經分離」意謂式A化合物之特定結晶形式與雜質至少部分分離。舉例而言，在一些實施例中，本發明之結晶形式包含少於約50%、少於約40%、少於約30%、少於約20%、少於約15%、少於約10%、少於約5%、少於約2.5%、少於約1%或少於約0.5%雜質。雜質一般包括除實質上經分離之結晶形式以外的任何物質，包括例如其他結晶形式及其他物質。

【0050】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式實質上不含其他結晶形式。片語「實質上不含其他結晶形式」意謂式A化合物之特定結晶形式以重量計佔該特定結晶形式之超過約80%、超過約90%、超過約95%、超過約98%、超過約99%或超過約99.5%。

式A化合物之結晶形式IA

【0051】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式為形式IA。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA為無水且未溶劑化的。式A化合物之形式IA化合物之製備描述於實例1中。一般可如實例2中所描述來製備式A化合物之結晶形式IA。

【0052】 式A化合物之結晶形式IA可藉由關於例如X射線粉末繞射(XRPD)、微差掃描熱量法(DSC)及熱解重量分析(TGA)之獨特標誌來鑑定。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA以實質上如圖1中所示之XRPD圖案為特徵。XRPD圖案之峰列於表1中。

【0053】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA以包含以2 θ 表示之在

8.6°±0.2°處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA以包含以2θ表示之在9.5°±0.2°處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA以包含以2θ表示之在10.3°±0.2°處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA以包含以2θ表示之在14.9°±0.2°處之峰的XRPD圖案為特徵。

【0054】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA具有包含以2θ表示之以下峰的XRPD圖案：8.6°±0.2°；9.5°±0.2°；10.3°±0.2°；13.0°±0.2°；13.6°±0.2°；14.2°±0.2°；及14.9°±0.2°。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA具有包含以2θ表示之以下峰的XRPD圖案：8.6°±0.2°；9.5°±0.2°；10.3°±0.2°；14.9°±0.2°；17.3°±0.2°；17.8°±0.2°；19.0°±0.2°；19.2°±0.2°；20.1°±0.2°；20.6°±0.2°；21.2°±0.2°；22.2°±0.2°；24.0°±0.2°；26.8°±0.2°；及28.7°±0.2°。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA具有包含以2θ表示之以下峰的XRPD圖案：10.3°±0.2°；14.9°±0.2°；17.3°±0.2°；19.2°±0.2°；及24.0°±0.2°。

【0055】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA具有包含以2θ表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案：8.6°±0.2°；9.5°±0.2°；10.3°±0.2°；13.0°±0.2°；13.6°±0.2°；14.2°±0.2°；14.9°±0.2°；17.3°±0.2°；19.2°±0.2°；20.6°±0.2°；24.0°±0.2°；及28.7°±0.2°。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA具有包含以2θ表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案：8.6°±0.2°；9.5°±0.2°；10.3°±0.2°；14.9°±0.2°；17.3°±0.2°；17.8°±0.2°；19.0°±0.2°；19.2°±0.2°；20.1°±0.2°；20.6°±0.2°；21.2°±0.2°；22.2°±0.2°；24.0°±0.2°；26.8°±0.2°；及28.7°±0.2°。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA具有包含以2θ表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案：

$9.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$; $10.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$; $14.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$; $17.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$; $19.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$; $20.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$;
 $24.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$; 及 $28.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0056】 在一些實施例中，式A化合物之形式IA以包含在約 193°C 處具有最大值的吸熱峰的DSC熱分析圖為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA具有實質上如圖2中所示之DSC熱分析圖。

【0057】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IA具有實質上如圖3中所示之TGA跡線。

式A化合物之結晶形式IIA

【0058】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式為形式IIA。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA為無水且未溶劑化的。一般可如實例3中所描述來製備此結晶形式。

【0059】 式A化合物之結晶形式IIA可藉由關於例如X射線粉末繞射(XRPD)、微差掃描熱量法(DSC)及熱解重量分析(TGA)之獨特標誌來鑑定。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA以實質上如圖4中所示之XRPD圖案為特徵。XRPD圖案之峰列於表2中。

【0060】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA以包含以 2θ 表示之在 $9.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA以包含以 2θ 表示之在 $11.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA以包含以 2θ 表示之在 $21.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA以包含以 2θ 表示之在 $12.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA以包含以 2θ 表示之在 $13.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA以包含以 2θ 表示之在 $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 處之峰的XRPD圖

案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA以包含以 2θ 表示之在 $19.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。

【0061】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $9.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $12.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $13.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $9.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $12.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $18.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $19.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $19.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $21.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $23.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $23.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $25.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $25.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $25.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $27.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $12.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $19.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $21.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0062】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA具有包含以 2θ 表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案： $9.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $12.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $19.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $21.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA具有包含以 2θ 表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案： $9.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $12.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $18.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $19.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $19.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $21.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $23.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $23.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $25.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $25.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $25.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $27.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA具有包含以 2θ 表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案： $12.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $19.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $21.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0063】 在一些實施例中，式A化合物之形式IIA以包含在約 180°C 處具有最大值的吸熱峰的DSC熱分析圖為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形

式IIA具有實質上如圖5中所示之DSC熱分析圖。

【0064】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIA具有實質上如圖6中所示之TGA跡線。

式A化合物之結晶形式IIIA

【0065】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式為形式IIIA。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA為無水且未溶劑化的。一般可如實例4中所描述來製備此結晶形式。

【0066】 式A化合物之結晶形式IIIA可藉由關於例如X射線粉末繞射(XRPD)、微差掃描熱量法(DSC)及熱解重量分析(TGA)之獨特標誌來鑑定。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA以實質上如圖7中所示之XRPD圖案為特徵。XRPD圖案之峰列於表3中。

【0067】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA以包含以 2θ 表示之在 $8.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA以包含以 2θ 表示之在 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA以包含以 2θ 表示之在 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA以包含以 2θ 表示之在 $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA以包含以 2θ 表示之在 $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。

【0068】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $8.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ；及 $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $24.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $24.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ；及 $27.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 。在一

些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $10.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $14.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $20.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0069】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA具有包含以 2θ 表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案： $8.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $10.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $14.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $17.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $17.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $24.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA具有包含以 2θ 表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案： $10.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $14.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $17.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $17.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $24.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $24.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $24.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $27.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA具有包含以 2θ 表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案： $10.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $14.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $17.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $17.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $24.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0070】 在一些實施例中，式A化合物之形式IIIA以包含在約 143°C 處具有最大值的吸熱峰的DSC熱分析圖為特徵。在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA具有實質上如圖8中所示之DSC熱分析圖。

【0071】 在一些實施例中，式A化合物之結晶形式IIIA具有實質上如圖9中所示之TGA跡線。

式A之氫溴酸鹽

【0072】 在一些實施例中，本申請案提供式A化合物之氫溴酸鹽。在一些實施例中，式A化合物之氫溴酸鹽具有2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺與氫溴酸之1:1化學計算比。一般可如實例11中所描述來製備氫溴酸鹽形式。

【0073】 在一些實施例中，式A化合物之氫溴酸鹽為結晶的。在一些實施例中，式A化合物之氫溴酸鹽為溶劑化結晶形式。在一些實施例中，式A化合物之氫溴酸鹽為甲醇溶劑化物結晶形式。

式B化合物之結晶形式

【0074】 式B化合物可呈多種結晶形式分離，包括例如無水及/或未溶劑化的結晶形式。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式為無水的。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式為未溶劑化的。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式為無水且未溶劑化的。「無水」意謂式B化合物之結晶形式在晶體晶格結構中基本上不含結合水，亦即，該化合物不形成結晶水化物。

【0075】 在一些實施例中，本文中所提供之結晶形式可例如藉由包括將8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺溶解於溶劑中以形成混合物並且使該化合物自該混合物中結晶的方法來製備。

【0076】 在一些實施例中，該方法進一步包括將該混合物加熱至約70°C至約90°C之溫度。在一些實施例中，該方法進一步包括將該混合物冷卻至室溫。

【0077】 在一些實施例中，該溶劑包含乙酸異丙酯。在一些實施例中，該溶劑進一步包含庚烷。

【0078】 在一些實施例中，本申請案提供化合物8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式，其係根據本文中所提供之方法來製備。在一些實施例中，該結晶形式為如本文中所描述之形式IB。在一些實施例中，該結晶形式為如本文中所描述之形式IIB。

【0079】 在一些實施例中，本發明之結晶形式實質上經分離。「實質上經分

離」意謂式B化合物之特定結晶形式與雜質至少部分分離。舉例而言，在一些實施例中，本發明之結晶形式包含少於約50%、少於約40%、少於約30%、少於約20%、少於約15%、少於約10%、少於約5%、少於約2.5%、少於約1%或少於約0.5%雜質。雜質一般包括除實質上經分離之結晶形式以外的任何物質，包括例如其他結晶形式及其他物質。

【0080】 在一些實施例中，式B化合物之結晶形式實質上不含其他結晶形式。片語「實質上不含其他結晶形式」意謂式B化合物之特定結晶形式以重量計佔該特定結晶形式之超過約80%、超過約90%、超過約95%、超過約98%、超過約99%或超過約99.5%。

式B化合物之結晶形式IB

【0081】 在一些實施例中，式B化合物之結晶形式為形式IB。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB為無水且未溶劑化的。式B化合物之製備描述於實例5及實例6中。一般可如實例7中所描述來製備結晶形式IB。

【0082】 式B化合物之結晶形式IB可藉由關於例如X射線粉末繞射(XRPD)及微差掃描熱量法(DSC)之獨特標誌來鑑定。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB以實質上如圖10中所示之XRPD圖案為特徵。XRPD圖案之峰列於表4中。

【0083】 在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB以包含以 2θ 表示之在 $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB以包含以 2θ 表示之在 $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB以包含以 2θ 表示之在 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB具有包含以 2θ 表示之以下峰之XRPD圖案： $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ；及

23.2°±0.2°。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB具有包含以2θ表示之以下峰的XRPD圖案：6.2°±0.2°；10.4°±0.2°；11.4°±0.2°；11.6°±0.2°；12.0°±0.2°；13.9°±0.2°；14.4°±0.2°；15.6°±0.2°；16.0°±0.2°；16.7°±0.2°；20.7°±0.2°；及23.2°±0.2°。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB具有包含以2θ表示之以下峰的XRPD圖案：6.2°±0.2°；12.0°±0.2°；15.6°±0.2°；16.0°±0.2°；16.7°±0.2°；19.3°±0.2°；20.7°±0.2°；23.2°±0.2°；及27.1°±0.2°。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB具有包含以2θ表示之以下峰的XRPD圖案：6.2°±0.2°；10.4°±0.2°；11.4°±0.2°；11.6°±0.2°；12.0°±0.2°；13.9°±0.2°；及14.4°±0.2°。

【0084】 在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB具有包含以2θ表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案：2θ：6.2°±0.2°；10.4°±0.2°；11.4°±0.2°；11.6°±0.2°；12.0°±0.2°；13.9°±0.2°；14.4°±0.2°；15.6°±0.2°；16.0°±0.2°；16.7°±0.2°；20.7°±0.2°；及23.2°±0.2°。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB具有包含以2θ表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案：6.2°±0.2°；12.0°±0.2°；15.6°±0.2°；16.0°±0.2°；16.7°±0.2°；19.3°±0.2°；20.7°±0.2°；23.2°±0.2°；及27.1°±0.2°。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB具有包含以2θ表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案：6.2°±0.2°；15.6°±0.2°；16.0°±0.2°；16.7°±0.2°；20.7°±0.2°；及23.2°±0.2°。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IB具有包含以2θ表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案：6.2°±0.2°；10.4°±0.2°；11.4°±0.2°；11.6°±0.2°；12.0°±0.2°；13.9°±0.2°；及14.4°±0.2°。

【0085】 在一些實施例中，式B化合物之形式IB以包含在約174°C處具有最大值的吸熱峰的DSC熱分析圖為特徵。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式

IB具有實質上如圖11中所示之DSC熱分析圖。

式B化合物之結晶形式IIB

【0086】 在一些實施例中，式B化合物之結晶形式為形式IIB。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB為無水且未溶劑化的。一般可如實例8中所描述來製備此結晶形式。

【0087】 式B化合物之結晶形式IIB可藉由關於例如X射線粉末繞射(XRPD)及微差掃描熱量法(DSC)之獨特標誌來鑑定。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB以實質上如圖12中所示之XRPD圖案為特徵。XRPD圖案之峰列於表5中。

【0088】 在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB以包含以 2θ 表示之在 $4.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB以包含以 2θ 表示之在 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB以包含以 2θ 表示之在 $13.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB以包含以 2θ 表示之在 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB以包含以 2θ 表示之在 $17.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB以包含以 2θ 表示之在 $18.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。

【0089】 在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $4.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $13.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ；及 $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $4.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $17.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $18.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ；及 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖

案：4.3°±0.2°；7.4°±0.2°；13.3°±0.2°；15.3°±0.2°；15.5°±0.2°；17.0°±0.2°；17.2°±0.2°；18.1°±0.2°；18.8°±0.2°；19.6°±0.2°；20.1°±0.2°；21.4°±0.2°；23.5°±0.2°；25.8°±0.2°；26.2°±0.2°；及27.3°±0.2°。

【0090】 在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB具有包含以2θ表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案：4.3°±0.2°；7.4°±0.2°；13.3°±0.2°；15.3°±0.2°；15.5°±0.2°；17.0°±0.2°；17.2°±0.2°；18.1°±0.2°；18.8°±0.2°；19.6°±0.2°；20.1°±0.2°；21.4°±0.2°；23.5°±0.2°；25.8°±0.2°；26.2°±0.2°；及27.3°±0.2°。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB具有包含以2θ表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案：4.3°±0.2°；7.4°±0.2°；13.3°±0.2°；15.3°±0.2°；15.5°±0.2°；17.0°±0.2°；17.2°±0.2°；18.8°±0.2°；及20.1°±0.2°。

【0091】 在一些實施例中，式B化合物之形式IIB以包含在約165°C處具有最大值的吸熱峰的DSC熱分析圖為特徵。在一些實施例中，式B化合物之結晶形式IIB具有實質上如圖13中所示之DSC熱分析圖。

式C化合物之結晶形式

【0092】 式C化合物可呈多種結晶形式分離，包括例如無水及/或未溶劑化的結晶形式。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式為無水的。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式為未溶劑化的。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式為無水且未溶劑化的。「無水」意謂式C化合物之結晶形式在晶體晶格結構中基本上不含結合水，亦即，該化合物不形成結晶水合物。

【0093】 在一些實施例中，本申請案提供製備化合物8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式的方法。在一些實施例中，該方法包括將8-胺基-N-(2-羥基-2-

甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺溶解於溶劑中以形成混合物並且使該化合物自該混合物中結晶。

【0094】 在一些實施例中，該方法進一步包括將該混合物加熱至約70°C至約90°C之溫度。在一些實施例中，該方法進一步包括將該混合物冷卻至室溫。

【0095】 在一些實施例中，該溶劑包含乙酸異丙酯。在一些實施例中，該溶劑進一步包含庚烷。

【0096】 本申請案進一步提供化合物8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式，其係根據本文中所提供之方法來製備。在一些實施例中，該結晶形式為如本文中所描述之形式IC。

【0097】 在一些實施例中，本發明之結晶形式實質上經分離。「實質上經分離」意謂式C化合物之特定結晶形式與雜質至少部分分離。舉例而言，在一些實施例中，本發明之結晶形式包含少於約50%、少於約40%、少於約30%、少於約20%、少於約15%、少於約10%、少於約5%、少於約2.5%、少於約1%或少於約0.5%雜質。雜質一般包括除實質上經分離之結晶形式以外的任何物質，包括例如其他結晶形式及其他物質。

【0098】 在一些實施例中，式C化合物之結晶形式實質上不含其他結晶形式。片語「實質上不含其他結晶形式」意謂式C化合物之特定結晶形式以重量計佔該特定結晶形式之超過約80%、超過約90%、超過約95%、超過約98%、超過約99%或超過約99.5%。

式C化合物之結晶形式IC

【0099】 在一些實施例中，式C化合物之結晶形式為結晶形式IC。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC為無水且未溶劑化的。式C化合物之製備描述

於實例9中。一般可如實例10中所描述來製備式C化合物之結晶形式IC。

【0100】 式C化合物之結晶形式IC可藉由關於例如X射線粉末繞射(XRPD)及微差掃描熱量法(DSC)之獨特標誌來鑑定。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC以實質上如圖14中所示之XRPD圖案為特徵。XRPD圖案之峰列於表6中。

【0101】 在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC以包含以 2θ 表示之在 $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC以包含以 2θ 表示之在 $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC以包含以 2θ 表示之在 $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 處之峰的XRPD圖案為特徵。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $18.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $22.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $23.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ；及 $27.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ；及 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC具有包含以 2θ 表示之以下峰的XRPD圖案： $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ；及 $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

【0102】 在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC具有包含以 2θ 表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案： $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $18.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $22.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $23.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ；及 $27.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC具有包含以 2θ 表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案： $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $13.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ； $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

$16.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $21.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC具有包含以 2θ 表示之以下峰中之2個或更多個、3個或更多個、或4個或更多個的XRPD圖案： $6.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $15.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $21.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0103】 在一些實施例中，式C化合物之形式IC以包含在約 179°C 處具有最大值的吸熱峰的DSC熱分析圖為特徵。在一些實施例中，式C化合物之結晶形式IC具有實質上如圖15中所示之DSC熱分析圖。

使用方法

【0104】 本文中所描述之本發明化合物(例如鹽及結晶形式)抑制PI3K γ 激酶之活性。因此，本文中所描述之本發明之鹽及結晶形式可用於藉由接觸PI3K γ 激酶來抑制該激酶的方法。在一些實施例中，本發明之鹽及結晶形式可用於藉由投與有效量之本文中所描述之鹽或結晶形式來抑制需要抑制之個體/患者的PI3K γ 活性的方法。在一些實施例中，調節為抑制。在一些實施例中，接觸在活體內發生。在一些實施例中，接觸離體發生。有利地，如本文中所描述之結晶形式在動物研究中顯示較佳效力以及有利的安全性及毒性概況。

【0105】 在一些實施例中，PI3K γ 包括突變。突變可為一個胺基酸置換為另一胺基酸，或缺失一或多個胺基酸。在此種實施例中，突變可存在於PI3K γ 之激酶結構域中。

【0106】 在一些實施例中，該鹽或結晶形式進一步抑制PI3K δ 。

【0107】 本文中所描述之鹽及結晶形式可具選擇性。「選擇性」意謂與至少一種其他激酶相比，鹽或結晶形式分別以更大親和力或效力結合或抑制PI3K γ 。在一些實施例中，本發明之鹽及結晶形式為對PI3K γ 之選擇性超過對PI3K δ 、PI3K α 及PI3K β 之選擇性的選擇性抑制劑。在一些實施例中，本發明之

鹽及結晶形式為對PI3K γ 之選擇性超過對PI3K α 及PI3K β 之選擇性的選擇性抑制劑。在一些實施例中，選擇性可為PI3K δ 之至少約2倍、3倍、5倍、10倍或20倍，如藉由本文中所描述之分析所量測。在一些實施例中，可在2 μ M ATP濃度下測試各酶之選擇性。在一些實施例中，可藉由與特定PI3K激酶活性相關之細胞分析來測定本發明之鹽及結晶形式的選擇性。

【0108】 本發明之另一態樣係關於藉由向需要治療之個體(例如患者)投與治療有效量或劑量之一或多種本發明之鹽或結晶形式或其醫藥組成物來治療該個體之激酶PI3K γ 相關疾病或病症的方法。PI3K γ 相關疾病或病症可包括與PI3K γ 之表現或活性直接或間接相關的任何疾病、病症或病狀，包括過度表現及/或異常活性水準。

【0109】 在一些實施例中，該疾病或病症為自體免疫疾病或病症、癌症、心血管疾病或神經退化性疾病。

【0110】 在一些實施例中，該疾病或病症為肺癌(例如非小細胞肺癌)、黑色素瘤、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、結腸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌或肉瘤。在一些實施例中，該肉瘤為阿斯金氏腫瘤(Askin's tumor)、葡萄樣肉瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性血管內皮細胞瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、肺泡狀軟組織肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊性肉瘤、隆凸性皮膚纖維肉瘤、硬纖維瘤、促結締組織增生性小圓細胞腫瘤、上皮樣肉瘤、骨外軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、血管外皮細胞瘤、血管內皮細胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、惡性周圍神經鞘腫瘤(MPNST)、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤或未分化多形肉瘤。

【0111】 在一些實施例中，該疾病或病症為間皮瘤或腺癌。在一些實施例

中，該疾病或病症為間皮瘤。在一些實施例中，該疾病或病症為腺癌。

【0112】 在一些實施例中，該疾病或病症為急性骨髓性白血病(例如急性單核細胞性白血病)、小淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)、皮膚T細胞淋巴瘤、大粒狀淋巴細胞性白血病、成熟(外周) t細胞贅瘤(PTCL)、退行性大細胞性淋巴瘤(ALCL)或淋巴母細胞性淋巴瘤。在一些實施例中，該成熟(外周) t細胞贅瘤(PTCL)為T細胞前淋巴細胞性白血病、T細胞粒狀淋巴細胞性白血病、侵襲性NK細胞性白血病、蕁樣真菌病/塞紮里症候群(Sezary syndrome)、退行性大細胞性淋巴瘤(T細胞型)、腸病型T細胞性淋巴瘤、成人T細胞性白血病/淋巴瘤或血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，退行性大細胞性淋巴瘤(ALCL)為全身性ALCL或原發性皮膚ALCL。

【0113】 在一些實施例中，該疾病或病症為伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、急性骨髓母細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、毛細胞性白血病、套細胞性淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、結節外邊緣區淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、前淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、骨髓纖維化、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞性淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、脾邊緣區淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、血管內大B細胞性淋巴瘤、漿細胞性白血病、髓外漿細胞瘤、潛伏性骨髓瘤(又名無症狀性骨髓瘤)、意義不明性單株丙球蛋白病(MGUS)或瀰漫性大B細胞性淋巴瘤。

【0114】 MDSC (骨髓源性抑制細胞)為來自骨髓譜系(源自於骨髓幹細胞之細

胞家族)的異源免疫細胞群。由於造血作用改變之故，MDSC在諸如慢性感染及癌症之病理學情形下強烈擴增。MDSC與其他骨髓細胞類型之區別在於其具有強免疫抑制活性而非免疫刺激性質。與其他骨髓細胞相似，MDSC與其他免疫細胞類型，包括T細胞、樹突狀細胞、巨噬細胞及自然殺傷細胞相互作用，以調控其功能。在一些實施例中，本文中所描述之化合物等可用於與具有MDSC高度浸潤之癌組織(例如腫瘤)，包括具有高基礎水準之巨噬細胞及/或MDSC浸潤的實體腫瘤相關的方法中。

【0115】 在一些實施例中，該疾病或病症為伯基特氏淋巴瘤、急性骨髓母細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛細胞性白血病、套細胞性淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、結節外邊緣區淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、前淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、骨髓纖維化、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞性淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、脾邊緣區淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、血管內大B細胞性淋巴瘤、漿細胞性白血病、髓外漿細胞瘤、潛伏性骨髓瘤(又名無症狀性骨髓瘤)、意義不明性單株丙球蛋白病(MGUS)或瀰漫性大B細胞性淋巴瘤。

