

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 576**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 471/02 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2019** **PCT/US2019/049419**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2020** **WO20051169**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2019** **E 19858443 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2024** **EP 3847175**

54 Título: **Formas cristalinas de un inhibidor de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K)**

30 Prioridad:

05.09.2018 US 201862727321 P
05.09.2018 US 201862727328 P
05.09.2018 US 201862727339 P
17.10.2018 US 201862746928 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.08.2024

73 Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

DOUTY, BRENT;
BURNS, DAVID M.;
COMBS, ANDREW P.;
JIA, ZHONGJIANG;
LEVY, DANIEL y
YUE, EDDY W.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 976 576 T3

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

DESCRIPCIÓN

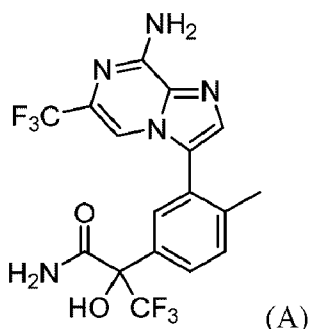
Formas cristalinas de un inhibidor de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K)

CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere a sales y formas cristalinas de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, que son inhibidores de PI3K útiles en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

FONDO DE LA INVENCION

[0002] El compuesto 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida de Fórmula A:

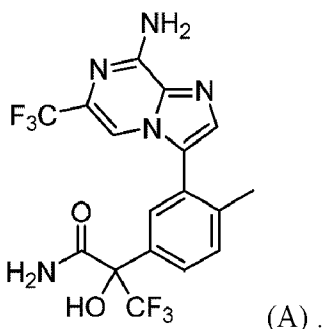


es un inhibidor de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) útil en el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer. Para el desarrollo de un fármaco, suele ser ventajoso emplear una forma del fármaco que tenga propiedades deseables con respecto a su preparación, purificación, reproducibilidad, estabilidad, biodisponibilidad y otras características. Por consiguiente, las sales y las formas cristalinas del compuesto de Fórmula A, proporcionadas en el presente documento, responden a la necesidad actual de desarrollar inhibidores de PI3K para el tratamiento de enfermedades graves.

[0003] El documento WO 2017/223414 se refiere a compuestos heterocíclicos que modulan la actividad de la fosfoinositida 3-quinasa-gamma (PI3Kγ).

RESUMEN DE LA INVENCION

[0004] La presente invención proporciona sales y formas cristalinas del compuesto de Fórmula A:



[0005] La presente invención proporciona además una composición que comprende las sales y formas cristalinas del compuesto de Fórmula A proporcionado en el presente documento y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

[0006] La presente invención proporciona además un proceso para preparar sales y formas cristalinas de la invención.

[0007] La presente invención proporciona además un método de inhibición de una actividad de la quinasa P13Kγ, que comprende poner en contacto ex vivo la quinasa con una sal o forma cristalina de la invención; opcionalmente, en el que dicha forma cristalina es un inhibidor selectivo para P13Kγ sobre una o más de P13Kα, P13Kβ y P13Kδ.

[0008] La presente invención proporciona además sales y formas cristalinas de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente, en el que dicha enfermedad o trastorno está asociado con la expresión o actividad anormal de P13Kγ quinasa, en el que la enfermedad o trastorno es:

(i) una enfermedad o trastorno autoinmune, cáncer, enfermedad cardiovascular o enfermedad neurodegenerativa;

(ii) cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de piel, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer gástrico, seminoma, teratocarcinoma, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o sarcoma; opcionalmente, el sarcoma puede ser un tumor de Askin, un sarcoma botrioide, un condrosarcoma, un sarcoma de Ewing, un hemangioendotelioma maligno, un sarcoma, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcoma, cistossarcoma phyllodes, dermatofibrosarcoma protuberans, tumor desmoide, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, sarcoma epiteloide, condrosarcoma extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfofibrosarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibrosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial o sarcoma pleomórfico indiferenciado;

(iii) leucemia mieloide aguda, leucemia monocítica aguda, linfoma linfocítico pequeño, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica granular grande, neoplasia madura (periférica) de células t (PTCL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) o linfoma linfoblástico; opcionalmente, en el que la neoplasia madura (periférica) de células t (PTCL) es leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de células NK, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes (tipo de células T), linfoma de células T tipo enteropatía, leucemia/linfoma de células T del adulto o linfoma angioinmunoblástico de células T; opcionalmente, el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) es un ALCL sistémico o un ALCL cutáneo primario;