【0116】 在一些實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)為復發性NHL、難治性NHL、復發性濾泡性NHL、無痛性NHL (iNHL)或侵襲性NHL (aNHL)。

【0117】 在一些實施例中，該瀰漫性大B細胞性淋巴瘤為活化B細胞樣(ABC)瀰漫性大B細胞性淋巴瘤或生發中心B細胞(GCB)瀰漫性大B細胞性淋巴瘤。

【0118】 在一些實施例中，該伯基特氏淋巴瘤為地方性伯基特氏淋巴瘤、偶發性伯基特氏淋巴瘤或類伯基特氏淋巴瘤。

【0119】 在一些實施例中，該疾病或病症為類風濕性關節炎、多發性硬化、

全身性紅斑狼瘡、氣喘、過敏反應(例如過敏性鼻炎)、胰臟炎、牛皮癬、過敏症、腎小球性腎炎、發炎性腸病(例如克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、血栓形成、腦膜炎、腦炎、糖尿病性視網膜病變、良性前列腺肥大、重症肌無力、修格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、骨關節炎、再狹窄或動脈粥樣硬化。

【0120】 在一些實施例中，該疾病或病症為心臟肥大、心肌細胞功能障礙、急性冠狀動脈症候群、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支氣管炎、血壓升高、局部缺血、局部缺血-再灌注、血管收縮、貧血(例如溶血性貧血、再生障礙性貧血或純紅細胞性貧血)、細菌感染、病毒感染、移植物排斥、腎病、過敏性休克纖維化、骨骼肌萎縮、骨骼肌肥大、血管生成、敗血症、移植物對抗宿主病、同種異體或異種移植、腎小球硬化症、漸進性腎纖維化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、特發性肺纖維化、自體免疫性溶血性貧血、血管炎、狼瘡性腎炎、天疱瘡或膜性腎病。

【0121】 在一些實施例中，該疾病或病症為心臟肥大、心肌細胞功能障礙、慢性阻塞性肺病(COPD)、血壓升高、局部缺血、局部缺血-再灌注、血管收縮、貧血(例如溶血性貧血、再生障礙性貧血或單純紅細胞性貧血)、細菌感染、病毒感染、移植物排斥反應、腎病、過敏性休克纖維化、骨骼肌萎縮、骨骼肌肥大、血管生成、敗血症、移植物排斥反應、腎小球硬化症、漸進性腎纖維化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、自體免疫性溶血性貧血、血管炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、天疱瘡或膜性腎病。

【0122】 在一些實施例中，該疾病或病症為阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、中樞神經系統創傷或中風。

【0123】 在一些實施例中，該特發性血小板減少性紫癜(ITP)為復發性ITP或

難治性ITP。

【0124】 在一些實施例中，該血管炎為白塞氏病(Behçet's disease)、科根氏症候群(Cogan's syndrome)、巨細胞性動脈炎、風濕性多肌痛(PMR)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、伯格氏病(Buerger's disease) (血栓閉塞性脈管炎)、中樞神經系統血管炎、川崎氏病(Kawasaki disease)、結節性多動脈炎、查格-史特勞斯二氏症候群(Churg-Strauss syndrome)、混合型冷球蛋白血症性血管炎(原發性或C型肝炎病毒(HCV)誘導型)、亨諾-許蘭二氏紫癍(Henoch-Schönlein purpura) (HSP)、過敏性血管炎、顯微鏡下多血管炎、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)或抗嗜中性白血球細胞質抗體相關性(ANCA)全身性血管炎(AASV)。

【0125】 本發明進一步提供本文所描述之鹽或結晶形式，其係用於本文中所描述之任何方法中。

【0126】 本發明進一步提供本文中所描述之結晶形式或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備供本文中所描述之任何方法使用的藥物。

【0127】 如本文中所使用，術語「接觸」係指在活體外系統或活體內系統中使所指示之部分在一起。舉例而言，使PI3K與本發明之鹽或結晶形式「接觸」包括向具有PI3K之個體或患者(諸如人類)投與本發明之結晶形式，以及例如將本發明之鹽或結晶形式引入含有含PI3K之細胞或純化製劑的樣品中。

【0128】 據信，本文中所提供之鹽及結晶形式或其實施例中之任一者皆可具有令人滿意之藥理學特徵及有前景之生物醫藥學性質，諸如毒理學特徵、代謝及藥物動力學性質、溶解度及滲透性。應理解，適當生物醫藥學性質之測定在熟習此項技術者之知識範圍內，例如測定在細胞中之細胞毒性或者對某些標靶或通道之抑制以測定潛在毒性。

【0129】 如本文中所使用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0130】 如本文中所使用，片語「治療有效量」係指可引發研究人員、獸醫、醫學醫生或其他臨床醫師正在組織、系統、動物、個體或人類中尋求之生物學或醫學反應的活性鹽、結晶形式或醫藥劑的量。

【0131】 如本文中所使用，術語「治療(treating或treatment)」可能係指以下一或多項：(1)抑制疾病，例如，在正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或症狀學的個體中抑制疾病、病狀或病症(亦即，阻遏病理學及/或症狀學之進一步發展)；及(2)改善疾病，例如在正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或症狀學之個體中改善疾病、病狀或病症(亦即，逆轉病理學及/或症狀學)，諸如降低疾病之嚴重程度。

【0132】 在一些實施例中，本發明之鹽及結晶形式可用於預防或降低發展本文中所提及之任何疾病的風險；例如，在可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯示疾病之病理學或症狀學的個體中預防或降低發展該疾病、病狀或病症之風險。

組合療法

I. 免疫檢查點療法

【0133】 在一些實施例中，本文中所提供之PI3K γ 抑制劑可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合用於治療如本文中所描述之癌症。在一個實施例中，與一或多種如本文中所描述之免疫檢查點抑制劑組合可用於治療黑色素瘤。本發明之鹽及結晶形式可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。例示性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如CD20、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、

GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、HPK1、CD137 (亦稱為4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1及PD-L2之免疫檢查點分子的抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR及CD137之刺激性檢查點分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT及VISTA之抑制性檢查點分子。在一些實施例中，本文中所提供之本發明之鹽及結晶形式可與一或多種選自KIR抑制劑、TIGIT抑制劑、LAIR1抑制劑、CD160抑制劑、2B4抑制劑及TGFR β 抑制劑之劑組合使用。

【0134】 在一些實施例中，本文中所提供之PI3K γ 抑制劑可與免疫檢查點分子，例如OX40、CD27、OX40、GITR及CD137 (亦稱為4-1BB)之一或多種促效劑組合使用。

【0135】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為抗PD1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體。

【0136】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為PD-1抑制劑，例如抗PD-1單株抗體。在一些實施例中，抗PD-1單株抗體為尼魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab) (亦稱為MK-3475)、度伐魯單抗(durvalumab) (Imfinzi®)、皮地珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122或AMP-224。在一些實施例中，該抗PD-1單株抗體為尼魯單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗PD1抗體為派姆單抗。在一些實施例中，該抗PD-1單株抗體為MGA012。在一些實施例中，抗PD1抗體為SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如4-1BB (例如烏瑞魯單抗(urelumab)、烏托米魯單抗(utomilumab))。

【0137】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為PD-L1抑制劑，例如抗PD-L1單株抗體。在一些實施例中，抗PD-L1單株抗體為BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為RG7446)或MSB0010718C。在一些實施例中，該抗PD-L1單株抗體為MPDL3280A或MEDI4736。

【0138】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為PD-1及PD-L1之抑制劑，例如抗PD-1/PD-L1單株抗體。在一些實施例中，抗PD-1/PD-L1為MCLA-136。

【0139】 在一些實施例中，該抑制劑為MCLA-145。

【0140】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為CTLA-4抑制劑，例如抗CTLA-4抗體。在一些實施例中，抗CTLA-4抗體為伊匹單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremelimumab)、AGEN1884或CP-675,206。

【0141】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為LAG3抑制劑，例如抗LAG3抗體。在一些實施例中，抗LAG3抗體為BMS-986016、LAG525或INCAGN2385。

【0142】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為TIM3抑制劑，例如抗TIM3抗體。在一些實施例中，抗TIM3抗體為INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

【0143】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為GITR抑制劑，例如抗GITR抗體。在一些實施例中，該抗GITR抗體為TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323或MEDI1873。

【0144】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為OX40促效劑，例如OX40促效抗體或OX40L融合蛋白。在一些實施例中，抗OX40抗體為MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998或BMS-986178。在一些

實施例中，OX40L融合蛋白為MEDI6383。

【0145】 在一些實施例中，免疫檢查點分子抑制劑為CD20抑制劑，例如抗CD20抗體。在一些實施例中，抗CD20抗體為奧妥珠單抗(obinutuzumab)或利妥昔單抗(rituximab)。

【0146】 本發明之鹽及結晶形式可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之結構域之一靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3或TGFβ受體。

【0147】 在一些實施例中，本文中所提供之PI3K γ 抑制劑可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑為IDO1、TDO或精胺酸酶之抑制劑。IDO1抑制劑之實例包括依帕卡多斯他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099及LY338196。

【0148】 如全文所提供，其他化合物、抑制劑、劑等可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或其可作為單獨劑型同時或相繼投與。

II. 癌症療法

【0149】 可藉由多個信號傳導途徑來影響癌細胞生長及存活。因而，組合對活性受其調節之標靶展現不同偏好之不同酶/蛋白質/受體抑制劑可用於治療該等病狀。靶向超過一個信號傳導途徑(或超過一個參與指定信號傳導途徑之生物分子)可降低在細胞群體中產生抗藥性之可能性及/或降低治療之毒性。

【0150】 本發明之鹽及結晶形式可與一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑或一或多種療法組合用於治療諸多疾病，諸如癌症。可用組合療法治療之疾病及適應症的實例包括如本文中所描述之彼等疾病及適應症。癌症之實例包括實體腫瘤及液體腫瘤，諸如血液癌。

【0151】 一或多種額外的醫藥劑，諸如化學治療劑、抗發炎劑、類固醇、免

疫抑制劑、免疫腫瘤劑、代謝酶抑制劑、趨化介素受體抑制劑及磷酸酶抑制劑，以及靶向性療法，諸如Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF及FAK激酶抑制劑，諸如WO 2006/056399中所描述之彼等激酶抑制劑。諸如治療性抗體之其他劑可與本發明之鹽及結晶形式組合使用，以用於治療PI3K相關疾病、病症或病狀。該一或多種額外的醫藥劑可同時或相繼投與患者。

【0152】 舉例而言，如本文中所揭示之鹽及結晶形式可與以下激酶之一或多種抑制劑組合用於治療本文中所描述之癌症及其他疾病或病症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM激酶、磷酸酶激酶、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及B-Raf。可與本發明之鹽及結晶形式組合用於治療本文中所描述之癌症及其他疾病及病症的抑制劑的非限制性實例包括FGFR抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4，例如INCB54828、INCB62079及INCB63904)、JAK抑制劑(JAK1及/或JAK2，例如魯索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或INCB39110)、IDO抑制劑(例如依帕卡多斯他、NLG919或BMS-986205)、LSD1抑制劑(例如INCB59872及INCB60003)、TDO抑制劑、PI3K δ 抑制劑(例如INCB50797及INCB50465)、Pim抑制劑、CSF1R抑制劑、TAM受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl及Mer)、組蛋白脫乙酰酶抑制劑(HDAC)諸如HDAC8抑制劑、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、溴及額外末端家族成員抑制劑(例如溴結構域

抑制劑或BET抑制劑，諸如INCB54329及INCB57643)及腺苷受體拮抗劑或其組合。

【0153】 在一些實施例中，本文中所描述之鹽及結晶形式係與PI3K δ 抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中所描述之鹽及結晶形式係與JAK抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中所描述之鹽及結晶形式與JAK1或JAK2抑制劑(例如巴瑞替尼或魯索替尼)一起投與。在一些實施例中，本文中所描述之鹽及結晶形式與JAK1抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中所描述之鹽及結晶形式與對JAK1之選擇性超過對JAK2之選擇性的JAK1抑制劑一起投與。

【0154】 用於組合療法中之實例抗體包括但不限於曲妥珠單抗(Trastuzumab)(例如抗HER2)、雷尼珠單抗(Ranibizumab)(例如抗VEGF-A)、貝伐珠單抗(Bevacizumab)(商品名癌思停(Avastin)，例如抗VEGF)、帕尼單抗(Panitumumab)(例如抗EGFR)、西妥昔單抗(Cetuximab)(例如抗EGFR)、利妥昔單抗(Rituxan)(抗CD20)及針對c-MET之抗體。

【0155】 以下諸劑中之一或多種可與本發明之鹽及結晶形式組合使用且作為非限制性清單給出：細胞生長抑制劑、順鉑(cisplatin)、多柔比星(doxorubicin)、剋癌易(taxotere)、紫杉醇(taxol)、依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、開普拓(camptostar)、拓泊替康(topotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、埃博黴素(epothilones)、他莫西芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、胺甲喋呤(methotrexate)、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、IRESSA™(吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA™(埃羅替尼(erlotinib))、針對EGFR之抗體、內含子、ara-C、阿德力黴素(adriamycin)、癌得星(cytosan)、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥、氮芥、依弗醯胺(ifosfamide)、

美法侖(melphalan)、氮芥苯丁酸、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯三聚氰胺、三
乙烯硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀
(lomustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)、氟脲苷
(floxuridine)、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine
phosphate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、甲醯四氫葉酸(leucovirin)、ELOXATIN™
(奧沙利鉑)、噴司他丁(pentostatine)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼
(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素
(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星、表阿黴素(epirubicin)、伊
達比星(idarubicin)、光神黴素(mithramycin)、去氧助間型黴素
(deoxycoformycin)、絲裂黴素C (mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷
(teniposide) 17 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睪固酮
(testosterone)、普賴松(Prednisone)、氟羥甲睪酮(Fluoxymesterone)、丙酸屈他雄
酮(Dromostanolone propionate)、睪內酯(testolactone)、乙酸甲地孕酮
(megestrolacetate)、甲基普賴蘇濃(methylprednisolone)、甲基睪固酮
(methyltestosterone)、普賴蘇濃(prednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、氯烯雌
醚(chlorotrianisene)、羥孕酮(hydroxyprogesterone)、胺魯米特
(aminogluthimide)、雌氮芥(estramustine)、乙酸甲羥孕酮
(medroxyprogesteroneacetate)、亮丙瑞林(leuprolide)、氟他胺(flutamide)、托瑞米
芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、卡鉑(carboplatin)、羥基脲(hydroxyurea)、
安吡啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌
(mitoxantrone)、左旋咪唑(levamisole)、諾維本(navelbene)、阿那曲唑
(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、卡培他濱(capecitabine)、雷洛西芬
(reloxafine)、屈洛昔芬(droloxafine)、六甲基三聚氰胺、癌思停、

HERCEPTIN™ (曲妥珠單抗)、BEXXAR™ (托西莫單抗(tositumomab))、VELCADE™ (硼替佐米(bortezomib))、ZEVALIN™ (替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan))、TRISENOX™ (三氧化二砷)、XELODA™ (卡培他濱)、長春瑞濱(vinorelbine)、卟吩姆(porfimer)、ERBITUX™ (西妥昔單抗)、噻替派(thiotepa)、六甲蜜胺(altretamine)、美法侖、曲妥珠單抗、來曲唑、氟維司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、依弗醯胺、利妥昔單抗、C225 (西妥昔單抗)、Campath (阿倫單抗(alemtuzumab))、克羅拉濱(clofarabine)、克拉屈濱(cladribine)、阿非迪龍(aphidicolin)、莫須瘤(rituxan)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)、替紮他濱(tezacitabine)、Sml1、氟達拉濱、噴司他丁、曲安吡(triapine)、迪多斯(didox)、曲米多斯(trimidox)、阿米多斯(amidox)、3-AP及MDL-101,731。

【0156】 本發明之鹽及結晶形式可進一步與其他治療癌症之方法(例如藉由化學療法、照射療法、腫瘤靶向性療法、輔助療法、免疫療法或手術)組合使用。免疫療法之實例包括細胞介素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、授受性T細胞轉移、鐸(Toll)受體促效劑、STING促效劑、溶瘤病毒療法及免疫調節小分子，包括沙利度胺(thalidomide)或JAK1/2抑制劑及諸如此類。該等鹽及結晶形式可與一或多種抗癌藥物，諸如化學治療劑組合投與。實例化學治療劑包括以下任一種：阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素(aldesleukin)、阿倫單抗、阿利維A酸(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐珠單抗、蓓薩羅丁(bexarotene)、巴瑞替尼、博來黴素、硼替佐必(bortezomib)、硼替佐米、靜脈用白消安、口服白消安、二甲羥酮(calusterone)、卡培他濱、卡鉑、卡莫司汀、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、順

鉑、克拉屈濱、克羅拉濱、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、放線菌素、達替肝素鈉(dalteparin sodium)、道諾黴素、地西他濱(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-2 (denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽、多柔比星、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依庫珠單抗(eculizumab)、表阿黴素、埃羅替尼、雌氮芥、磷酸依託泊苷、依託泊苷、依西美坦、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟脲苷、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟維司群、吉非替尼、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗、伊達比星、依弗醯胺、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α -2a、伊立替康、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺、來曲唑、甲醯四氫葉酸、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖、巯基嘌呤(mercaptopurine)、胺甲喋呤、甲氧沙林(methoxsalen)、光神黴素、絲裂黴素C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、諾非莫單抗(nofetumomab)、奧拉帕尼(olaparib)奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕米膦酸(pamidronate)、帕尼單抗、培門冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、嘔司他丁、哌泊溴烷、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼、奎吖因(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗、魯梭替尼、魯卡帕尼(rucaparib)、鏈脲黴素(streptozocin)、他莫西芬、替莫唑胺、替尼泊苷、羰內酯、沙立度胺、硫鳥嘌呤、噻替派、拓撲替康、托瑞米芬、托西莫單抗、曲妥珠單抗、維A酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、長春花鹼、長春新鹼、長春瑞濱、伏立諾他(vorinostat)、尼拉帕尼(niraparib)、維利帕尼(veliparib)、他拉唑帕

尼(talazoparib)及唑來膦酸(zoledronate)。

【0157】 化學治療劑之其他實例包括蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米)、沙利度胺、瑞復美(revlimid)及DNA損傷劑，諸如美法侖、多柔比星、環磷醯胺、長春新鹼、依託泊苷、卡莫司汀及諸如此類。

【0158】 實例類固醇包括皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)或普賴松。

【0159】 Bcr-Abl抑制劑之實例包括甲磺酸伊馬替尼(GLEEVECTM)、尼羅替尼(nilotinib)、達沙替尼、博舒替尼(bosutinib)及普納替尼(ponatinib)及醫藥學上可接受之鹽。適合Bcr-Abl抑制劑之其他實例包括屬於美國專利第5,521,184號、WO 04/005281及美國序列號60/578,491中所揭示之屬類及種類的化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0160】 適合Flt-3抑制劑之實例包括米哌妥林(midostaurin)、來他替尼(lestaurtinib)、利尼伐尼(linifanib)、舒尼替尼、舒尼替尼、馬來酸鹽、索拉非尼(sorafenib)、奎紮替尼(quizartinib)、克萊拉尼(crenolanib)、帕瑞替尼(pacritinib)、坦度替尼(tandutinib)、PLX3397及ASP2215及其醫藥學上可接受之鹽。適合Flt-3抑制劑之其他實例包括如WO 03/037347、WO 03/099771及WO 04/046120中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0161】 適合RAF抑制劑之實例包括達拉非尼(dabrafenib)、索拉非尼及維羅非尼(vemurafenib)及其醫藥學上可接受之鹽。適合RAF抑制劑之其他實例包括如WO 00/09495及WO 05/028444中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0162】 適合FAK抑制劑之實例包括VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520及GSK2256098及其醫藥學上可接受之鹽。適合FAK抑制劑之其他實例包括如WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO

01/064655、WO 00/053595及WO 01/014402中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0163】 在一些實施例中，本發明之鹽及結晶形式可與一或多種其他激酶抑制劑(包括伊馬替尼)組合使用，尤其用於治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑具有抗性之患者。

【0164】 在一些實施例中，本發明之鹽及結晶形式可與化學治療劑組合用於治療癌症，且與對單獨化學治療劑之反應相比，可改良治療反應而不加劇其毒性效應。在一些實施例中，本發明之鹽及結晶形式可與本文中所提供之化學治療劑組合使用。舉例而言，用於治療多發性骨髓瘤之其他醫藥劑可包括但不限於美法侖、美法侖加普賴松[MP]、多柔比星、地塞米松及萬珂(Velcade) (硼替佐米)。用於治療多發性骨髓瘤之其他額外的劑包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF及FAK激酶抑制劑。在一些實施例中，該劑為烷基化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括環磷醯胺(CY)、美法侖(MEL)及苯達莫司汀(bendamustine)。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑為卡非佐米(carfilzomib)。在一些實施例中，皮質類固醇為地塞米松(DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑為來那度胺(LEN)或泊馬度胺(pomalidomide) (POM)。加和或協同作用為組合本發明之PI3K抑制劑與額外的劑的理想結果。

【0165】 在一些實施例中，本發明之鹽及結晶形式可與JAK或PI3K δ 抑制劑組合使用。

【0166】 該等劑可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或該等劑可作為單獨的劑型同時或相繼投與。

【0167】 本發明之鹽及結晶形式可與一或多種其他抑制劑或一或多種療法組合用於治療感染。感染之實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感

染。

【0168】 在一些實施例中，向患者投與諸如地塞米松之皮質類固醇與本發明化合物之組合，其中與連續投與相反，間歇性地投與地塞米松。

【0169】 如本文中所描述之本發明之鹽及結晶形式可與另一免疫原性劑，諸如癌細胞、純化腫瘤抗原(包括重組蛋白質、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激性細胞介素之基因轉染的細胞組合。可使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，諸如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MARTI及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞介素GM-CSF之腫瘤細胞。

【0170】 如本文中所描述之本發明之鹽及結晶形式可與疫苗接種方案組合用於治療癌症。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自與人類癌症相關之病毒，諸如人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV及HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV)的蛋白質。在一些實施例中，本發明之鹽及結晶形式可與腫瘤特異性抗原，諸如自腫瘤組織本身分離之熱休克蛋白組合使用。在一些實施例中，該等鹽及結晶形式可與樹突狀細胞免疫組合以活化有效抗腫瘤反應。

【0171】 本發明之鹽及結晶形式可與使表現Fe α 或Fe γ 受體之效應細胞靶向腫瘤細胞的雙特異性大環肽組合使用。本發明之鹽及結晶形式亦可與活化宿主免疫反應性之大環肽組合。

【0172】 在一些其他實施例中，本發明之鹽及結晶形式與其他治療劑的組合可在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間及/或之後投與患者。本發明之鹽及結晶形式可與骨髓移植組合用於治療多種造血源性腫瘤。