(iv) linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma no hodgkiniano, linfoma de Hodgkin linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células del manto, linfoma linfocítico pequeño, linfoma folicular, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, linfoma linfoplasmocítico, linfoma extranodal de zona marginal, macroglobulinemia de Waldenstroms macroglobulinemia, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, linfoma del tejido linfático asociado a mucosas (MALT), linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, granulomatosis linfomatoide, linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma de efusión primaria, linfoma intravascular de células B grandes, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma extramedular, mieloma latente (también conocido como mieloma asintomático), gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) o linfoma difuso de células B grandes; opcionalmente en el que:

(a) el linfoma no hodgkiniano (NHL) es un NHL recidivante, un NHL refractario, un NHL folicular recidivante, un NHL indolente (iNHL) o un NHL agresivo (aNHL);

(b) el linfoma difuso de células B grandes es un linfoma difuso de células B grandes de tipo activado (ABC) o un linfoma difuso de células B de centro germinal (GCB), o bien

(c) el linfoma de Burkitt es un linfoma de Burkitt endémico, un linfoma de Burkitt esporádico o un linfoma similar al de Burkitt;

(v) artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, asma, alergia, rinitis alérgica, pancreatitis, psoriasis, anafilaxia, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, trombosis, meningitis, encefalitis, retinopatía diabética, hipertrofia benigna de próstata, miastenia grave, síndrome de Sjögren o aterosclerosis; osteoartritis, reestenosis o aterosclerosis; o bien

(vi) hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, síndrome coronario agudo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis crónica, hipertensión arterial, isquemia, isquemia-reperusión, vasoconstricción, anemia, infección bacteriana, infección vírica, rechazo de injertos, enfermedad renal, fibrosis por choque anafiláctico, atrofia del músculo esquelético, hipertrofia del músculo esquelético, angiogénesis, sepsis, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante alogénico o xenogénico, glomeruloesclerosis, fibrosis renal progresiva, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), anemia hemolítica autoinmune, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, pénfigo o nefropatía membranosa; Opcionalmente

(a) la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP) es una ITP recidivante o refractaria;

(b) la vasculitis es la enfermedad de Behcet, el síndrome de Cogan, la arteritis de células gigantes, la polimialgia reumática (PMR), la arteritis de Takayasu, la enfermedad de Buerger (tromboangiitis obliterante), vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis mixta por crioglobulinemia (esencial o inducida por el virus de la hepatitis C (HCV)), púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), vasculitis por hipersensibilidad, poliangeítis microscópica, granulomatosis de

Wegener o vasculitis sistémica asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA); o
 (c) la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer, un traumatismo del sistema nervioso central o un derrame cerebral.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0009]

10

La figura 1 muestra un patrón XRPD para 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, forma cristalina IA.

La figura 2 muestra los resultados de un experimento DSC para 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, forma cristalina IA.

15

La figura 3 muestra los resultados de un experimento TGA para 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, forma cristalina IA.

La figura 4 muestra un patrón XRPD para 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, forma cristalina IIA.

20

La figura 5 muestra los resultados de un experimento DSC para 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, forma cristalina IIA.

La figura 6 muestra los resultados de un experimento TGA para 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, forma cristalina IIA.

25

La figura 7 muestra un patrón XRPD para 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, forma cristalina IIIA.

La figura 8 muestra los resultados de un experimento DSC para 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, forma cristalina IIIA.

30

La figura 9 muestra los resultados de un experimento TGA para 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, forma cristalina IIIA.

La figura 10 muestra un patrón XRPD para 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)imidazo [1,2-a]pirazina-6-carboxamida, forma cristalina IB.

35

La figura 11 muestra los resultados de un experimento DSC para 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, forma cristalina IB.

La figura 12 muestra un patrón XRPD para 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)imidazo [1,2-a]pirazina-6-carboxamida, forma cristalina IIB.

40

La figura 13 muestra los resultados de un experimento DSC para 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, forma cristalina IIB.