【0173】 該等鹽及結晶形式可與疫苗組合用於刺激對病原體、毒素及自體抗原之免疫反應。此治療方法可能尤其適用之病原體的實例包括目前無針對其之

有效疫苗的病原體或習知疫苗對其不完全有效的病原體。此等包括但不限於 HIV、肝炎病毒(A型、B型及C型)、流感病毒、疱疹病毒、鞭毛蟲、瘧疾、利什曼蟲(Leishmania)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas Aeruginosa*)。

【0174】 引起可藉由本發明方法加以治療之感染的病毒包括但不限於人類乳頭狀瘤病毒、流感病毒、A型、B型、C型或D型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類巨細胞病毒、嚴重急性呼吸道症候群病毒、伊波拉病毒(*ebola virus*)、麻疹病毒、疱疹病毒(例如VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II及CMV、艾伯斯坦-巴爾病毒(*Epstein Barr virus*))、黃病毒、埃可病毒、鼻病毒、柯薩奇病毒、冠狀病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、細小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革熱病毒(*dengue virus*)、乳頭狀瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰質炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0175】 引起可藉由本發明方法加以治療之感染的病原性細菌包括但不限於披衣菌屬(*chlamydia*)、立克次氏體細菌(*rickettsial bacteria*)、分枝桿菌(*mycobacteria*)、葡萄球菌(*staphylococci*)、鏈球菌(*streptococci*)、肺炎雙球菌(*pneumonococci*)、腦膜炎球菌(*meningococci*)及淋球菌(*conococci*)、克雷白氏桿菌(*klebsiella*)、變形桿菌(*proteus*)、沙雷氏菌(*serratia*)、假單胞菌(*pseudomonas*)、軍團桿菌(*legionella*)、白喉桿菌(*diphtheria*)、沙門氏桿菌(*salmonella*)、芽孢桿菌(*bacilli*)、霍亂、破傷風、肉毒症、炭疽、瘟疫、鉤端螺旋體病及萊姆氏病(*Lyme's disease*)細菌。

【0176】 引起可藉由本發明方法治療之感染的致病性真菌包括但不限於念珠菌屬(*Candida*) (白色念珠菌(*Candida albicans*)、克魯斯念珠菌(*Candida krusei*)、

光滑念珠菌(*Candida glabrata*)、熱帶念珠菌(*Candida tropicalis*)等)、新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)、麴菌屬(*Aspergillus*) (薰菸色麴菌(*Aspergillus fumigatus*)、黑麴菌(*Aspergillus niger*)等)、毛黴菌目(Genus *Mucorales*) (毛黴屬(*mucor*)、犁頭黴屬(*absidia*)、根黴屬(*rhizophus*))、申克氏胞絲菌(*Sporothrix schenkii*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)及荚膜組織胞漿菌(*Histoplasma capsulatum*)。引起可藉由本發明方法加以治療之感染的病原性寄生蟲包括但不限於溶組織內阿米巴蟲(*Entamoeba histolytica*)、大腸纖毛蟲(*Balantidium coli*)、福氏變形纖毛蟲(*Naegleria fowleri*)、棘狀變形蟲屬(*Acanthamoeba sp.*)、藍氏鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、隱孢子蟲屬(*Cryptosporidium sp.*)、卡氏肺囊蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、小鼠焦蟲(*Babesia microti*)、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、黑熱病利什曼蟲(*Leishmania donovani*)、弓形蟲(*Toxoplasma gondi*)及巴西鼠鉤蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

【0177】 安全且有效地投與大部分此等化學治療劑之方法對熟習此項技術者為已知的。另外，其投與描述於標準文獻中。舉例而言，許多化學治療劑之投與描述於「Physicians' Desk Reference」(PDR, 例如1996版, Medical Economics Company, Montvale, NJ)中，其揭示內容以引用之方式如同闡述般整體併入本文中。

醫藥調配物及劑型

【0178】 當用作醫藥劑時，本發明之化合物(例如鹽及結晶形式)可呈醫藥組成物形式投與。此等組成物可用醫藥技術中眾所周知的方式製備，且可藉由多種途徑投與，視需要局部治療或是全身治療以及欲治療之區域而定。投藥可為

局部(包括經皮、經表皮、經眼及經黏膜，包括經鼻內、經陰道及經直腸遞送)、經肺(例如藉由吸入或吹入粉劑或氣溶膠，包括藉由噴霧器；經氣管內或經鼻內)、經口或非經腸。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內或注射或輸注；或顱內(例如鞘內)或心室內投藥。非經腸投藥可呈單次團注劑量形式，或可例如藉由連續灌注幫浦。用於局部投與之醫藥組成物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉劑。習知醫藥載劑、水溶液、粉劑或油性基質、增稠劑及諸如此類可能為必需的或合乎需要的。

【0179】 本發明亦包括醫藥組成物，其含有作為活性成分之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)的組合。在一些實施例中，該組成物適合於局部投與。在製造本發明之組成物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或包封在此種例如呈膠囊、香囊、紙或其他容器形式之載劑內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因而，該等組成物可呈錠劑、丸劑、粉劑、菱形錠劑、香囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或處於液體介質中)、含有例如至多10重量%活性化合物之軟膏、軟明膠膠囊及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉劑形式。

【0180】 在製備調配物時，可研磨活性化合物以提供適當粒度，隨後與其他成分組合。若活性化合物實質上不可溶，則可將其研磨至小於200目之粒度。若活性化合物實質上可溶於水，則可藉由研磨以便在調配物中提供實質上均勻分佈來調節粒度，例如約40目。

【0181】 本發明之化合物可使用已知的研磨程序，諸如濕磨進行研磨，以獲

得適於錠劑形成且適於其他調配物類型之粒度。本發明化合物之細粉狀(奈米微粒)製劑可藉由此項技術中已知的方法來製備，例如參見國際申請案第WO 2002/000196號。

【0182】 適合之賦形劑的一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。該等調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。可調配本發明之組成物以便在藉由使用此項技術中已知的程序投與患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0183】 該等組成物可經調配而呈單位劑量形式，各劑量含有約5 mg至約1000 mg (1 g)，更通常含有約100 mg至約500 mg活性成分。術語「單位劑量形式」係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單元含有經計算能產生所要治療作用且與適合醫藥賦形劑締合的預定量之活性物質。

【0184】 在一些實施例中，本發明之組成物含有約5 mg至約50 mg活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此包括含有約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、約20 mg至約25 mg、約25 mg至約30 mg、約30 mg至約35 mg、約35 mg至約40 mg、約40 mg至約45 mg或約45 mg至約50 mg活性成分之組成物。

【0185】 在一些實施例中，本發明之組成物含有約50至約500 mg活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此包括含有約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約

350 mg至約400 mg或約450 mg至約500 mg活性成分之組成物。

【0186】 在一些實施例中，本發明之組成物含有約500 mg至約1000 mg活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此包括含有約500 mg至約550 mg、約550 mg至約600 mg、約600 mg至約650 mg、約650 mg至約700 mg、約700 mg至約750 mg、約750 mg至約800 mg、約800 mg至約850 mg、約850 mg至約900 mg、約900 mg至約950 mg或約950 mg至約1000 mg活性成分之組成物。

【0187】 類似劑量之本文中所描述之化合物可用於本發明之方法及用途中。

【0188】 活性化合物可在較寬劑量範圍內有效且一般以治療有效量投與。然而，應理解，實際上投與之化合物之量通常將由醫師根據相關情形(包括欲治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類)來確定。

【0189】 為了製備諸如錠劑之固體組成物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組成物。當提及此等預調配組成物為均質時，活性成分典型地遍及組成物均勻分散，使得該組成物可容易地再分成同樣有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊劑。隨後將此固體預調配物再分成含有例如約0.1 mg至約1000 mg本發明活性成分之上述類型單位劑量形式。

【0190】 本發明之錠劑或丸劑可經包覆或以其他方式混配以提供能獲得延長作用時間優勢之劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈處於前者上之封套形式。該兩種組分可由腸衣層隔開，該腸衣層用於在胃中抵抗崩解且允許內部組分完整地進入十二指腸中或延遲釋放。多種材料可用於此種腸衣層或包衣，此種材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0191】 可併入本發明之化合物及組成物以供經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水性或油懸浮液及含諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油之可食用油的調味乳液以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0192】 用於吸入或吹入之組成物包括處於醫藥學上可接受之水性溶劑或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液及粉末。液體或固體組成物可含有如上文所描述之適合之醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該等組成物係藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以達成局部或全身效應。組成物可利用惰性氣體進行霧化。霧化之溶液可自霧化裝置直接呼吸，或霧化裝置可連接至面罩、帳幕或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉劑組成物可自以適當方式遞送調配物之裝置經口或經鼻投與。

【0193】 局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林及諸如此類之疏水性載劑。乳膏之載劑組成物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及鯨蠟基硬脂醇)之組合。凝膠可使用異丙醇及水與其他組分(諸如甘油、羥乙基纖維素及諸如此類)之適合組合進行調配。在一些實施例中，局部調配物含有至少約0.1 wt%、至少約0.25 wt%、至少約0.5 wt%、至少約1 wt%、至少約2 wt%或至少約5 wt%本發明化合物。局部調配物可適當地包裝於例如100 g之管內，該等管視情況關聯有治療所選適應症(例如牛皮癬或其他皮膚病狀)之說明書。

【0194】 投與患者之化合物或組成物之量將視投與物、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投與方式及諸如此類而變化。在治療性應用中，可投與已罹患疾病之患者的組成物的量足以治癒或至少部分阻遏該疾病及其併發症之症狀。有效劑量將視所治療之疾病病狀以及由護理醫師視諸如疾病嚴重程度、患

者之年齡、體重及一般狀況及諸如此類之因素而作出之判斷而定。

【0195】 投與患者之組成物可呈以上所描述之醫藥組成物形式。此等組成物可藉由習知滅菌技術進行滅菌，或可進行無菌過濾。水溶液可經包裝以供依原樣使用，或經凍乾，凍乾製劑可在投藥前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之pH值典型地將介於3與11之間，更佳為5至9且最佳為7至8。應理解，使用某些前述賦形劑、載劑或穩定劑將形成醫藥鹽。

【0196】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及病狀以及處方醫師之判斷而變化。本發明化合物在醫藥組成物中之比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可呈含有約0.1 w/v%至約10 w/v%化合物之水性生理學緩衝溶液形式提供以用於非經腸投藥。一些典型劑量範圍為每日約1 µg/kg至約1 g/kg體重。在一些實施例中，劑量範圍為每日約0.01 mg/kg至約100 mg/kg體重。劑量有可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物學效力、賦形劑之配方及其投藥途徑之變數而定。有效劑量可由得自於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推。

【0197】 本發明之組成物可進一步包括一或多種額外醫藥劑，諸如化學治療劑、類固醇、抗發炎化合物或免疫抑制劑，其實例於本文中列出。

經標記之化合物及分析方法

【0198】 本發明之另一態樣係關於經標記(經放射性標記、經螢光標記等)之本發明化合物(例如鹽及結晶形式)，其不僅可用於成像技術而且可用於活體外及活體內分析，以用於對組織樣品(包括人類)中之PI3K進行定位及定量，以及用於藉由抑制經標記化合物之結合來鑑定PI3K配位體。取代本發明化合物之一

或多個原子亦可用於產生差異性ADME (吸收、分佈、代謝及排泄)。因此，本發明包括含有此種經標記或取代之化合物的PI3K分析。

【0199】 本發明進一步包括經同位素標記之本發明化合物。「經同位素」或「經放射標記」之化合物為一或多個原子由原子質量或質量數不同於自然界中通常發現(亦即，天然存在)之原子質量或質量數的原子置換或取代的本發明化合物。可併入本發明化合物中之適合放射性核種包括但不限於 ^2H (氘，亦寫作D)、 ^3H (氚，亦寫作T)、 ^{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 及 ^{131}I 。舉例而言，本發明化合物中之一或多個氫原子可置換為氘原子(例如，式(I)之 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子可視情況經氘原子取代，諸如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些實施例中，所揭示之式及/或形式之烷基可全氘化。

【0200】 本文中所提供之化合物之一或多個組成原子可經呈天然或非天然豐度之原子同位素置換或取代。在一些實施例中，該化合物包括至少一個氘原子。舉例而言，本文中所提供之化合物中之一或多個氫原子可置換或取代為氘(例如， C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子可置換為氘原子，諸如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些實施例中，該化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，該化合物包括1、1-2、1-3、1-4、1-5或1-6個氘原子。在一些實施例中，化合物中之所有氫原子均可置換或取代為氘原子。

【0201】 在一些實施例中，連接至任何式A取代基之碳原子的1、2、3、4、5、6、7或8個氫原子各自視情況由氘原子置換。

【0202】 用於將同位素包括至有機化合物中之合成方法在此項技術中為已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971 ; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt,

Volker Derdau, Thorsten Fey ; 及Jochen Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 7744-7765 ; *The Organic Chemistry of Isotopic Labelling*, James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。經同位素標記之化合物可用於各種研究，諸如NMR光譜、代謝實驗及/或分析。

【0203】 用較重同位素(諸如氘)進行取代由於具有更大代謝穩定性而可提供某些治療優勢，例如，增加活體內半衰期或減少劑量需求，且因此在一些情況下可能較佳。(參見例如A. Kerekes等人, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 201-210 ; R. Xu等人, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 308-312)。特定言之，一或多個代謝位點處之取代可提供一或多種治療優勢。

【0204】 併入本發明之經放射性標記之化合物中的放射性核種將視該經放射性標記之化合物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外PI3K標記及競爭分析，併入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 之化合物可能適用。對於放射成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 可能適用。

【0205】 應理解，「經放射性標記」或「經標記之化合物」為併入至少一種放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種係選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。

【0206】 本發明可進一步包括用於將放射性同位素併入本發明化合物中之合成方法。用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法在此項技術中為熟知的，且熟習此項技術者將容易識別適用於本發明化合物之方法。

【0207】 經標記之本發明化合物可用於篩檢分析中以鑑定/評估化合物。舉例而言，可藉由追蹤標記以監測經標記之新合成或鑑定之化合物(亦即，測試化合物)在與PI3K接觸時之濃度變化來評估其結合PI3K的能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)減少已知可結合PI3K之另一化合物(即，標準化合物)之結

合的能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合至PI3K之能力直接與其結合親合力相關。相反，在一些其他篩檢分析中，標準化合物經標記且測試化合物未經標記。因此，監測經標記之標準化合物之濃度以評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，且因而確定測試化合物之相對結合親和力。

套組

【0208】 本發明亦包括可用於例如治療或預防PI3K相關疾病或病症(諸如癌症)之醫藥套組，其包括一或多個容器，該一或多個容器含有包含治療有效量之本發明之鹽及結晶形式的醫藥組成物。如熟習此項技術者將顯而易見，該等套組可視需要進一步包括多種習知醫藥套組組件中之一或多種，舉例而言，諸如含一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、額外容器等。套組中亦可包括呈插頁形式或呈標籤形式之說明書，從而指示欲投與之組分之量、關於投藥之指導及/或關於混合組分之指導。

【0209】 將藉由特定實例更詳細地描述本發明。以下實例係出於說明之目的而提供，且不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易地識別可加以變化或修改以產生基本上相同之結果的多個非重要參數。根據至少一種本文中所描述之分析，已發現實例之鹽及結晶形式為PI3K γ 抑制劑。

實例

【0210】 在Waters質量指導分級系統上對所製備之一些化合物進行製備型LC-MS純化。文獻中已詳細描述用於操作此等系統之基本設備設置、方案及控制軟體(參見例如「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)；及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004))。典型地在以下條件下對所分離之化合物進行分析型液相層析質譜(LCMS)以進行純度分析：儀器：Agilent 1100系列，LC/MSD；管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm，2.1 x 50 mm；緩衝液：移動相A：0.025% TFA水溶液及移動相B：乙腈；梯度2%至80% B，3分鐘，流速2.0 mL/min。

【0211】 亦如實例中所指示藉由利用MS偵測器之逆相高效液相層析法(RP-HPLC)或急驟層析法(矽膠)以製備規模分離一些所製備之化合物。典型製備型逆相高效液相層析法(RP-HPLC)管柱條件如下：

pH = 2純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm，30 x 100 mm或Waters XBridge™ C₁₈ 5 μm，30 x 100 mm管柱，用移動相A：0.1% TFA (三氟乙酸)水溶液及移動相B：乙腈進行溶析；流速為60 mL/min，使用如文獻中所描述之化合物特異性方法最佳化方案對各化合物之分離梯度進行最佳化(參見例如「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004))。

【0212】 pH = 10純化：Waters XBridge™ C₁₈ 5 μm，30 x 100 mm管柱，用移動相A：0.1% NH₄OH水溶液及移動相B：乙腈進行溶析；流速為60 mL/min，使用如文獻中所描述之化合物特異性方法最佳化方案對各化合物之分離梯度進行最佳化(參見例如「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004))。

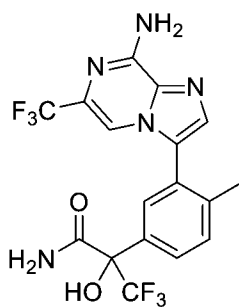
【0213】 在以下實例中，在Bruker D8 Advance ECO X射線粉末繞射儀(XRPD)儀器上用以下參數進行X射線粉末繞射分析：輻射源為Cu，1.5418 Å，

以及LYNXYETM偵測器及X射線功率40 KV，25 mA。使樣品粉末分散在零背景樣品架上。一般量測條件為：起始角度 – 3°；終止角度 – 30°；取樣 – 0.015°；及掃描速度 – 2°/min。

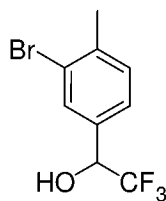
【0214】 在具有自動取樣器之TA儀器微差掃描熱量法Discovery DSC2500上進行微差掃描熱量法(DSC)。一般實驗條件為：20-300°C，10°C/min，氮氣流速 50 mL/min，使用鋁樣品盤。

【0215】 在具有自動取樣器之TA儀器熱解重量分析儀TGA5500上，在以下條件下進行熱解重量分析(TGA)：以10°C/min自25°C升至600°C；氮氣以25 mL/min平衡吹掃流量；及鉑樣品盤。

實例1. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺



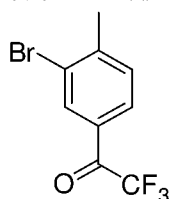
步驟1. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇



【0216】 將3-溴-4-甲基苯甲醛(6.51 g，32.7 mmol) [Aldrich，565334]於四氫呋喃(65.4 mL)中之溶液冷卻至0°C，且用三甲基(三氟甲基)矽烷(6.28 mL，42.5 mmol)處理。在0°C下用1.0 M於四氫呋喃中之四丁基氟化銨(0.654 mL，0.654 mmol)處理黃色混合物且在0°C下攪拌數分鐘。移除冰浴並且將所得反應混合物攪拌1.5小時。使反應混合物冷卻回至0°C並且用水(6.48 mL，360 mmol)及1.0 M

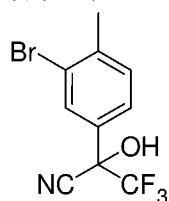
於四氫呋喃中之四丁基氟化銨(6.54 mL, 6.54 mmol)處理。移除冰浴且在環境溫度下將反應混合物攪拌30分鐘。用鹽水(150 mL)稀釋黃色反應混合物並且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。用飽和氯化銨(100 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到褐色油狀物。藉由急驟管柱層析法，使用於己烷中之甲基第三丁基醚(MTBE) (0%至50%)進行純化，得到呈黃色油狀之所要產物(8.42 g, 95.7%)。LCMS $C_9H_7BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z = 251.0, 253.0；實驗值：250.9, 252.8。

步驟2. 1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮



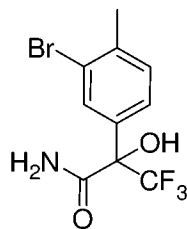
【0217】 在0°C下用戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷(19.9 g, 46.9 mmol)處理1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(8.41 g, 31.3 mmol)於二氯甲烷(125 mL)中之混合物並且在室溫下攪拌2.5小時。將反應混合物濃縮(藉由旋轉蒸發，其中水浴設定為30°C)成油狀固體，用乙醚(200 mL)稀釋，由此使更多固體沈澱。經Celite®過濾此混合物並且用額外的乙醚(200 mL)沖洗Celite®。用飽和碳酸氫鈉溶液(3 x 200 mL)及鹽水洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到油狀固體。使油狀固體分配在乙醚(150 mL)與水(100 mL)之間。分離有機層並且用飽和碳酸氫鈉溶液(2 x 75 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈油狀之所要產物(7.93 g, 95.0%)，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_9H_7BrF_3O$ (M+H)⁺: m/z = 267.0, 269.0；實驗值：267.1, 268.9。

步驟3. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙腈



【0218】 用氰化三甲基矽烷(8.70 mL, 65.2 mmol)、氰化鉀(0.290 g, 4.45 mmol)及18-冠-6 (0.290 g, 1.10 mmol)處理1-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(7.92 g, 29.7 mmol)於二氯甲烷(29.7 mL)中之溶液並且攪拌1小時。在添加18-冠-6之後，由於放熱，用冰浴冷卻反應物。濃縮(藉由旋轉蒸發，其中水浴設定為28°C)反應混合物，得到鐵銹色固體。將固體溶解於THF (29.6 mL)中，冷卻至0°C，用1.8 M HCl (10.9 mL, 19.6 mmol)處理，並且在室溫(rt)下攪拌1.5小時。用水(75 mL)稀釋反應混合物且用乙醚(3 x 75 mL)萃取。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。自己烷中再濃縮，得到呈橙色固體狀之所要產物(8.70 g, 99.8%)，未進行進一步純化便使用。LCMS $C_9H_7BrF_3O$ (M-CN)⁺: m/z = 267.0, 269.0；實驗值：266.9, 269.0。

步驟4. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(第二溶析鏡像異構體)



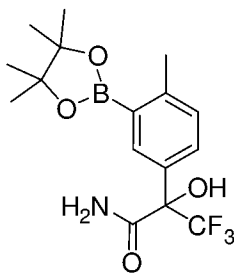
【0219】 在0°C下用已在冰浴中預冷卻之濃HCl (9.00 mL, 108 mmol)處理2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙腈(8.70 g, 29.6 mmol)於1,4-二噁烷(59.2 mL)中之溶液。當在0°C下攪拌時，用HCl氣體對反應混合物鼓泡45分鐘。移除冷卻浴且在室溫下將反應混合物攪拌61小時。用氮對反應混合物鼓泡10分鐘以移除一些HCl，冷卻至0°C，並且用鹽水(200 mL)、水(50 mL)及乙酸乙酯(200 mL)稀釋。分離有機層且用水(100 mL)稀釋水層以溶解其餘固體。用乙酸乙酯(100 mL)萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到棕色油狀物。藉由急驟管柱層析法，使用於己烷中之MTBE (0%至60%)進行純化，得到呈黃色油性固體狀之外消旋產物。經由製備型對掌性HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2 x 250 mm, 5 μm])，用95%於己烷中之

第 53 頁(發明說明書)

乙醇以18 mL/min之流速溶析，在2 mL乙醇中負載約100 mg)分離外消旋混合物，得到呈黏性黃色油狀之所要第二溶析鏡像異構體(4.50 g，48.8%)。所溶析之第一鏡像異構體的滯留時間為4.0分鐘。所溶析之第二鏡像異構體的滯留時間為5.3分鐘。