La figura 14 muestra un patrón XRPD para 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, forma cristalina IC.

45

La figura 15 muestra los resultados de un experimento DSC para 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, forma cristalina IC.

La Figura 16A muestra la unidad cristalina asimétrica de sal de ácido bromhídrico de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, forma de solvato de metanol, con elipsoides térmicos dibujados al nivel de probabilidad del 30%.

50

La figura 16B muestra una unidad cristalina de sal de ácido bromhídrico de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, con elipsoides térmicos dibujados al nivel de probabilidad del 30%.

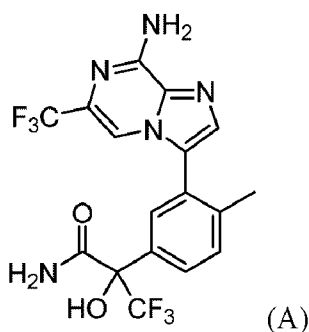
55

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0010] La presente invención se refiere, *entre otras cosas*, a sales y formas cristalinas del inhibidor de PI3K 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida de Fórmula A:

60

65



que son útiles, por ejemplo, en la preparación de formas de dosificación sólidas del compuesto anterior para el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer.

[0011] Típicamente, diferentes formas cristalinas de la misma sustancia tienen diferentes propiedades relativas a, por ejemplo, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad y similares. Las formas con puntos de fusión elevados suelen tener una buena estabilidad termodinámica, lo que resulta ventajoso para prolongar la vida útil de las formulaciones de fármacos que contienen la forma sólida. Las formas con puntos de fusión más bajos suelen ser menos estables desde el punto de vista termodinámico, pero presentan la ventaja de una mayor solubilidad en agua, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad del fármaco. Las formas que son débilmente higroscópicas son deseables por su estabilidad al calor y la humedad y son resistentes a la degradación durante el almacenamiento prolongado. Las formas anhidras son a menudo deseables porque pueden fabricarse de forma consistente sin preocuparse por la variación en peso o composición debida a la variación del contenido de disolvente o agua. Por otra parte, las formas hidratadas o solvatadas pueden ser ventajosas en el sentido de que es menos probable que sean higroscópicas y pueden mostrar una mejor estabilidad a la humedad en condiciones de almacenamiento.

[0012] Tal como se utiliza en el presente documento, "forma cristalina" se refiere a una determinada configuración reticular de una sustancia cristalina. Las diferentes formas cristalinas de una misma sustancia suelen tener diferentes redes cristalinas (p. ej., celdas unitarias) a las que se atribuyen diferentes propiedades físicas características de cada una de las formas cristalinas. En algunos casos, las diferentes configuraciones reticulares tienen diferente contenido de agua o disolvente. Las diferentes redes cristalinas pueden identificarse mediante métodos de caracterización del estado sólido, como la difracción de rayos X en polvo (XRPD). Otros métodos de caracterización, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis termogravimétrico (TGA), la sorción dinámica de vapor (DVS), la NMR en estado sólido y otros similares, ayudan a identificar la forma cristalina, así como a determinar la estabilidad y el contenido de disolvente/agua.

[0013] Las formas cristalinas de una sustancia incluyen formas solvatadas (p. ej., hidratadas) y no solvatadas (p. ej., anhidras). Una forma hidratada es una forma cristalina que incluye agua en la red cristalina. Las formas hidratadas pueden ser hidratos estequiométricos, en los que el agua está presente en la red en una determinada proporción agua/molécula, como en el caso de los hemihidratos, los monohidratos, los dihidratos, etc. Las formas hidratadas también pueden ser no estequiométricas, en las que el contenido de agua es variable y depende de condiciones externas como la humedad.

[0014] Las formas cristalinas se caracterizan más comúnmente por DRX. Un patrón XRPD de reflexiones (picos) suele considerarse una huella dactilar de una forma cristalina concreta. Es bien sabido que las intensidades relativas de los picos XRPD pueden variar ampliamente dependiendo, *inter alia*, de la técnica de preparación de la muestra, la distribución del tamaño de los cristales, los filtros, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento concreto empleado. En algunos casos, pueden observarse nuevos picos o desaparecer picos existentes en función del tipo de instrumento o de los ajustes (por ejemplo, si se utiliza o no un filtro Ni). Como se utiliza aquí, el término "pico" se refiere a una reflexión que tiene una altura/intensidad relativa de al menos alrededor del 4% de la altura/intensidad máxima del pico. Además, la variación de los instrumentos y otros factores pueden afectar a los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de picos, como las que aquí se describen, pueden variar en más o menos unos 0,2° (2-theta), y el término "sustancialmente", tal como se utiliza en el contexto de la DRX, abarca las variaciones antes mencionadas.