【0220】 第二溶析鏡像異構體： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 312.0, 314.0；實驗值：312.0, 314.0。

步驟5. 3,3,3-三氟-2-羥基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)丙醯胺



【0221】 用雙(噸哪醇根基)二硼(3.49 g，13.7 mmol)及乙酸鉀(3.71 g，37.8 mmol)處理2-(3-溴-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(3.57 g，11.5 mmol) (實例1，步驟4，第二溶析鏡像異構體)於1,4-二噁烷(57.2 mL)中之溶液並且用氮脫氣5分鐘。用氯化雙(三苯基膦)鈹(II) (0.482 g，0.687 mmol)處理反應混合物，脫氣5分鐘，並且在100°C下攪拌2.5小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，經Celite®過濾並且用額外的乙酸乙酯(100 mL)沖洗。用鹽水洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮至棕色泡沫狀物。藉由急驟管柱層析法，使用於己烷中之MTBE (0%至100%)進行純化，得到呈稠黃色泡沫狀之所要產物(3.35 g，81.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 $C_{16}H_{22}BF_3NO_4$ (M+H)⁺: m/z = 360.2 ; 實驗值 : 360.1 。

步驟6. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺

【0222】 用1.0 M碳酸鉀水溶液(53.4 mL , 53.4 mmol)處理3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(7.50 g , 26.7 mmol)及3,3,3-三氟-2-羥基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)丙醯胺(10.5 g , 29.4 mmol) (實例1 , 步驟5)於1,4-二噁烷(133 mL)中之溶液 , 用氮脫氣5分鐘 , 用二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(3.27 g , 4.00 mmol)處理 , 再用氮脫氣5分鐘 , 並且在100°C下攪拌19小時。用乙酸乙酯(200 mL)及鹽水(50 mL)處理反應混合物 , 經Celite過濾並且用額外的乙酸乙酯沖洗Celite。自濾液分離水層並且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥 , 過濾並濃縮至棕色泡沫狀物。藉由急驟管柱層析法 , 使用於二氯甲烷中之MeOH (0%至10%)進行純化 , 得到呈紅色/棕色泡沫狀之所要產物 , 其並非完全純的。藉由急驟管柱層析法 , 使用於二氯甲烷中之MeOH (0%至15%)再純化此物質 , 得到呈橙色/棕色泡沫狀之所要產物 , 其仍非完全純的。藉由急驟管柱層析法 , 使用於己烷中之乙酸乙酯(含5% MeOH) (0%至100%)再純化此物質 , 得到呈白色泡沫狀之所要產物 , 其仍含有雜質。藉由急驟管柱層析法 , 使用於二氯甲烷中之乙腈(含5% MeOH) (0%至100%)再純化此物質 , 得到呈白色泡沫狀之所要產物 (4.67 g , 40.4%)。 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 $C_{17}H_{14}F_6N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 434.1 ; 實驗值 : 434.1 。

實例2 : 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三

氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IA (游離鹼)之製備及表徵

【0223】 將小瓶裝入2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(0.050 g，0.115 mmol)且在80℃下攪拌，同時逐滴添加乙酸異丙酯(0.676 mL)/庚烷(1.34 mL)之1:2預混合溶液。添加2 mL之後，固體不完全溶解且一些留於小瓶底部。在幾乎所有固體皆溶解之後，小瓶壁上形成新固體。在80℃下攪拌2小時之後形成更多固體。冷卻至環境溫度之後，過濾固體並且用庚烷洗滌。收集固體並且在減壓下乾燥30分鐘，得到呈白色固體狀之2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(形式IA) (33.2 mg，66.4%)。

【0224】 根據XRPD分析證實形式IA為結晶固體。形式IA之XRPD圖案示於圖1中且峰資料提供於以下表1中。

表1. 形式IA之XRPD峰資料.

2θ (°)	相對強度(%)
8.2	0.9
8.6	21.5
9.5	34.3
10.3	92.1
10.8	1.0
12.8	1.1
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

2θ (°)	相對強度(%)
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

【0225】 形式IA之DSC分析顯示一個吸熱峰，起始溫度為191.9℃且最大值在193.2℃處。DSC熱分析圖提供於圖2中。

【0226】 形式IA之TGA分析顯示在200℃以上由於樣品分解而存在顯著重量損失。TGA熱分析圖提供於圖3中。

【0227】 證實形式IA為無水未溶劑化結晶形式。

實例3：2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IIA (游離鹼)之製備及表徵

【0228】 將大約100 mg 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺游離鹼溶解於4 mL透明玻璃小瓶中之1 mL 乙酸異丙酯中。隨在環境溫度下攪拌向溶液中添加2 mL庚烷。在80℃下隨攪拌將混合物加熱2小時。使混合物冷卻至環境溫度並且攪拌1小時。藉由過濾收集固體並且空氣乾燥，得到2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲

基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(形式IIA)。

【0229】 根據XRPD分析證實形式IIA為結晶固體。形式IIA之XRPD圖案示於圖4中且峰資料提供於以下表2中。

表2. 形式IIA之XRPD峰資料.

2θ (°)	相對強度(%)
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
26.4	3.3
27.3	35.5
28.3	13.2
29.6	15.4

【0230】 形式IIA之DSC分析顯示一個吸熱峰，起始溫度為177.2°C且最大值在179.7°C處。DSC熱分析圖提供於圖5中。

【0231】 形式IIA之TGA分析顯示在200℃以上由於樣品分解而存在顯著重量損失。TGA熱分析圖提供於圖6中。

【0232】 證實形式IIA為無水未溶劑化結晶形式。

實例4：2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺結晶形式IIIA (游離鹼)之製備及表徵

【0233】 將大約72 mg 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺游離鹼溶解於4 mL透明玻璃小瓶中之1 mL MeOH中。在環境溫度下將溶液蒸發至乾燥。在60℃下在真空下將所得固體(MeOH溶劑化物)乾燥隔夜，得到2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺(形式IIIA)。

【0234】 根據XRPD分析證實形式IIIA為結晶固體。形式IIIA之XRPD圖案示於圖7中且峰資料提供於以下表3中。

表3. 形式IIIA之XRPD峰資料.

2θ (°)	相對強度(%)
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
24.1	24.6

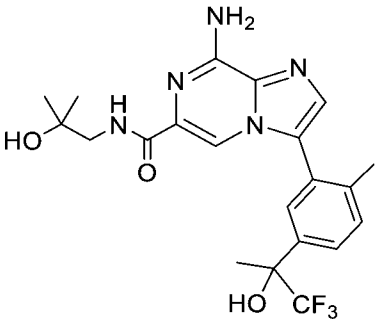
2θ (°)	相對強度(%)
24.6	15.0
24.8	18.0
25.2	10.0
25.8	10.8
26.6	13.0
27.5	24.0
28.8	6.8
29.2	4.8
29.8	2.1

【0235】 形式IIIA之DSC分析顯示一個吸熱峰，起始溫度為134.3℃且最大值在143.0℃處。DSC熱分析圖提供於圖8中。

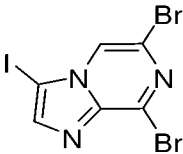
【0236】 形式IIIA之TGA分析顯示在200℃以上由於樣品分解而存在顯著重量損失。TGA熱分析圖提供於圖9中。

【0237】 證實形式IIIA為無水未溶劑化結晶形式。

實例5至實例6. 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(鏡像異構體1及鏡像異構體2)



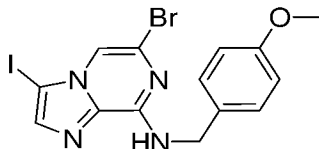
步驟1. 6,8-二溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪



【0238】 向6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(0.50 g，1.8 mmol) [Combi-Blocks，OR-7964]於DMF (12 mL)中之溶液中添加N-碘琥珀醯亞胺(0.45 g，2.0 mmol)。隨後在60℃下將反應混合物加熱15.5小時。在真空中濃縮反應混合物。將所得固體溶解於二氯甲烷(DCM)中。用水及飽和Na₂S₂O₃ (水溶液)相繼洗滌有機層。

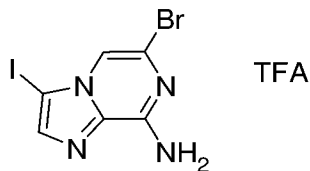
隨後使有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.64 g, 88%)。LCMS $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{IN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺：計算值 $m/z = 401.8, 403.8, 405.8$ ；實驗值401.8, 403.7, 405.6。

步驟2. 6-溴-3-碘-N-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺



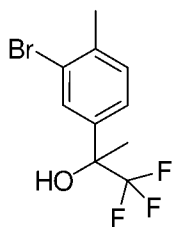
【0239】 在微波中在 110°C 下將6,8-二溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪(1.67 g, 3.57 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(1.24 mL, 7.13 mmol)及(4-甲氧基苯基)甲胺(0.512 mL, 3.92 mmol)於iPrOH (11.9 mL)中之溶液加熱1小時。冷卻至室溫之後，用異丙醇(75 mL)及水(19 mL)稀釋固化反應混合物並且攪拌10分鐘。藉由過濾收集固體，得到所要產物(1.41 g, 86.1%)，不進行進一步純化便使用。LCMS $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrIN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺：計算值 $m/z = 458.9, 460.9$ ；實驗值459.0, 461.0。

步驟3. 6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺三氟乙酸鹽



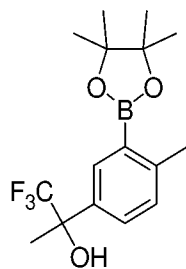
【0240】 在 55°C 下將6-溴-3-碘-N-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(2.72 g, 5.92 mmol)於三氟乙酸(TFA, 14.8 mL)中之溶液攪拌5.5小時。濃縮反應混合物，並且在用乙腈(2 x)稀釋之後再濃縮。用乙酸乙酯(12 mL)稀釋固體並且在室溫下攪拌1小時。用己烷(12 mL)逐滴稀釋漿液且在室溫下攪拌75分鐘。藉由過濾收集固體，得到所要產物(2.03 g, 75.7%)，不進行進一步純化便使用。LCMS $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrIN}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺：計算值 $m/z = 338.9, 340.9$ ；實驗值338.8, 340.8。

步驟4. 2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



【0241】 在0°C下用三甲基(三氟甲基)矽烷(1.00 mL, 6.76 mmol) [Aldrich, 488712]處理1-(3-溴-4-甲基苯基)乙-1-酮(1.20 g, 5.63 mmol) [Aldrich, 579734]於四氫呋喃(22.5 mL)中之溶液並且在0°C下攪拌5分鐘。在0°C下用1.0 M於四氫呋喃中之四正丁基氟化銨(0.282 mL, 0.282 mmol)處理反應混合物，並且在室溫下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至0°C，用額外的1.0 M於四氫呋喃中之四正丁基氟化銨(6.76 mL, 6.76 mmol)處理，並且在室溫下攪拌30分鐘。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物並且用鹽水(2 x 75 mL)洗滌。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱層析法，使用於己烷中之乙酸乙酯(0%-30%)進行純化，得到呈黃色油狀之所要產物(1.54 g, 96.7%)。LCMS $C_{10}H_9BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z = 265.0, 267.0；實驗值：264.9, 267.0。

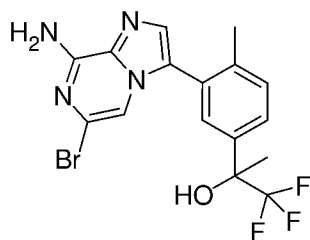
步驟5. 1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)丙-2-醇



【0242】 用氮將2-(3-溴-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(0.252 g, 0.890 mmol)、雙(噸哪醇根基)二硼(0.294 g, 1.16 mmol)及乙酸鉀(0.288 g, 2.94 mmol)於四氫呋喃(4.95 mL)中之混合物脫氣5分鐘。用三苯基磷氯化銨(0.025 g, 0.036 mmol)處理反應混合物，再用氮脫氣5分鐘，並且在微波中在135°C下加熱20分鐘。用乙酸乙酯稀釋反應混合物並且藉助0.5 μ m濾筒(用乙酸乙酯沖洗)進行過

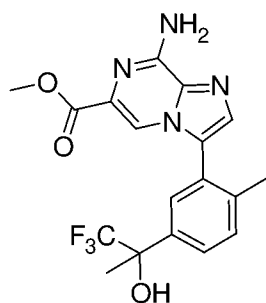
濾。用水及鹽水洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱層析法，使用於己烷中之醚(0%-50%)進行純化，得到呈無色油狀之所要產物(272 mg, 92.5%)。LCMS $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 331.2；實驗值：331.2。

步驟6. 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



【0243】 用2.0 M碳酸鈉水溶液(1.89 ml, 3.77 mmol)處理6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺三氟乙酸鹽(步驟3, 0.855 g, 1.89 mmol)、1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(步驟5; 0.623 g, 1.89 mmol)及肆(三苯基膦)鈾(0) (0.131 g, 0.113 mmol)於乙醇(12.6 ml)中之混合物，用氮脫氣5分鐘，並且在微波反應器中在130°C下加熱2小時。部分濃縮反應混合物以移除乙醇並且用乙酸乙酯及水稀釋。利用過濾移除固體，且分離濾液之水層並用乙酸乙酯(2 x)萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱層析法，使用於二氯甲烷中之甲醇(0%-2%)進行純化，得到呈白色泡沫狀之所要產物(610 mg, 77.8%)。LCMS $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 415.0, 417.0；實驗值：415.0, 417.0。

步驟7. 8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯



第 63 頁(發明說明書)

【0244】 用三乙胺(0.336 ml, 2.41 mmol)處理2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(步驟6; 0.250 g, 0.602 mmol)於甲醇(16.1 ml)中之溶液並且用氮脫氣5分鐘。用Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (0.049 g, 0.060 mmol)處理反應混合物，再用氮脫氣5分鐘，藉由使CO鼓泡通過反應物表面下3分鐘使該氣體飽和，並且在60°C下加熱隔夜。濃縮反應混合物，並且用乙酸乙酯、水及飽和碳酸氫鈉稀釋所得紅色油狀物。分離水層且用乙酸乙酯(2 x)再萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到棕色油狀物。藉由急驟管柱層析法，使用於二氯甲烷中之甲醇(0%-4%)進行純化，得到呈琥珀色油性固體狀之所要產物(158 mg, 66.5%)。LCMS C₁₈H₁₈F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 395.1; 實驗值: 395.1。

步驟8. 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺

【0245】 用1-胺基-2-甲基丙-2-醇(0.181 g, 2.03 mmol)，繼而用三甲基鋁(0.507 mL, 1.01 mmol) (2 M, 於甲苯中)處理8-胺基-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(步驟7, 0.080 g, 0.203 mmol)於THF (3.38 mL)中之溶液並且在80°C下攪拌隔夜。用額外的三甲基鋁(0.70 mL, 1.40 mmol) (2 M, 於甲苯中)處理反應混合物並且在80°C下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，用甲醇稀釋，並且經Celite®墊過濾。用MeOH (2 x)沖洗之後，將濾液濃縮至琥珀色油狀物。經由矽膠層析法(0-5% MeOH/DCM)進行純化，得到呈油性固體狀之標題化合物(26 mg, 28%)，其為鏡像異構體混合物。經由製備型對掌性HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2 x 250 mm, 5 μm]，用12%於己烷中之乙醇以18 mL/min之流速溶析，在800 μL乙醇中負載約8 mg)分離外消旋混合物。所溶析之第一峰的滯留時間為11.9分鐘(實例1; 鏡像異構

體1)。所溶析之第二峰的滯留時間為16.1分鐘(實例2，鏡像異構體2)。

實例5 (鏡像異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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 C₂₁H₂₅F₃N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 452.2；實驗值：452.1。

實例6 (鏡像異構體2)：¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 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 C₂₁H₂₅F₃N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 452.2；實驗值：452.2。

實例7：8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺結晶形式IB (游離鹼)之製備及表徵

【0246】 將圓底燒瓶裝入8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(來自實例6步驟8之鏡像異構體2；184 g，408 mmol)及乙酸異丙酯(950 mL)。在80°C下將混合物攪拌1小時，冷卻至室溫(RT)，並且在室溫下攪拌隔夜。收集固體，得到8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(形式IB，152 g，82.8%)。

【0247】 根據XRPD分析證實形式IB為結晶固體。形式IB之XRPD圖案示於圖10中且峰資料提供於以下表4中。

表4. 形式IB之XRPD峰資料.

2θ (°)	相對強度(%)
6.2	31.8
9.6	0.6

2θ (°)	相對強度(%)
10.4	8.8
11.4	12.4
11.6	6.7
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

【0248】 形式IB之DSC分析顯示一個吸熱峰，起始溫度為172.2°C且最大值在174.2°C處。DSC熱分析圖提供於圖11中。證實形式IB為無水未溶劑化結晶形

式。

實例8：8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺結晶形式IIB (游離鹼)之製備及表徵

【0249】 將小瓶裝入8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(來自實例6步驟8之鏡像異構體2；252 mg，0.559 mmol)及乙酸異丙酯(1.25 mL)並且使固體緩慢溶解。用庚烷(0.35 mL)處理混合物直至固體不再變化。在80°C下將混合物加熱30分鐘並且在室溫下攪拌隔夜。收集固體，得到8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(形式IIB，116 mg，46.0%)。

【0250】 根據XRPD分析證實形式IIB為結晶固體。形式IIB之XRPD圖案示於圖12中且峰資料提供於以下表5中。

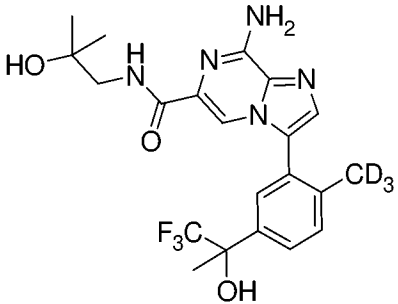
表5. 形式IIB之XRPD峰資料.

2θ (°)	相對強度(%)
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

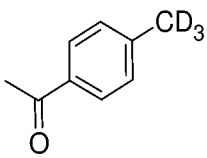
2θ (°)	相對強度(%)
21.4	32.3
22.4	1.5
22.7	6.9
23.5	36.0
24.1	6.8
25.1	6.3
25.8	28.3
26.2	18.0
26.5	13.9
26.9	1.0
27.3	19.5
27.9	14.6
28.4	3.1
28.6	4.0
29.0	3.9
29.3	3.8
29.6	2.4

【0251】 形式IIB之DSC分析顯示一個吸熱峰，起始溫度為161.7°C且最大值在165.4°C處。DSC熱分析圖提供於圖13中。證實形式IIB為無水未溶劑化結晶形式。

實例9. 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺



步驟1. 1-(4-(甲基-d₃) 苯基) 乙-1-酮

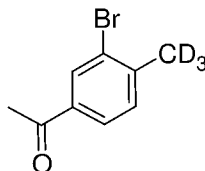


【0252】 用氮將(4-乙醯基苯基)硼酸(1.00 g，6.10 mmol) [Aldrich，470821]、雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (0.108 g，0.152 mmol)及氟化

第 68 頁(發明說明書)

鉍(3.24 g, 21.4 mmol)於DMF (10.2 mL)及水(2.03 mL)中之溶液脫氣10分鐘，用碘甲烷- d_3 (1.44 mL, 23.2 mmol)處理，並且在45°C下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫並且用水及乙酸乙酯稀釋。分離水層且用乙酸乙酯(2 x)萃取。用水及鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮(60-70托(Torr)，25°C浴液)，得到呈黃色油狀之所要產物(546 mg, 65.3%)，未進行進一步純化便使用。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)。LCMS $\text{C}_9\text{H}_8\text{D}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 138.1；實驗值：138.1。

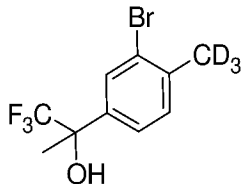
步驟2. 1-(3-溴-4-(甲基- d_3) 苯基) 乙-1-酮



【0253】 經5分鐘經由注射器用1-(4-(甲基- d_3) 苯基) 乙-1-酮(6.35 g, 46.3 mmol)逐滴處理氯化鋁(13.6 g, 102 mmol)於二氯甲烷(24 mL)中之懸浮液。用二氯甲烷(7.0 mL)沖洗注射器中之殘餘物質並逐滴添加至反應混合物中。在初始放熱之後，允許反應混合物冷卻至室溫保持3分鐘，在35°C下攪拌5分鐘，並且經5分鐘用溴(2.38 mL, 46.3 mmol)逐滴處理。將反應混合物攪拌25分鐘，隨後緩慢添加至二氯甲烷(50 mL)、1 N HCl (100 mL)及冰之混合物中。用額外的二氯甲烷將殘餘反應混合物沖洗至二氯甲烷/HCl/冰混合物中。將混合物升溫至室溫(rt)並且分離諸層。用二氯甲烷(2 x 75 mL)萃取水層。用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌所合併之有機層。碳酸氫鈉及鹽水洗滌液含有產物並且將此等洗滌液合併，用1 M HCl酸化，並且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。合併所有有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到黃色油狀物。藉由急驟管柱層析法，使用於己烷中之乙酸乙酯(0%-15%)進行純化，得到呈淡黃色固體狀之所要產物(9.08 g, 90.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9,

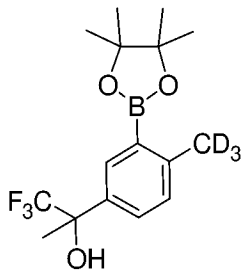
1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。LCMS $C_9H_7D_3BrO$ ($M+H$)⁺: m/z = 216.0, 218.0；實驗值：216.0, 218.0。

步驟3. 2-(3-溴-4-(甲基- d_3) 苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



【0254】 在0°C下用三甲基(三氟甲基)矽烷(8.07 mL, 58.8 mmol) [Aldrich, 488712]處理1-(3-溴-4-(甲基- d_3) 苯基)乙-1-酮(9.08 g, 42.0 mmol)於四氫呋喃(168 mL)中之溶液並且在0°C下攪拌5分鐘。在0°C下用1.0 M於四氫呋喃中之四正丁基氟化銨(2.10 mL, 2.10 mmol)處理反應混合物，並且在室溫下攪拌1小時。用1.0 M於四氫呋喃中之四正丁基氟化銨(12.6 mL, 12.6 mmol)及水(9.8 mL)處理反應混合物，並且在室溫下攪拌30分鐘。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到粗殘餘物。藉由急驟管柱層析法，使用於己烷中之乙酸乙酯(0%-20%)進行純化，得到呈黃色油狀之所要產物(13.3 g, 111%)。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)。

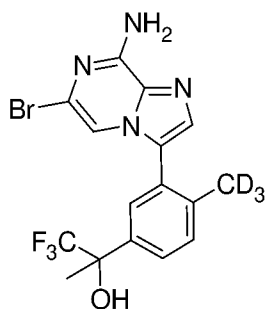
步驟4. 1,1,1-三氟-2-(4-(甲基- d_3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基) 苯基)丙-2-醇



【0255】 用2-(3-溴-4-(甲基- d_3) 苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(13.3 g, 41.8 mmol)處理雙(噸哪醇根基)二硼(12.8 g, 50.2 mmol)及乙酸鉀(8.63 ml, 138 mmol)於二噁

烷(24 mL)中之懸浮液。用二噁烷(106 mL)沖洗殘餘2-(3-溴-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇並添加至反應混合物中，用氮脫氣10分鐘。用雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (1.16 g, 1.67 mmol)處理反應混合物，再用氮脫氣10分鐘，並且在100°C下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，用氮脫氣5分鐘，用額外的雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (1.16 g, 1.67 mmol)處理，再用氮脫氣5分鐘，並且在100°C下攪拌4小時。使反應混合物經Celite®過濾並且用THF及乙酸乙酯沖洗。用1:1水/鹽水(300 mL)洗滌濾液。用乙酸乙酯再萃取水層。使所合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮至棕色油狀物。藉由急驟管柱層析法，使用於己烷中之MTBE(0%-20%)進行純化，得到呈淺黃色油狀之所要產物(14.4 g, 84.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 C₁₆H₂₀D₃BF₃O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 334.2；實驗值：334.3。

步驟5. 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋混合物)

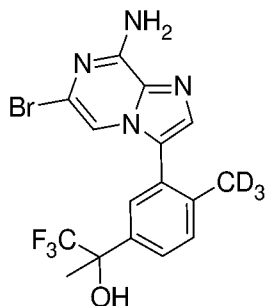


【0256】 用6-溴-3-碘咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-胺(12.1 g, 35.6 mmol)處理1,1,1-三氟-2-(4-(甲基-d₃)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)丙-2-醇(14.5 g, 35.6 mmol)於二噁烷(178 mL)中之溶液，用氮脫氣5分鐘，用二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)二氯甲烷加合物(5.81 g, 7.11 mmol)處理，並且再用氮脫氣5分鐘。用1.0 M碳酸鉀水溶液(107 ml, 107 mmol)處理反應混合物，用氮脫氣5分鐘，並且在80°C下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫並且經Celite®

第 71 頁(發明說明書)

過濾。用乙酸乙酯及水沖洗Celite®。用水(150 mL)稀釋濾液且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。使所合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮至深色油狀物。藉由急驟管柱層析法，使用於二氯甲烷中之甲醇(0%-5%)進行純化，並藉由急驟管柱層析法使用於己烷中之乙酸乙酯(0%-100%)再純化，得到所要產物(13.8 g, 92.8%)。LCMS $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 418.1, 420.1；實驗值：418.0, 420.0。

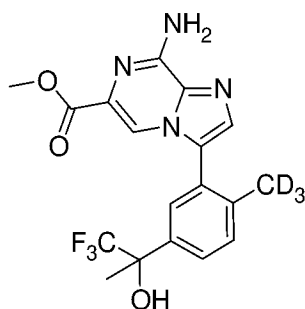
步驟6. 2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇之第二溶析鏡像異構體



【0257】 經由製備型對掌性HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2x250 mm, 5 μm]，用20%於己烷中之乙醇以20 mL/min之流速溶析，在4 mL乙醇中負載約200 mg)分離2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇之外消旋混合物。所溶析之第一峰的滯留時間為9.6分鐘。所溶析之第二峰的滯留時間為14.6分鐘。

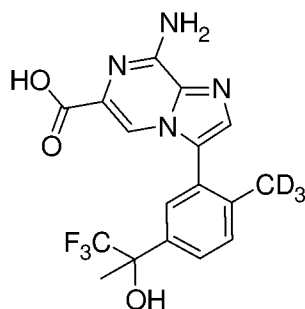
【0258】 峰2：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 1.71 (s, 3H)。LCMS $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 418.1, 420.1；實驗值：418.0, 420.0。

步驟7. 8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(所製備之單一鏡像異構體)



【0259】 用三乙胺(6.81 mL, 48.9 mmol)處理2-(3-(8-胺基-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-(甲基-d₃)苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(來自步驟6之峰2, 4.95 g, 48.9 mmol)於甲醇(163 mL)及DMF (40.7 mL)中之溶液並且用氮脫氣5分鐘。用Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (0.998 g, 1.22 mmol)處理反應混合物, 再用氮脫氣5分鐘, 藉由使CO鼓泡通過反應物表面下3分鐘使該氣體飽和, 並且在60°C下加熱隔夜。濃縮反應混合物並且用乙酸乙酯及水稀釋所得油狀物。分離水層且用乙酸乙酯(3 x)再萃取。用水、飽和氯化銨溶液及鹽水洗滌所合併之有機層, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮至棕色油狀物。藉由急驟管柱層析法, 使用於二氯甲烷中之甲醇(0%-5%)進行純化, 得到呈橙色固體狀之所要產物(4.49 g, 92.4%)。LCMS C₁₈H₁₅D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 398.1; 實驗值: 398.3。

步驟8. 8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(所製備之單一鏡像異構體)



【0260】 用1.0 M氫氧化鈉(56.5 mL, 56.5 mmol)處理8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(4.49 g, 11.3 mmol) (來自步驟7之單一鏡像異構體)於甲醇(113 mL)中之溶液並在室溫下攪拌。濃縮反應混合物以移除甲醇, 用水(50 mL)稀釋, 並且用乙酸乙酯(50 mL,

隨後20 mL)萃取。用額外的1.0 M氫氧化鈉(3 x 20 mL)萃取所合併之乙酸乙酯層。用檸檬酸(7.6 g)將所合併之鹼性水層調節至pH約5。用二氯甲烷(2 x 150 mL)萃取水層。用鹽水稀釋水層且用乙酸乙酯(150 mL)萃取。濃縮所合併之有機層，得到呈褐色固體狀之所要產物(4.06 g，93.8%)，未進行進一步純化便使用。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 C₁₇H₁₃D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 384.1；實驗值：384.2。

步驟9. 8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺

【0261】 用1-胺基-2-甲基丙-2-醇(1.44 g，16.2 mmol) [Ark Pharm，AK-37803] 及HATU (6.16 g，16.2 mmol)處理8-胺基-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(4.06 g，10.6 mmol) (來自步驟8之單一鏡像異構體)於DMF (106 mL)中之溶液，攪拌15分鐘，用三乙胺(4.43 mL，31.8 mmol)處理並且在室溫下攪拌3.5小時。用水(500 mL)及鹽水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。用飽和氯化銨(150 mL)、11%碳酸鈉(150 mL)及鹽水(100 mL)洗滌所合併之有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮至琥珀色油狀物。藉由急驟管柱層析法，使用於二氯甲烷中之甲醇(0%-5%)進行純化，得到呈泡沫狀之所要產物(4.28 g，89.0%)。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 C₂₁H₂₂D₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 455.2；實驗值：455.2。

實例10：8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d3)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺結晶形式IC (游離鹼)之製備及表徵

【0262】 將圓底裝入8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(4.60 g，10.1 mmol)及乙酸異丙酯(25.5 mL)，在80℃下加熱。在80℃下攪拌混合物且在5分鐘內開始形成固體。在80℃下將混合物攪拌1小時。中斷加熱並且將混合物攪拌1小時，同時冷卻至室溫。經35分鐘用庚烷(25.5 mL)自加料漏斗逐滴處理混合物，並且在室溫下攪拌40分鐘。收集固體，用1:1乙酸異丙酯/庚烷(10 mL)洗滌並且在60℃下在減壓下乾燥24小時，得到8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(形式I) (4.16 g，90.4%)。

【0263】 根據XRPD分析證實形式IC為結晶固體。形式IC之XRPD圖案示於圖14中且峰資料提供於以下表6中。

表6. 形式IC之XRPD峰資料.

2θ (°)	相對強度(%)
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
19.9	20.4
20.2	1.4

2θ (°)	相對強度(%)
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

【0264】 形式IC之DSC分析顯示一個吸熱峰，起始溫度為173.4°C且最大值在179.0°C處。DSC熱分析圖提供於圖15中。證實形式IC為無水未溶劑化結晶形式。

實例11. 2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺氫溴酸(HBr)鹽

【0265】 將2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺游離鹼(98.81 mg)溶解於4 mL透明玻璃小瓶中之2.5 mL甲醇中。向該溶液中添加42.4 μL 6 M HBr水溶液(1.2當量)並充分混合。在室溫下蒸發溶液以獲得HBr鹽晶體。

實例12. 單晶2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺氫溴酸(HBr)鹽之表徵

【0266】 晶體資料：C35 H32 Br2 F12 N10 O5，自甲醇，無色，不規則片狀，約0.450 x 0.210 x 0.060 mm，單斜，C2，a = 20.055(7) Å，b = 10.115(4)

$\text{\AA}$, $c = 21.363(8) \text{ \AA}$, $\beta = 94.953(7)$, 體積= $4318(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $T = -40^\circ\text{C}$, 式量= 1060.52 , 密度= 1.631 g/cm^3 , $\mu(\text{Mo}) = 1.98 \text{ mm}^{-1}$ 。

【0267】 資料收集：如下進行資料收集：使用Bruker SMART APEX-II CCD系統， $\text{MoK}\alpha$ 輻射，標準聚焦管，陽極功率= $50 \text{ kV} \times 30 \text{ mA}$ ，晶體至板之距離= 5.0 cm ， 512×512 像素/框，光束中心= $(259.19, 253.13)$ ，總框數= 2635 ，振盪/框= 0.50° ，曝光/框= 40.1 秒/框，SAINT整合， $hkl \text{ min/max} = (-26, 26, -12, 13, -27, 27)$ ，輸入shelx之數據= 38968 ，獨特數據= 9756 ， 2θ 範圍= 4.51° 至 55.43° ， 2θ 55.43 完整度= 99.60% ， $R(\text{int-xl}) = 0.0672$ ，應用SADABS修正。

【0268】 解析及精修：使用XS(Shelxtl)解析晶體結構並使用shelxtl軟體包進行精修。精修係藉由 F^2 之全矩陣最小平方、來自Int. Tab. Vol C表4.2.6.8及表6.1.1.4之散射因數、數據數= 9756 、約束數= 1 、參數數= 584 ，數據/參數比= 16.71 、 F^2 之擬合良度= 1.14 、 R 指數 $[I > 4\sigma(I)]$ $R1 = 0.0648$ 、 $wR2 = 0.1560$ 、 R 指數(所有資料) $R1 = 0.1004$ 、 $wR2 = 0.1719$ 、最大差異峰及孔= 1.795 及 $-0.642 \text{ e/\AA}^3$ 、精修flack參數= $0.038(6)$ 。使用騎式模型對所有氫原子進行理想化。表7顯示原子座標($\times 10^4$)及等效各向同性位移參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。U (當量)定義為正交化 U_{ij} 張量之跡線的三分之一。表8顯示鍵長度[$\text{\AA}$]及鍵角度[$^\circ$]。表9顯示各向異性位移參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

【0269】 結果：此分析證實2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺氫溴酸鹽之結構。不對稱單元含有兩個2-(3-(8-胺基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-4-甲基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯胺分子、兩個溴(以平衡電荷)及一個甲醇溶劑分子，如圖16A至圖16B中所示。鏡像異構體設定係基於精修至 $0.038(6)$ 之Flack參數。此研究確定對掌性中心 $C15 = S$ -及 $C35 = S$ -處之絕對構型。

表7.

	x	y	z	U(eq)
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)
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)
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)
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)

表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)
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)
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)
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)

表9.

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

實例A. THP-1 RPS6 ELISA分析

【0270】 為了量測細胞溶解物中之磷酸化核糖體蛋白S6 (RPS6)，自ATCC (Manassas，VA)購得THP-1細胞(人類急性單核細胞性白血病)且維持在含10%
第 85 頁(發明說明書)

C263100PBX20241230C.docx

FBS之RPMI (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA)中。就分析而言，使THP-1細胞在RPMI中血清饑餓隔夜，隨後在存在或不存在一定濃度範圍之測試化合物的情況下於RPMI (2×10^5 個細胞/孔，90 μ L)中接種至96孔平底組織培養處理板(Corning, Corning, NY)中。在37°C、5% CO₂下將經覆蓋之諸板培育2小時，隨後在37°C、5% CO₂下在有或無10 nM MCP-1 (MYBioSource, San Diego, CA)之情況下處理15分鐘。在1600 RPM下對諸板進行離心且移除上清液。在濕冰上將細胞溶解於含蛋白酶抑制劑(Calbiochem/EMD, Germany)、PMSF (Sigma, St Louis MO)、HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL)之溶解緩衝液(Cell Signaling, Danvers, MA)中，持續30分鐘。將細胞溶解物在測試之前在-80°C下冷凍。在人類/小鼠/大鼠Phospho-RPS6 ELISA (R&D Systems, Inc., Minn, MN)中測試溶解物。使用設定至450 nm之微板讀數器(SpectraMax M5-Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA)來量測平板，波長修正540。藉由使用GraphPad Prism 5.0軟體擬合抑制劑抑制百分比對抑制劑濃度對數之曲線來進行IC₅₀確定。

實例B. PI3K- γ 閃爍迫近分析

材料

【0271】 自Perkin-Elmer (Waltham, MA)購得 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (10 mCi/mL)及小麥胚芽凝集素(WGA) YSi SPA閃爍珠粒。自Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT)購得脂質激酶受質4,5-雙磷酸D-myo-磷脂醯肌醇(3-O-磷酸連接之PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-二-O-辛醯基甘油基(PIP₂)，CAS 204858-53-7。自Life technology (Grand Island, NY)購得PI3K γ (p110 γ)重組人類蛋白。自SigmaAldrich (St. Louis, MO)購得ATP、MgCl₂、DTT、EDTA、MOPS及CHAPS。

【0272】 在來自Thermo Fisher Scientific之聚苯乙烯384孔Greiner Bio-one白板中以25 μ L之最終體積進行激酶反應。首先將抑制劑於DMSO中連續稀釋且添加至平板之諸孔中，隨後添加其他反應組分。在該分析中，DMSO之最終濃度為2%。在室溫下在20 mM MOPS pH 6.7、10 mM $MgCl_2$ 、5 mM DTT及CHAPS 0.03%中進行PI3K γ 分析。藉由添加ATP開始反應，最終反應混合物由20 μ M PIP2、2 μ M ATP、0.5 μ Ci [γ - ^{33}P] ATP、13 nM PI3K γ 組成。將反應物培育120分鐘且藉由添加40 μ L懸浮於如下淬滅緩衝液中之SPA珠粒使反應終止：163 mM 磷酸鉀pH 7.8、20%甘油、25 mM EDTA。SPA珠粒之最終濃度為1.0 mg/mL。平板密封之後，在室溫下將諸板振盪隔夜且在1500 rpm下離心10分鐘，藉由在Topcount (Perkin-Elmer)上進行閃爍計數來測定產物之放射性。藉由使用GraphPad Prism 6.0軟體擬合溶劑對照活性百分比對抑制劑濃度對數之曲線來進行IC₅₀確定。

實例C. PI3K δ 閃爍迫近分析

材料

【0273】 自Perkin-Elmer (Waltham, MA)購得[γ - ^{33}P]ATP (10 mCi/mL)及小麥胚芽凝集素(WGA) YSi SPA閃爍珠粒。自Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT)購得脂質激酶受質4,5-雙磷酸D-myo-磷脂醯肌醇(3-O-磷酸連接之PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-二-O-辛醯基甘油基(PIP₂)，CAS 204858-53-7)。自Eurofins (St Charles, MO)購得PI3K δ (p110 δ /p85 α)重組人類蛋白質。自SigmaAldrich (St. Louis, MO)購得ATP、 $MgCl_2$ 、DTT、EDTA、MOPS及CHAPS。

【0274】 在來自Thermo Fisher Scientific之聚苯乙烯384孔Greiner Bio-one白板中以25 μ L之最終體積進行激酶反應。首先將抑制劑於DMSO中連續稀釋且添加

至平板之諸孔中，隨後添加其他反應組分。在該分析中，DMSO之最終濃度為2%。在室溫下在20 mM MOPS pH 6.7、10 mM MgCl₂、5 mM DTT及CHAPS 0.03%中進行PI3K δ 分析。藉由添加ATP開始反應，最終反應混合物由20 μ M PIP2、2 μ M ATP、0.5 μ Ci [γ -³³P] ATP、3.4 nM PI3K δ 組成。將反應物培育120分鐘且藉由添加40 μ L懸浮於如下淬滅緩衝液中之SPA珠粒使反應終止：163 mM 磷酸鉀pH 7.8、20%甘油、25 mM EDTA。SPA珠粒之最終濃度為1.0 mg/mL。平板密封之後，在室溫下將諸板振盪隔夜且在1500 rpm下離心10分鐘，藉由在Topcount (PerkinElmer)上進行閃爍計數來測定產物之放射性。藉由使用GraphPad Prism 6.0軟體擬合溶劑對照活性百分比對抑制劑濃度對數之曲線來進行IC₅₀確定。

【0275】 在實例A、實例B及實例C中所描述之分析中測試了實例1、實例5、實例6及實例9之化合物，且發現其具有以下表A中所示之IC₅₀值。

表A. IC₅₀值

實例編號	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
1	+	+	#
5	+	++	####
6	+	++	##
9	+	+	##

+係指IC₅₀≤100 nM；++係指IC₅₀≤500 nM；+++係指IC₅₀<2000 nM；++++係指IC₅₀≥2000 nM。

#係指IC₅₀≤100 nM；##係指IC₅₀≤500 nM；###係指IC₅₀<1000 nM；####係指IC₅₀≥1000 nM。

【0276】 根據先前描述，除本文中所描述之彼等修改以外對本發明之各種修改對於熟習此項技術者亦將顯而易見。此種修改亦意欲屬於所附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考文獻，包括所有專利、專利申請案及公開案，係以引用之方式整體併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種化合物8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式，

其中該結晶形式係選自以下：

形式IB，其具有包含以 2θ 表示之以下峰中之4個或更多個的X射線粉末繞射圖

案： $6.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $10.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $12.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；

$14.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $15.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $23.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；

及

形式IIB，其具有包含以 2θ 表示之以下峰中之4個或更多個的X射線粉末繞射圖

案： $4.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $7.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $15.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $15.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $17.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；

$17.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $18.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $20.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。

【請求項2】 如請求項1之結晶形式，其為無水且未溶劑化的。

【請求項3】 如請求項1或2之結晶形式，其為形式IB。

【請求項4】 如請求項3之結晶形式，其具有實質上如圖10中所示之X射線粉末繞射圖案。

【請求項5】 如請求項3之結晶形式，其具有包含在約 174°C 處具有最大值之吸熱峰的DSC熱分析圖。

【請求項6】 如請求項3之結晶形式，其具有實質上如圖11中所示之微差掃描熱量法熱分析圖(DSC)。

【請求項7】 如請求項1或2之結晶形式，其為形式IIB。

【請求項8】 如請求項7之結晶形式，其具有實質上如圖12中所示之X射線粉末繞射圖案。

【請求項9】 如請求項7之結晶形式，其具有包含在約 165°C 處具有最大值之

吸熱峰的DSC熱分析圖。

【請求項10】 如請求項7之結晶形式，其具有實質上如圖13中所示之微差掃描熱量法熱分析圖(DSC)。

【請求項11】 一種化合物8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基-d₃)-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式，其中該結晶形式為形式IC，該形式IC具有包含以 2θ 表示之以下峰中之4個或更多個的X射線粉末繞射圖案： $6.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $10.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $12.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $14.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $15.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $21.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 。

【請求項12】 如請求項11之結晶形式，其為無水且未溶劑化的。

【請求項13】 如請求項11或12之結晶形式，其具有實質上如圖14中所示之X射線粉末繞射圖案。

【請求項14】 如請求項11或12之結晶形式，其具有包含在約 179°C 處具有最大值之吸熱峰的DSC熱分析圖。

【請求項15】 如請求項11或12之結晶形式，其具有實質上如圖15中所示之微差掃描熱量法熱分析圖(DSC)。

【請求項16】 如請求項1、2、11或12中任一項之結晶形式，其實質上經分離。

【請求項17】 一種包含如請求項1至16中任一項之結晶形式的組成物。

【請求項18】 如請求項17之組成物，其中該組成物進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【請求項19】 一種如請求項1至16中任一項之結晶形式之用途，其係用於製備用於抑制PI3K γ 激酶之活性的藥劑。

- 【請求項20】 如請求項19之用途，其中該結晶形式為對PI3K γ 之選擇性超過對PI3K α 、PI3K β 及PI3K δ 中之一或多者的選擇性的抑制劑。
- 【請求項21】 一種如請求項1至16中任一項之結晶形式的用途，其係用於製備治療疾病或病症的醫藥品，該疾病或病症與PI3K γ 激酶之異常表現或活性相關。
- 【請求項22】 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為自體免疫疾病或病症、癌症、心血管疾病或神經退化性疾病。
- 【請求項23】 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為癌症。
- 【請求項24】 如請求項23之用途，其中該癌症為肺癌、黑色素瘤、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、結腸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌、精原細胞瘤、畸胎瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤或肉瘤。
- 【請求項25】 如請求項24之用途，其中該癌症為肉瘤。
- 【請求項26】 如請求項25之用途，其中該肉瘤為阿斯金氏腫瘤(Askin's tumor)、葡萄樣肉瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性血管內皮細胞瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、肺泡狀軟組織肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊性肉瘤、隆凸性皮膚纖維肉瘤、硬纖維瘤、促結締組織增生性小圓細胞腫瘤、上皮樣肉瘤、骨外軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、血管外皮細胞瘤、血管內皮細胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、惡性周圍神經鞘腫瘤(MPNST)、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤或未分化多形肉瘤。
- 【請求項27】 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為急性骨髓性白血病、

急性單核細胞性白血病、小淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病 (CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)、皮膚T細胞淋巴瘤、大粒狀淋巴細胞性白血病、成熟(外周) T細胞贅瘤(PTCL)、退行性大細胞性淋巴瘤(ALCL)或淋巴母細胞性淋巴瘤。

【請求項28】 如請求項27之用途，其中該疾病或病症為成熟(外周) T細胞贅瘤 (PTCL)。

【請求項29】 如請求項28之用途，其中該成熟(外周) T細胞贅瘤(PTCL)為T細胞前淋巴細胞性白血病、T細胞粒狀淋巴細胞性白血病、侵襲性NK細胞性白血病、蕁樣真菌病/塞紮里症候群(Sezary syndrome)、退行性大細胞性淋巴瘤(T細胞型)、腸病型T細胞性淋巴瘤、成人T細胞性白血病/淋巴瘤或血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤。

【請求項30】 如請求項27之用途，其中該疾病或病症為退行性大細胞性淋巴瘤(ALCL)。

【請求項31】 如請求項30之用途，其中該退行性大細胞性淋巴瘤(ALCL)為全身性ALCL或原發性皮膚ALCL。

【請求項32】 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)、急性骨髓母細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、毛細胞性白血病、套細胞性淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、結節外邊緣區淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、前淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、骨

髓纖維化、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞性淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、脾邊緣區淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、血管內大B細胞性淋巴瘤、漿細胞性白血病、髓外漿細胞瘤、潛伏性骨髓瘤(又名無症狀性骨髓瘤)、意義不明性單株丙球蛋白病(MGUS)或瀰漫性大B細胞性淋巴瘤。

【請求項33】 如請求項32之用途，其中該疾病或病症為非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。

【請求項34】 如請求項33之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)為復發性NHL、難治性NHL、復發性濾泡性NHL、無痛性NHL (iNHL)或侵襲性NHL (aNHL)。

【請求項35】 如請求項32之用途，其中該疾病或病症為瀰漫性大B細胞性淋巴瘤。

【請求項36】 如請求項35之用途，其中該瀰漫性大B細胞性淋巴瘤為活化B細胞樣(ABC)瀰漫性大B細胞性淋巴瘤或生發中心B細胞(GCB)瀰漫性大B細胞性淋巴瘤。

【請求項37】 如請求項32之用途，其中該疾病或病症為伯基特氏淋巴瘤。

【請求項38】 如請求項37之用途，其中該伯基特氏淋巴瘤為地方性伯基特氏淋巴瘤、偶發性伯基特氏淋巴瘤或類伯基特氏淋巴瘤。

【請求項39】 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為類風濕性關節炎、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、氣喘、過敏反應、胰臟炎、牛皮癬、腎小球性腎炎、發炎性腸病、血栓形成、腦膜炎、腦炎、糖尿病性視網膜病變、良性前列腺肥大、重症肌無力、修格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、骨關節炎、再狹窄或動脈粥樣硬化。

- 【請求項40】 如請求項39之用途，其中該疾病或病症為過敏反應。
- 【請求項41】 如請求項40之用途，其中該過敏反應為過敏性鼻炎或過敏症。
- 【請求項42】 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為心臟肥大、心肌細胞功能障礙、急性冠狀動脈症候群、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支氣管炎、血壓升高、局部缺血、局部缺血-再灌注、血管收縮、貧血、細菌感染、病毒感染、移植物排斥反應、腎病、過敏性休克纖維化、骨骼肌萎縮、骨骼肌肥大、血管生成、敗血症、移植物對抗宿主病、同種異體或異種移植、腎小球硬化症、漸進性腎纖維化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、自體免疫性溶血性貧血、血管炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、天疱瘡或膜性腎病。
- 【請求項43】 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為特發性血小板減少性紫癜(ITP)。
- 【請求項44】 如請求項43之用途，其中該特發性血小板減少性紫癜(ITP)為復發性ITP或難治性ITP。
- 【請求項45】 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為血管炎。
- 【請求項46】 如請求項45之用途，其中該血管炎為白塞氏病(Behçet's disease)、科根氏症候群(Cogan's syndrome)、巨細胞性動脈炎、風濕性多肌痛(PMR)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、伯格氏病(Buerger's disease)(血栓閉塞性脈管炎)、中樞神經系統血管炎、川崎氏病(Kawasaki disease)、結節性多動脈炎、查格-史特勞斯二氏症候群(Churg-Strauss syndrome)、混合型冷球蛋白血症性血管炎(原發性或C型肝炎病毒(HCV)誘導型)、亨諾-許蘭二氏紫癜(Henoch-Schönlein purpura) (HSP)、過敏性血管炎、顯微鏡下多血管炎、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)或抗嗜中性白血球細

胞質抗體相關性(ANCA)全身性血管炎(AASV)。

【請求項47】 如請求項21之用途，其中該疾病或病症為阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、中樞神經系統創傷或中風。

【請求項48】 一種製備化合物8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式的方法，其中該結晶形式為形式IB，其具有包含以 2θ 表示之以下峰中之4個或更多個的X射線粉末繞射圖案： $6.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $10.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $12.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $14.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $15.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $23.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ，其中該方法包括將該化合物溶解於包含乙酸異丙酯之溶劑中以形成混合物及使該化合物自該混合物中結晶。

【請求項49】 一種製備化合物8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式的方法，其中該結晶形式為形式IIB，其具有包含以 2θ 表示之以下峰中之4個或更多個的X射線粉末繞射圖案： $4.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $7.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $15.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $15.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $17.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $17.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $18.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $20.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ，其中該方法包括將該化合物溶解於包含乙酸異丙酯之溶劑中以形成混合物、將包含庚烷之溶劑添加至該混合物中，及使該化合物自該混合物中結晶。

【請求項50】 如請求項48或49之方法，其中該方法進一步包括將該混合物加熱至約 70°C 至約 90°C 之溫度。

【請求項51】 如請求項50之方法，其中該方法進一步包括使該混合物冷卻至室溫。

【請求項52】 一種製備化合物8-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2-(甲基- d_3)-5-

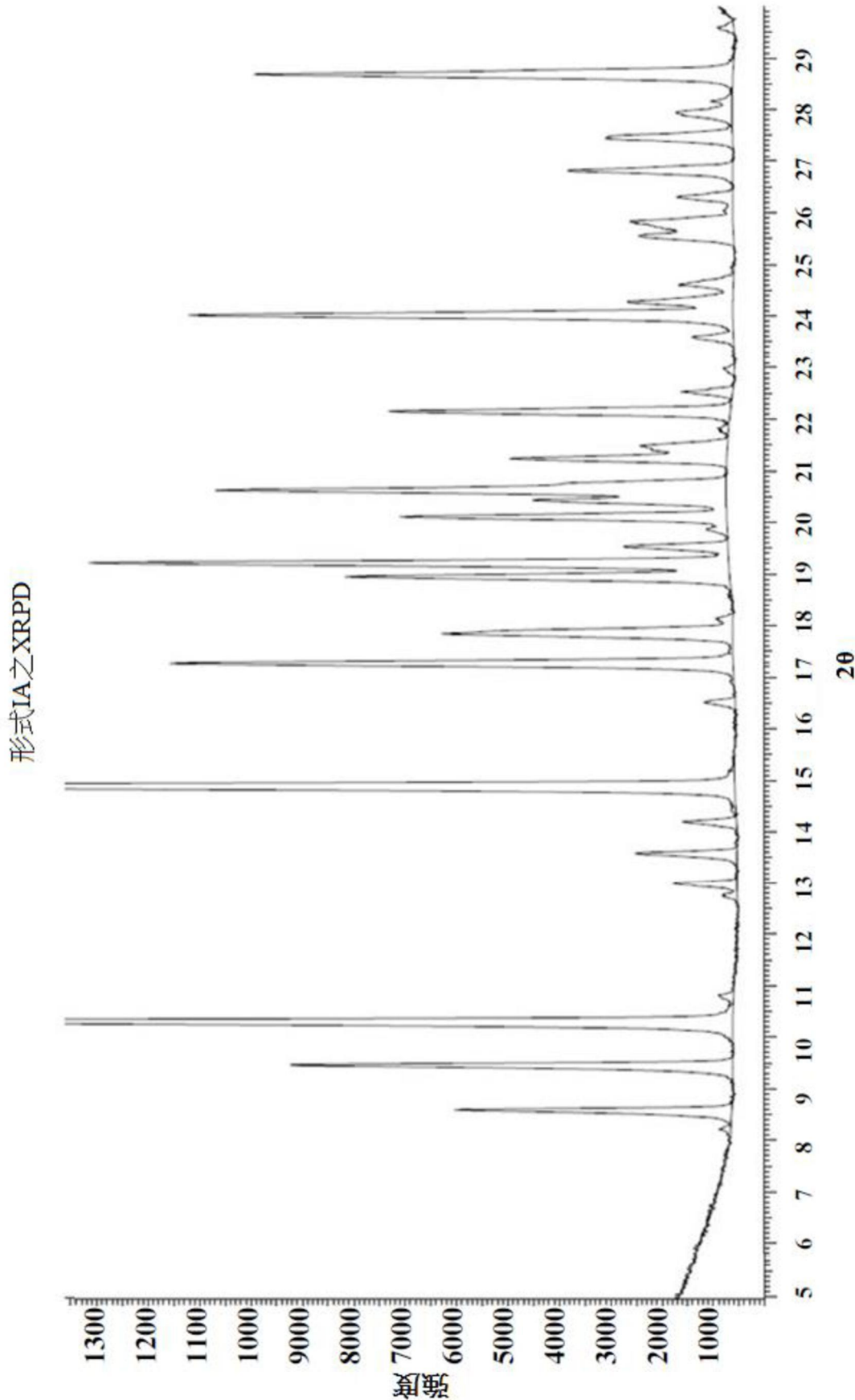
(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺之結晶形式的方法，其中該結晶形式為形式IC，其具有包含以 2θ 表示之以下峰中之4個或更多個的X射線粉末繞射圖案： $6.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $10.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $11.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $12.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $13.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $14.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $15.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $16.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ； $20.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ；及 $21.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ ，其中該方法包括將該化合物溶解於包含乙酸異丙酯之溶劑中以形成混合物及使該化合物自該混合物中結晶。

【請求項53】 如請求項52之方法，其中該方法進一步包括將該混合物加熱至約 70°C 至約 90°C 之溫度。

【請求項54】 如請求項53之方法，其中該方法進一步包括使該混合物冷卻至室溫。

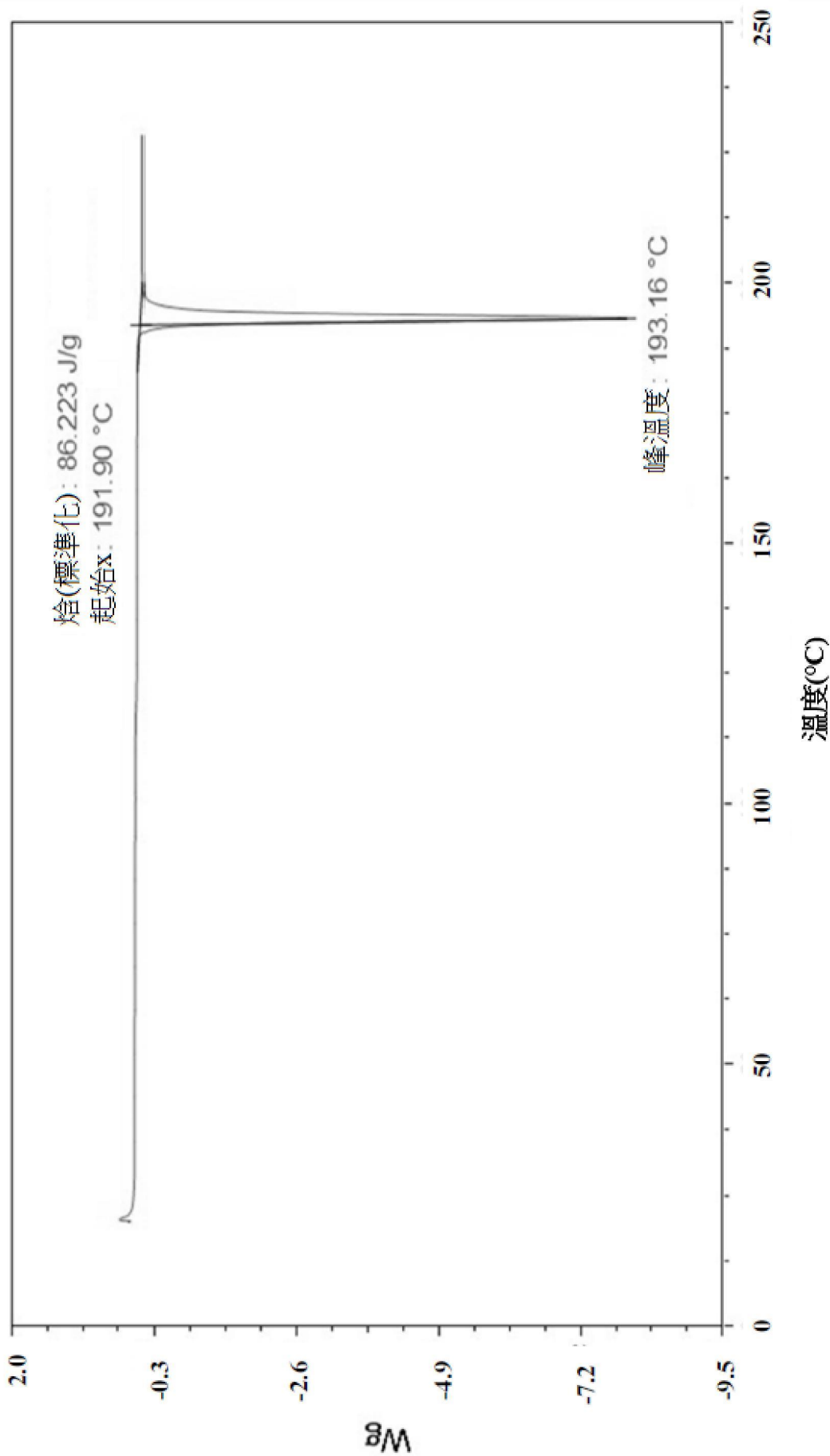
【請求項55】 如請求項52至54中任一項之方法，其進一步包含用包含乙酸異丙酯及庚烷之溶劑洗滌該經結晶之化合物。

【發明圖式】

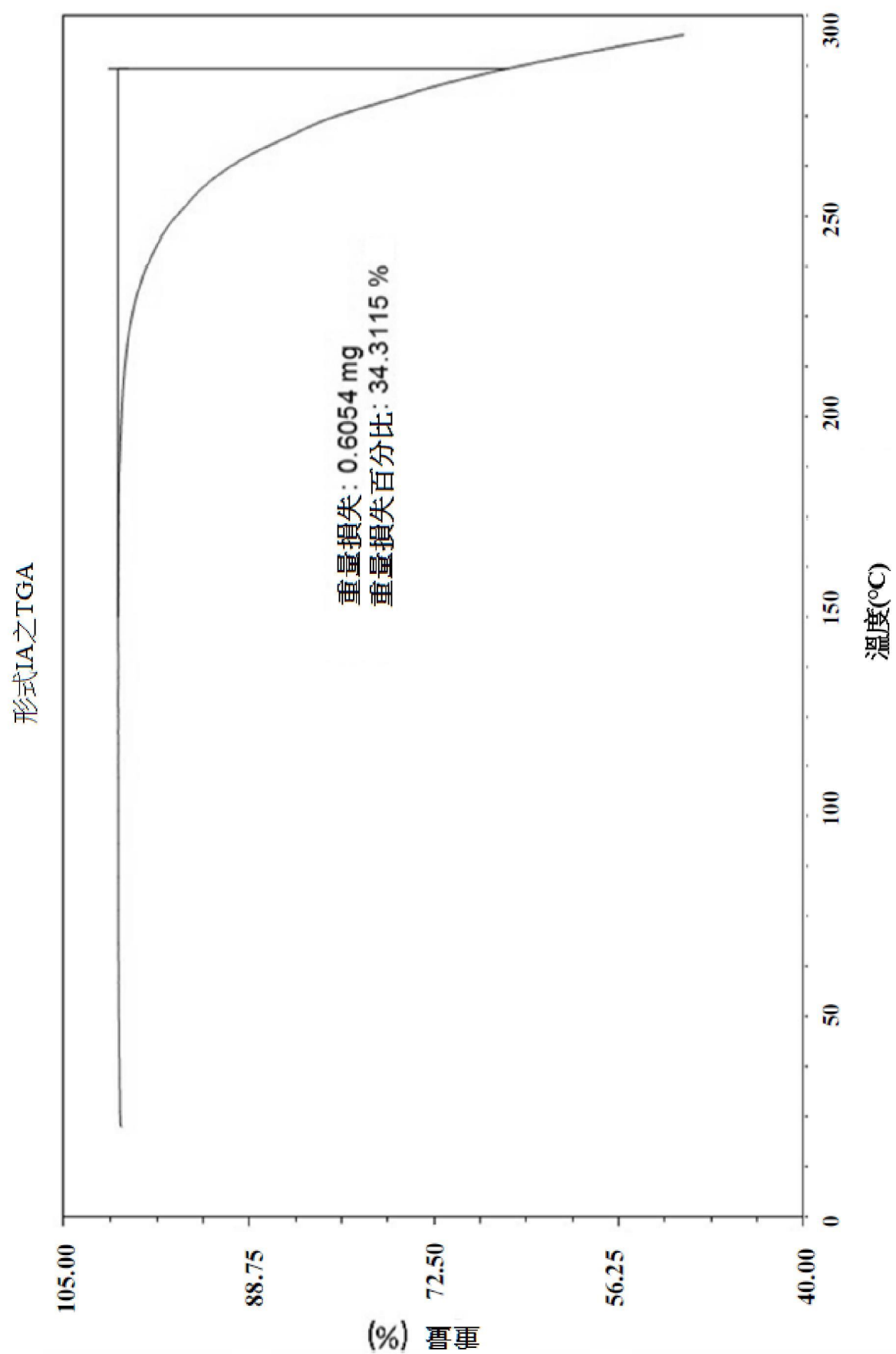


【圖 1】

形式IA之DSC

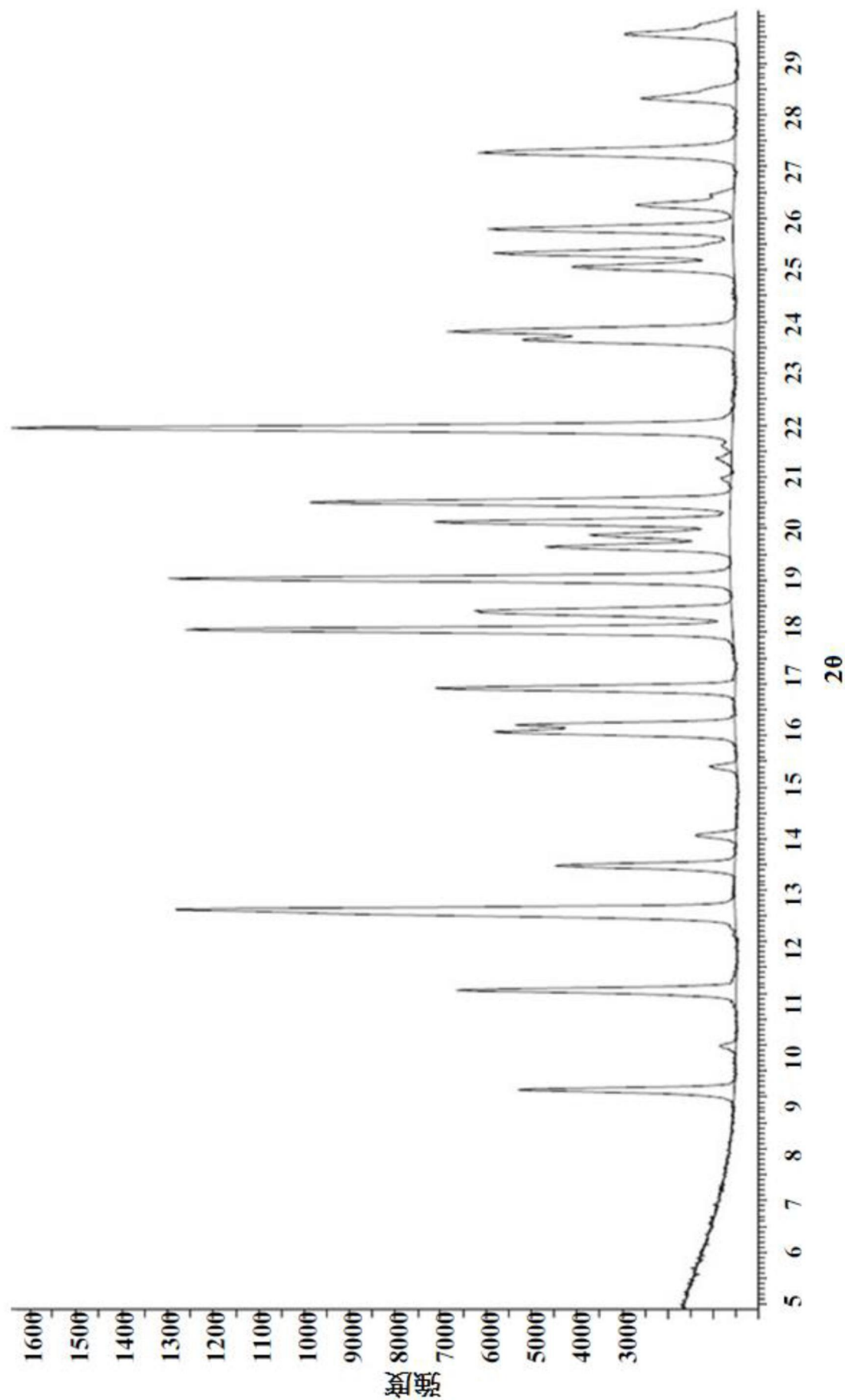


【圖 2】

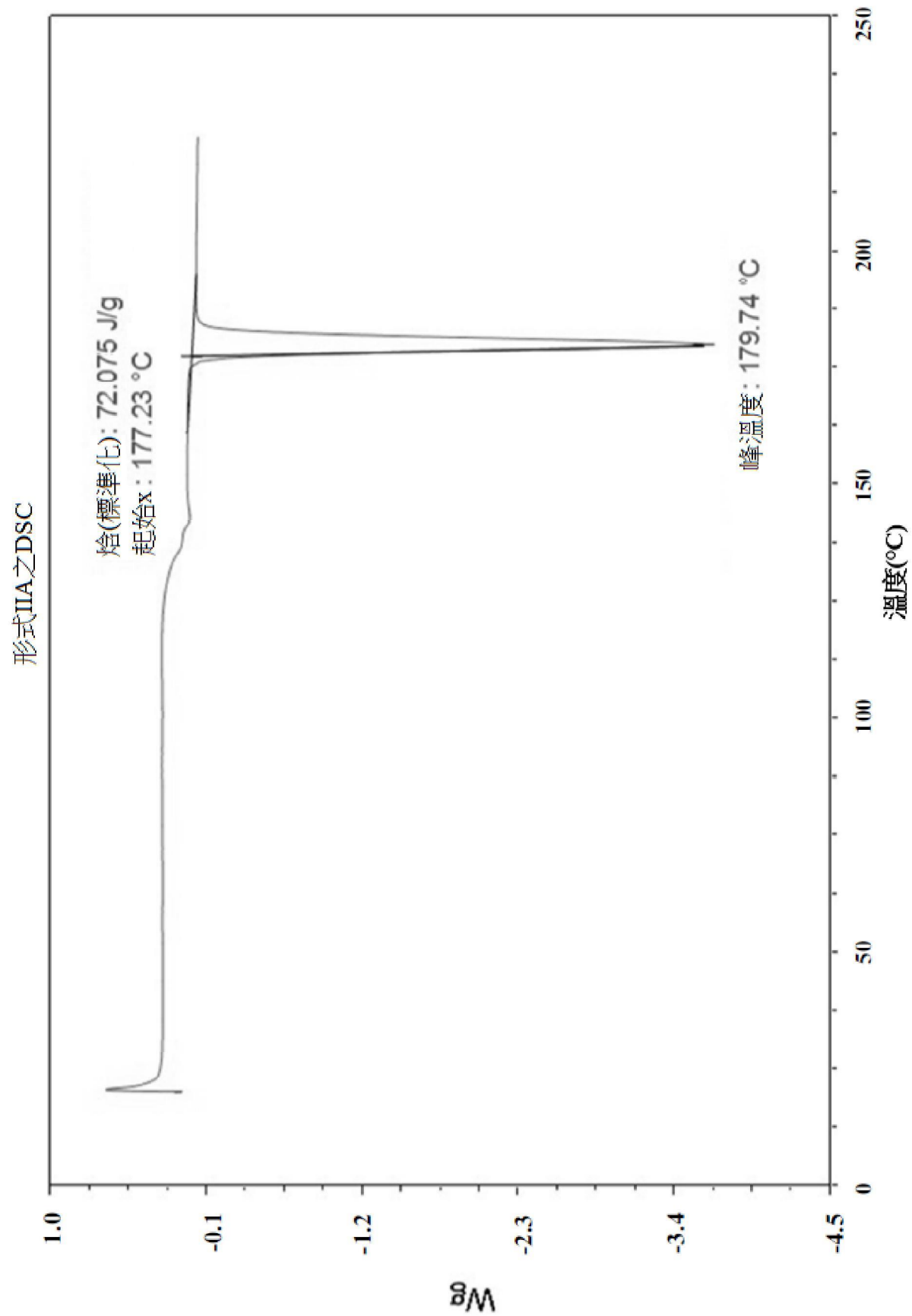


【圖 3】

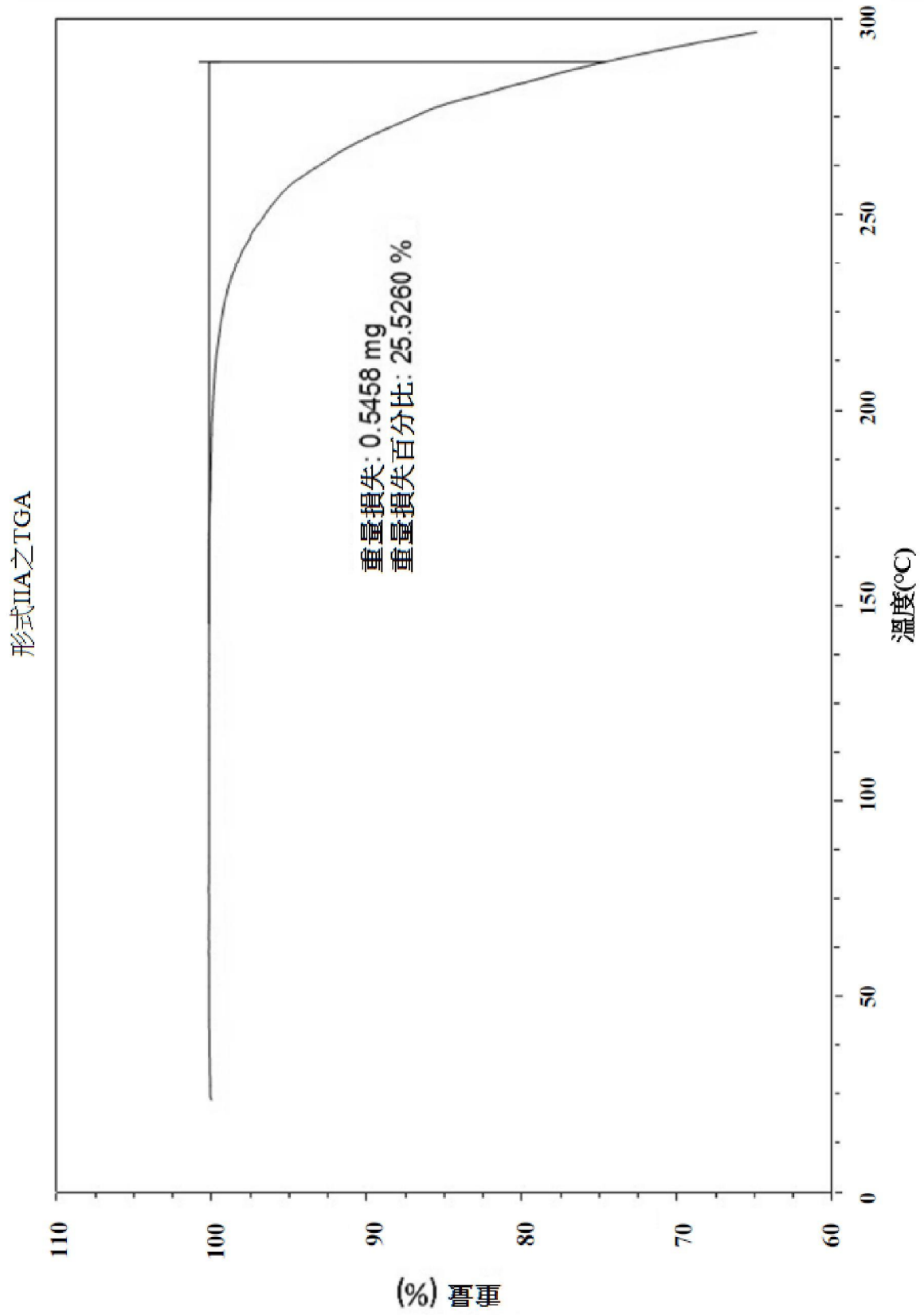
形式IIA之XRPD



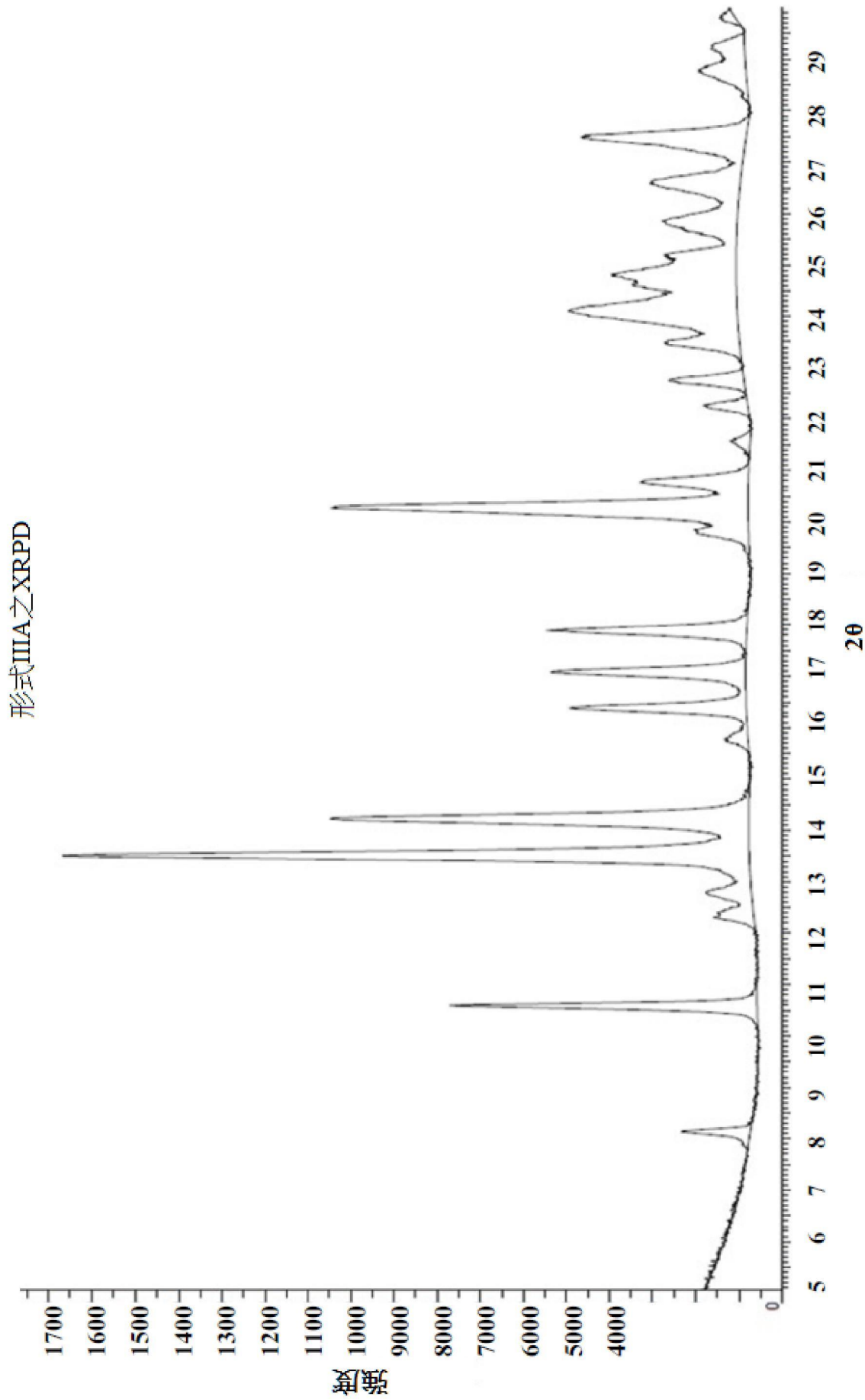
【圖 4】



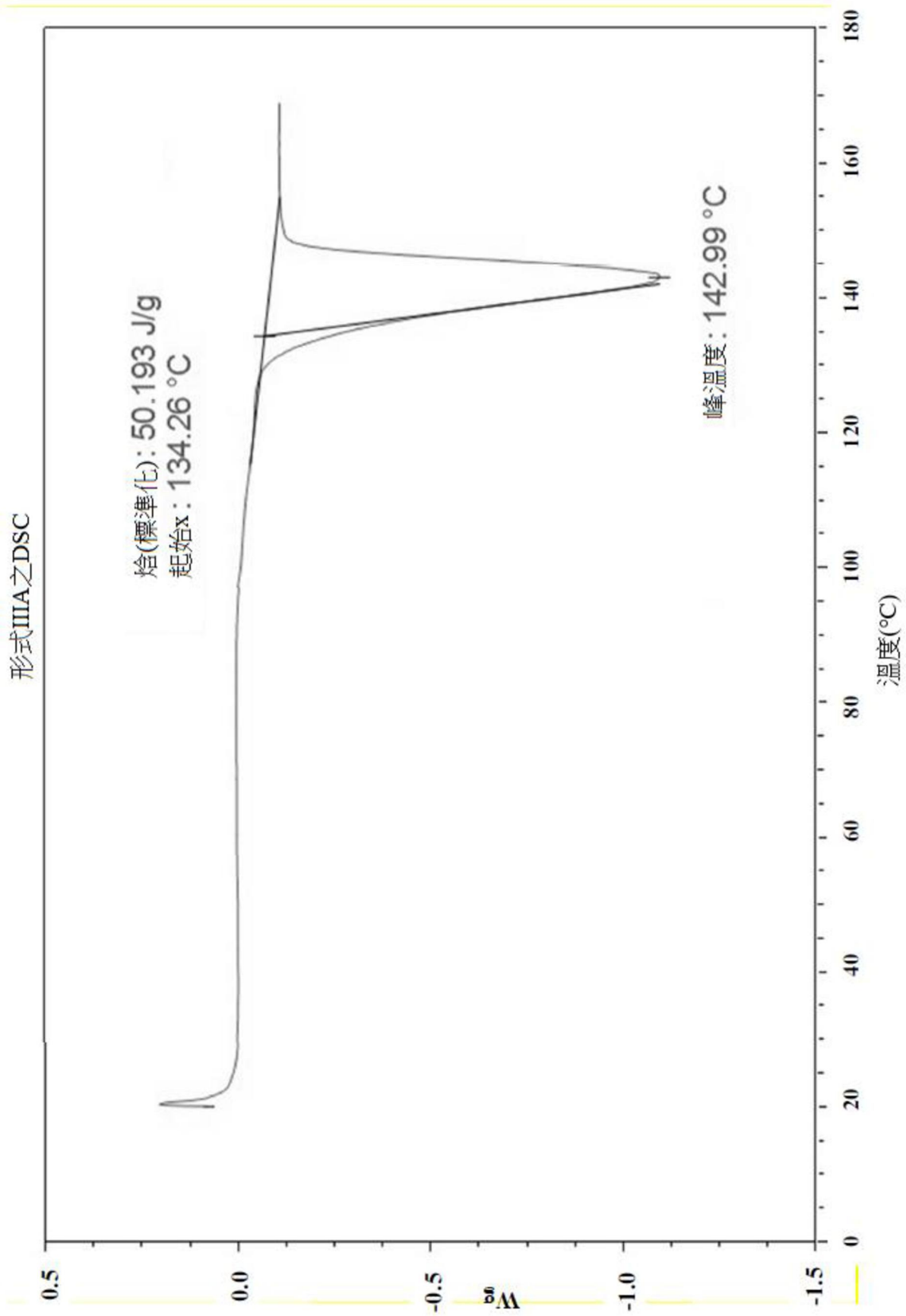
【圖 5】



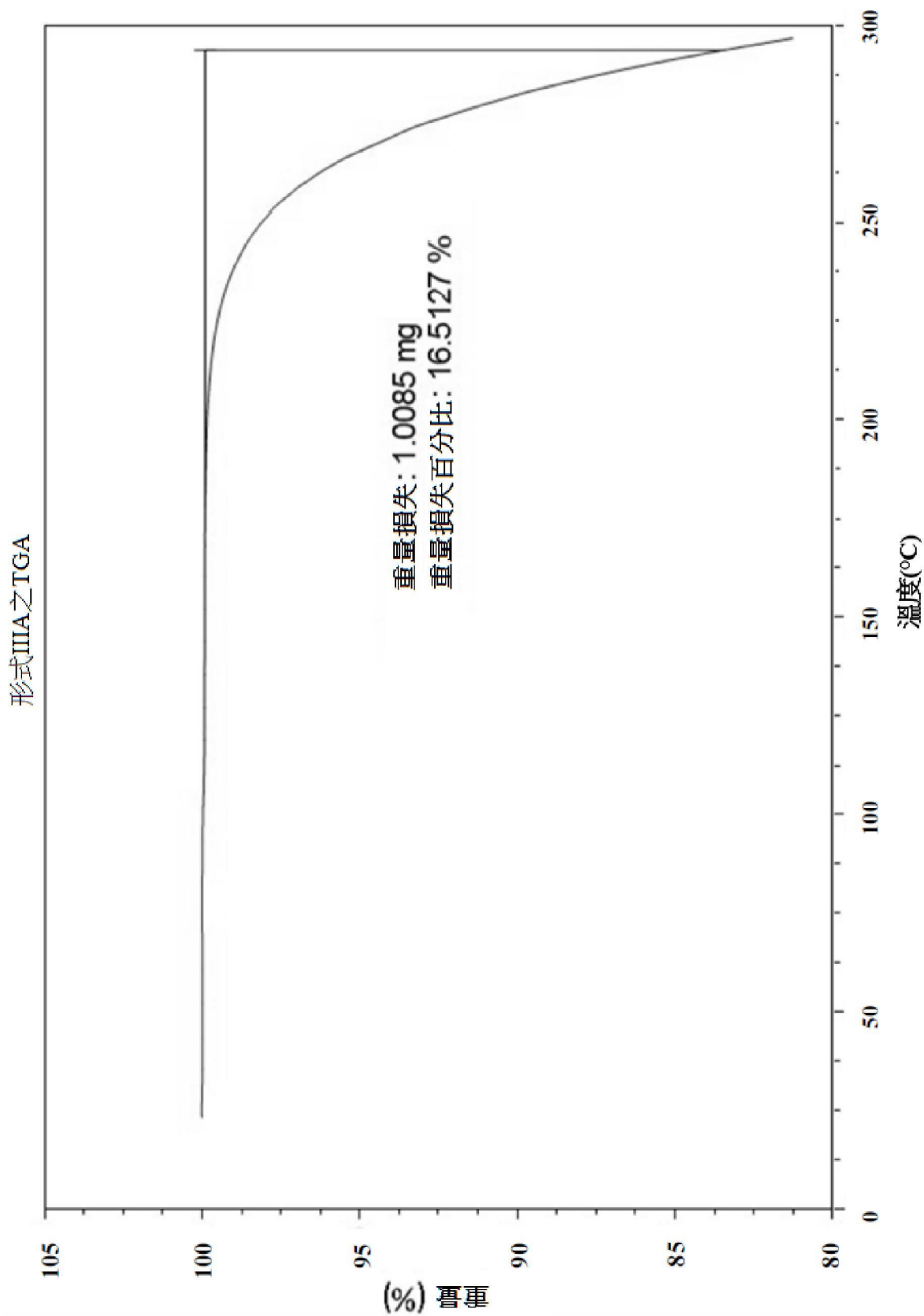
【圖 6】



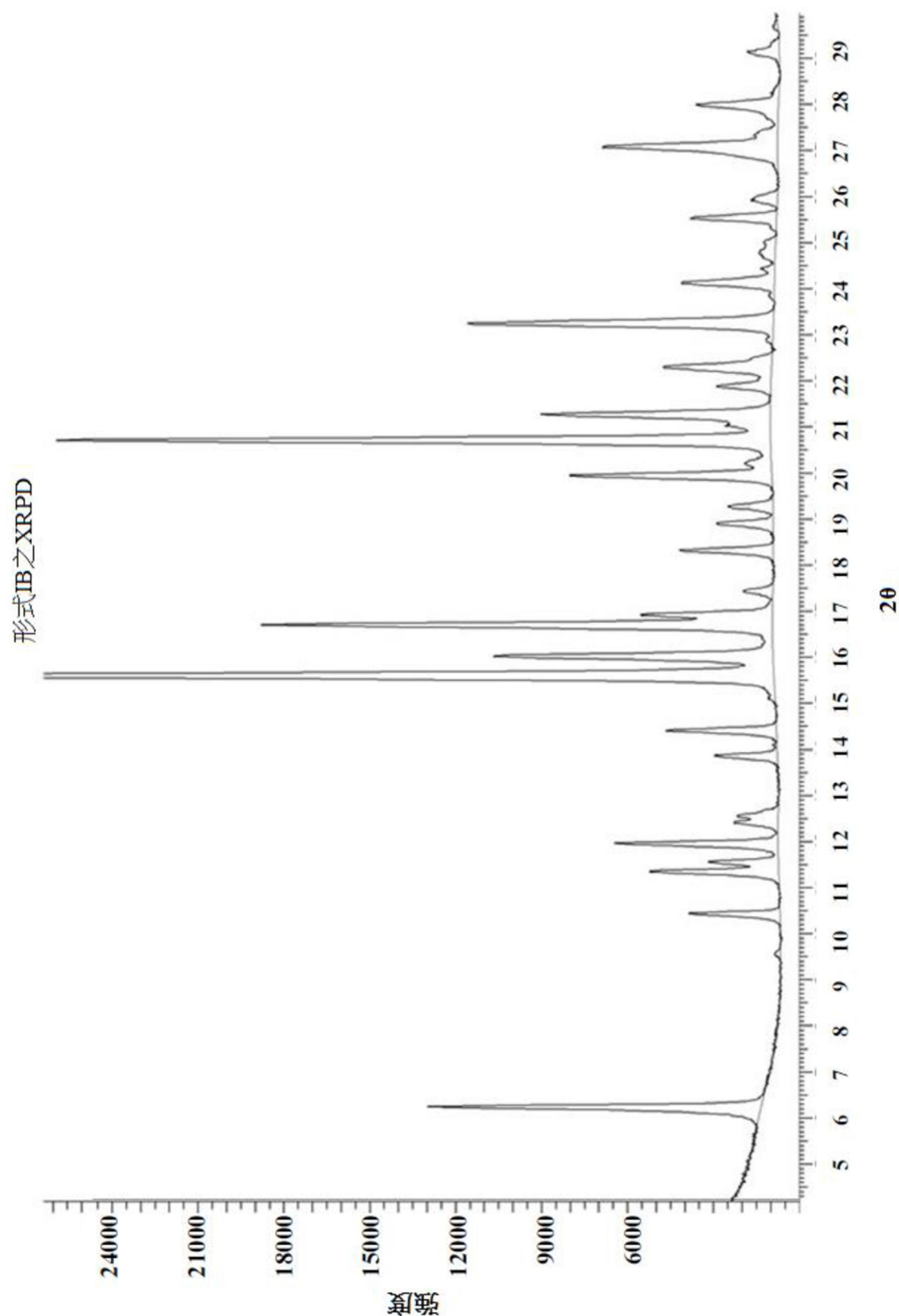
【圖 7】



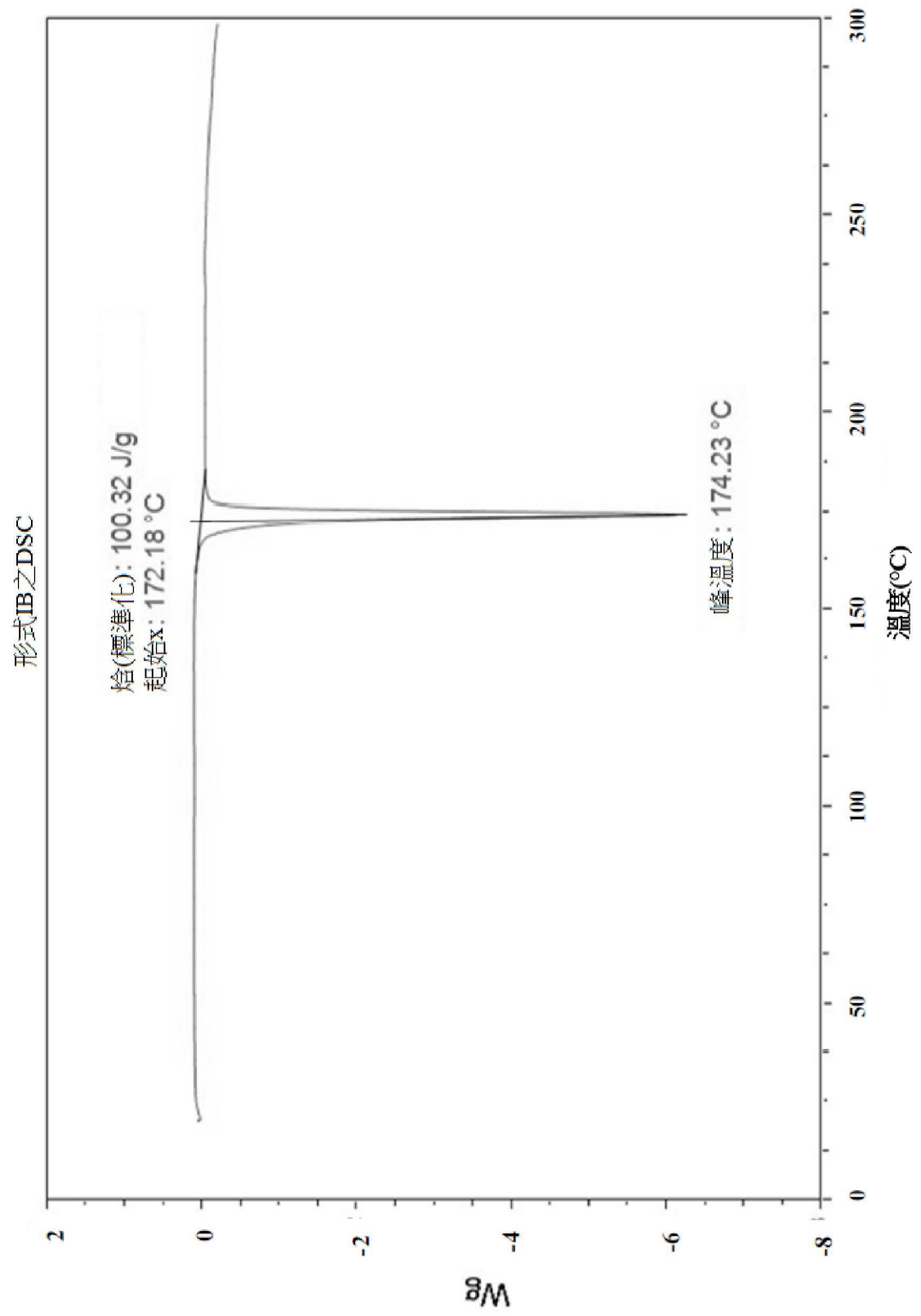
【圖 8】



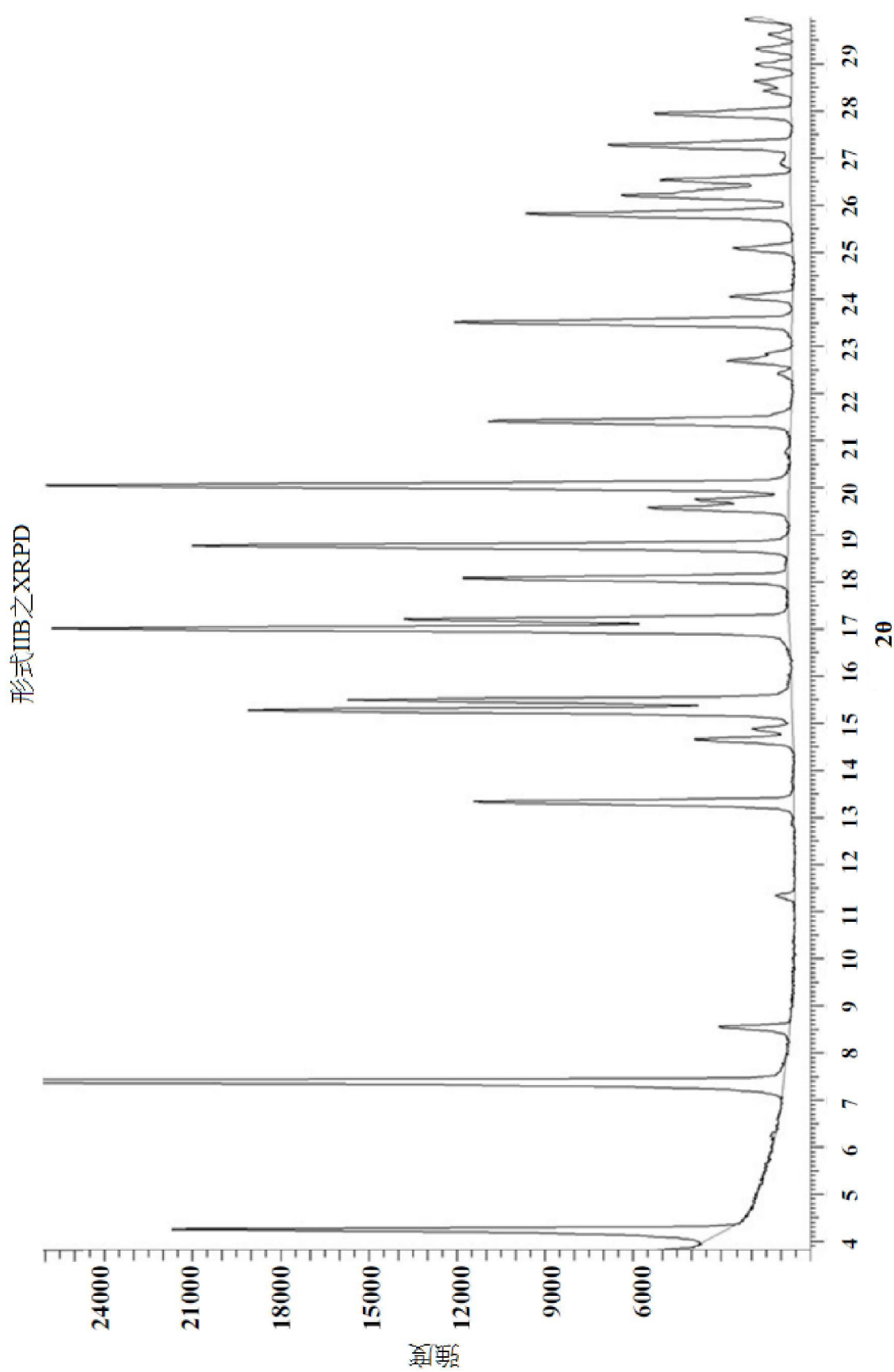
【圖 9】



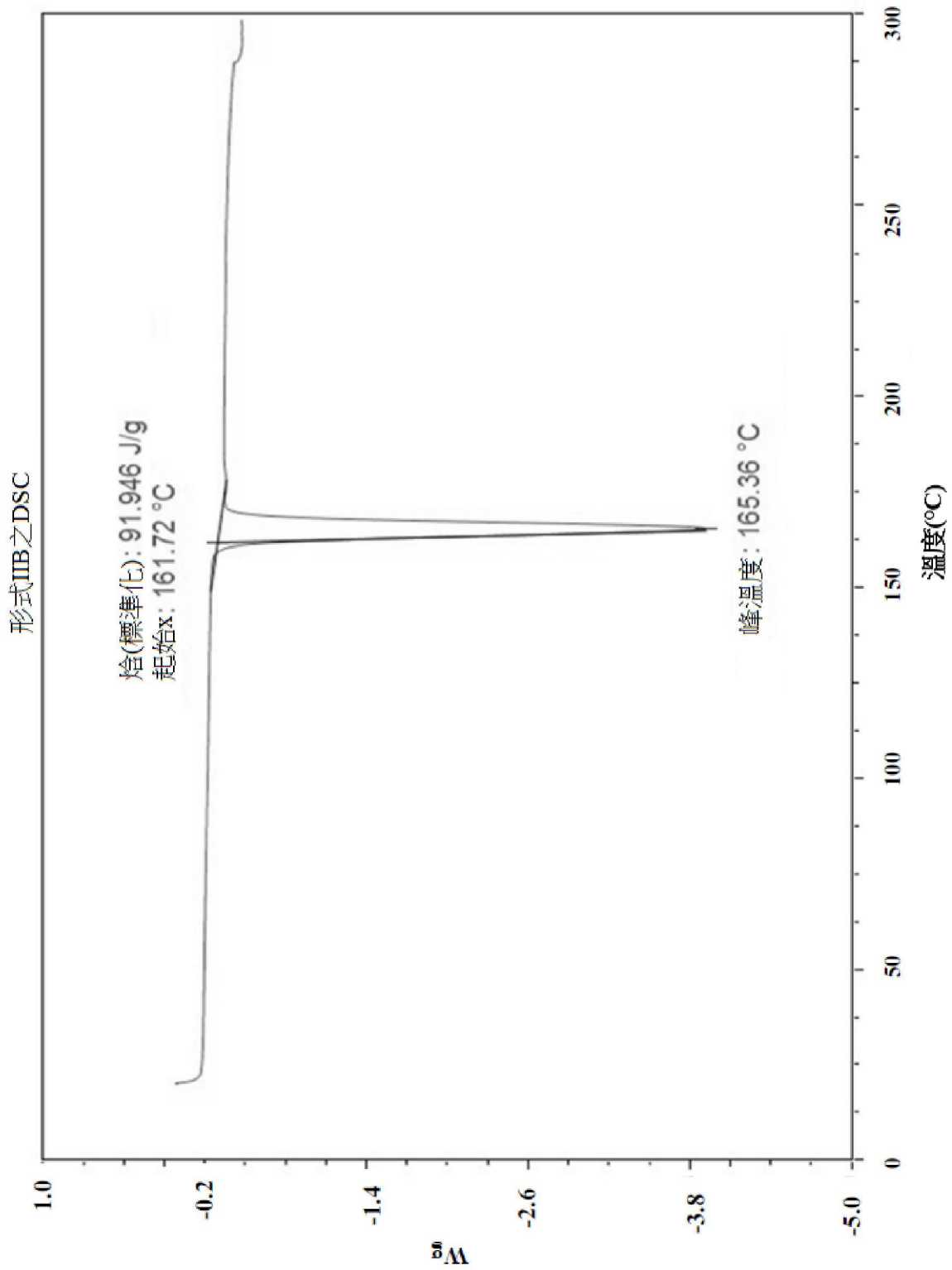
【圖 10】



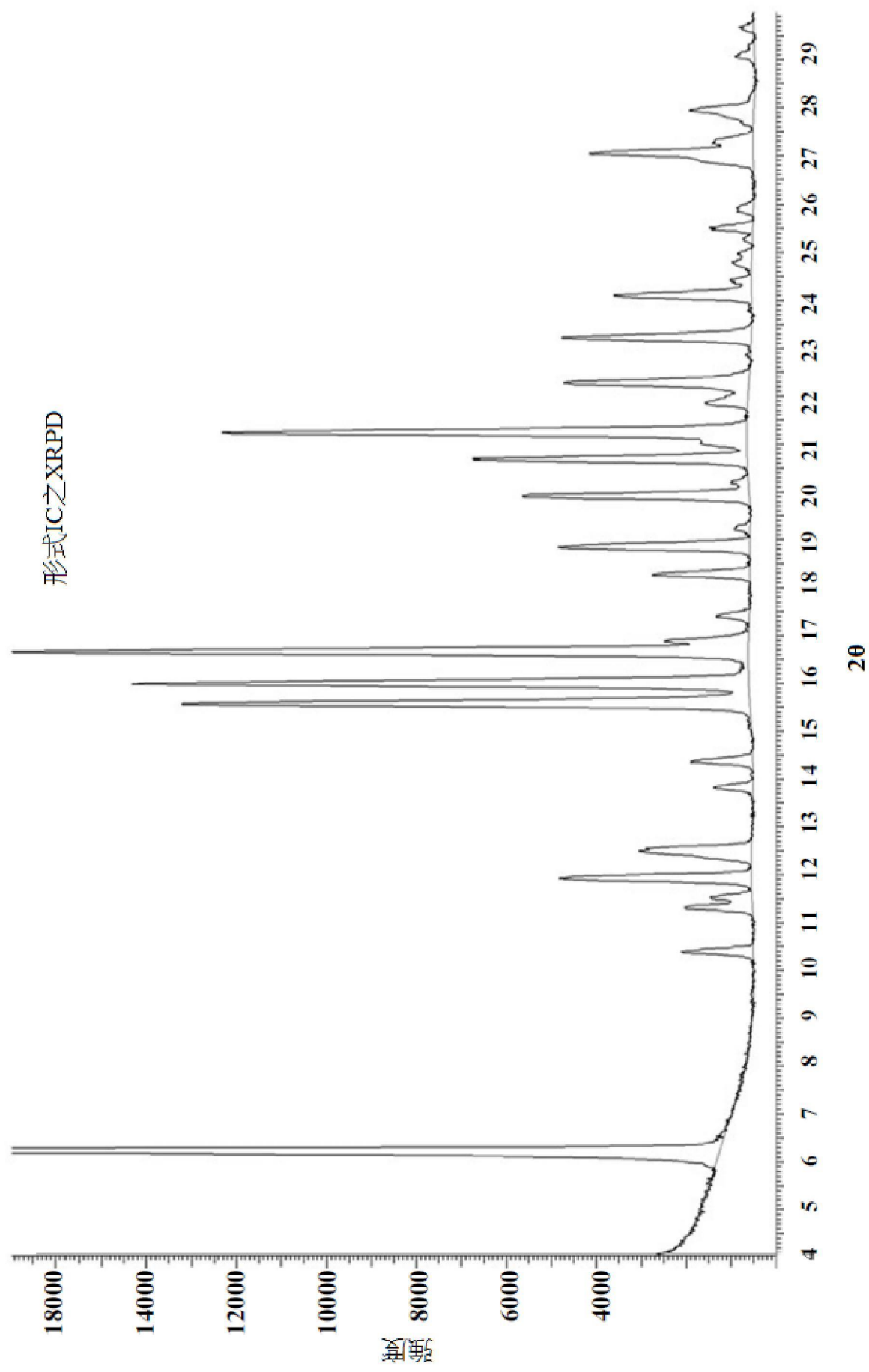
【圖 11】



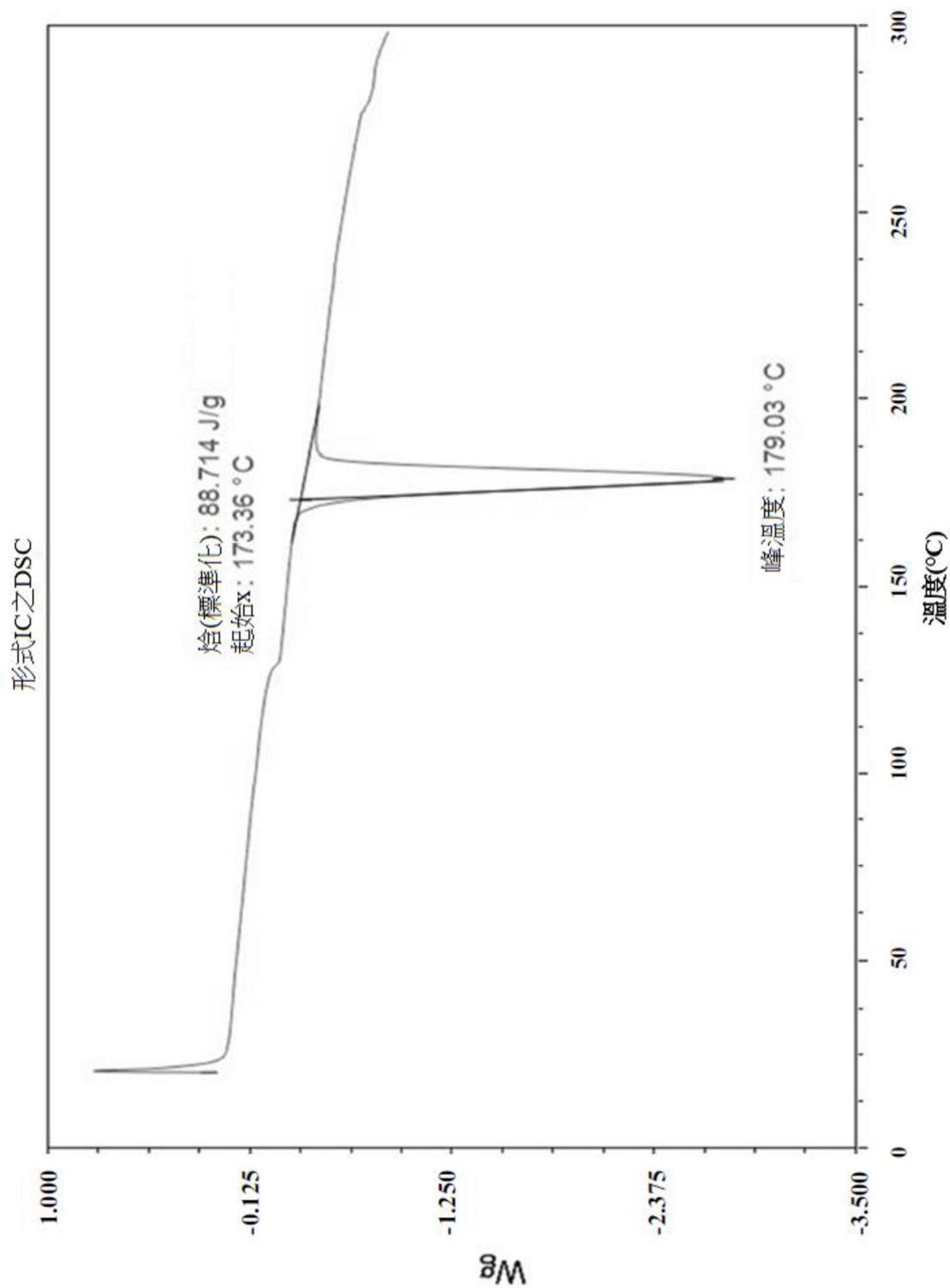
【圖 12】



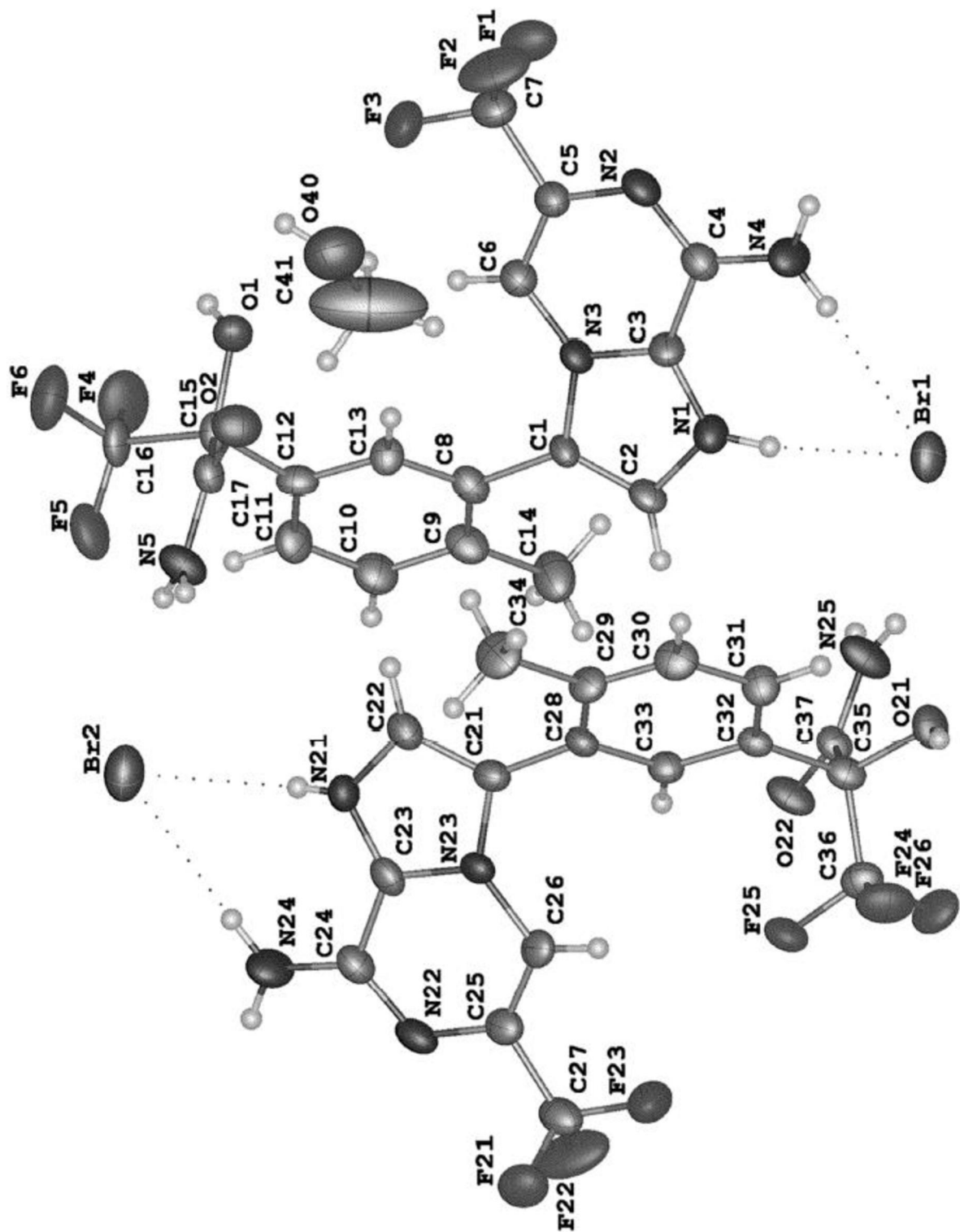
【圖 13】



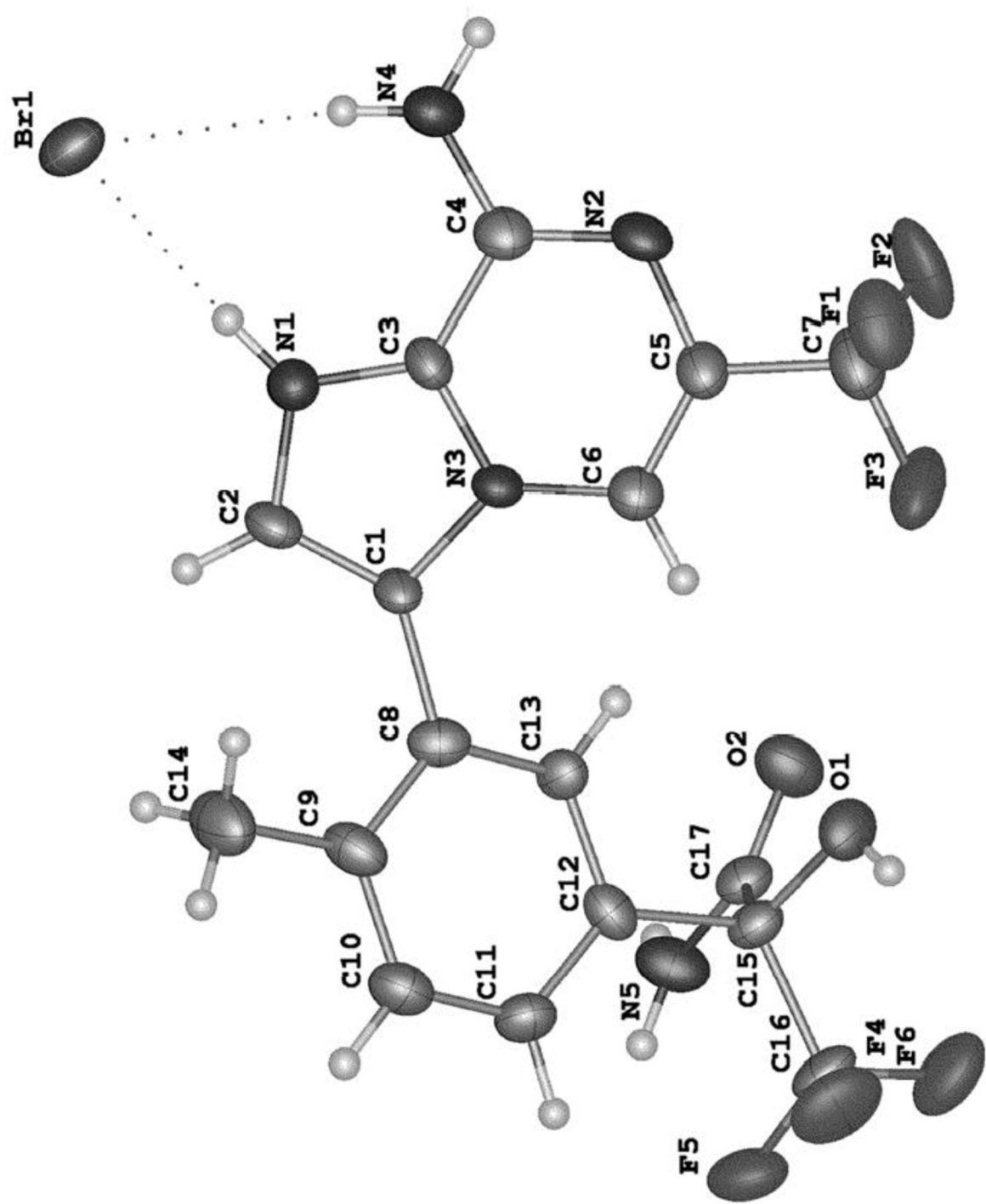
【圖 14】



【圖 15】



【圖 16A】



【圖 16B】