[0015] De la misma manera, las lecturas de temperatura en conexión con DSC, TGA, u otros experimentos térmicos pueden variar alrededor de $\pm 4^\circ\text{C}$ dependiendo del instrumento, ajustes particulares, preparación de la muestra, etc. Por ejemplo, con el DSC se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la velocidad del cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento concreto empleado. Por lo tanto, los valores comunicados en el presente documento en relación con los termogramas DSC pueden variar, como se ha indicado anteriormente, en $\pm 4^\circ\text{C}$. En consecuencia, se entiende que una forma cristalina comunicada en el presente documento que tenga un termograma DSC "sustancialmente" como el que se muestra en cualquiera de las Figuras tiene en cuenta dicha variación.

Formas cristalinas del compuesto de fórmula A

[0016] El compuesto de Fórmula A puede aislarse en numerosas formas cristalinas, incluyendo, por ejemplo, formas cristalinas que son anhidras, y/o no solvatadas o solvatadas. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del

compuesto de Fórmula A están disueltas. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula A son anhidras. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula A son no solubles. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula A son anhidras y no solubles. Por "anhidro" se entiende que la forma cristalina del compuesto de Fórmula A no contiene esencialmente agua ligada en la estructura de la red cristalina, es *decir*, el compuesto no forma un hidrato cristalino.

[0017] En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona un proceso de preparación de una forma cristalina del compuesto 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida. En algunas realizaciones, el proceso comprende disolver 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida en un disolvente para formar una mezcla y cristalizar el compuesto a partir de la mezcla.

[0018] En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además heptano.

[0019] En algunas realizaciones, el disolvente comprende metanol.

[0020] En algunas realizaciones, el proceso comprende además calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C.

[0021] En algunas realizaciones, el proceso comprende además calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C.

[0022] En algunas realizaciones, el proceso comprende además enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

[0023] La presente solicitud proporciona además una forma cristalina del compuesto 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, que se prepara según un proceso proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, la forma cristalina es la Forma IA descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la forma cristalina es la Forma IIA descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la forma cristalina es la Forma IIIA descrita en el presente documento.

[0024] En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona un proceso de preparación de una sal de ácido bromhídrico del compuesto 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida. En algunas realizaciones, el proceso comprende disolver el compuesto de Fórmula A en un disolvente para formar una mezcla y añadir ácido bromhídrico a la mezcla.

[0025] En algunas realizaciones del proceso de preparación de la sal de ácido bromhídrico, el disolvente comprende metanol.

[0026] En algunas realizaciones del proceso de preparación de la sal de ácido bromhídrico, el ácido bromhídrico se añade a la mezcla como una solución acuosa de ácido bromhídrico.

[0027] En algunas realizaciones del proceso de preparación de la sal de ácido bromhídrico, se añade una cantidad en exceso de ácido bromhídrico a la mezcla basada en 1 equivalente de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida.

[0028] En algunas realizaciones del proceso de preparación de la sal de ácido bromhídrico, se añaden aproximadamente de 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes de ácido bromhídrico a la mezcla basada en 1 equivalente de la 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida.

[0029] En algunas realizaciones del proceso de preparación de la sal de ácido bromhídrico, el proceso comprende además aislar sustancialmente la sal de ácido bromhídrico 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida.

[0030] En algunas realizaciones del proceso de preparación de la sal de ácido bromhídrico, la 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida sal de ácido bromhídrico se aísla como forma cristalina.

[0031] En algunas realizaciones del proceso de preparación de la sal de ácido bromhídrico, la sal de ácido bromhídrico 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida se aísla como una forma cristalina de solvato de metanol.

[0032] En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona además una sal de ácido bromhídrico de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, que se prepara según un procedimiento proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, la sal de ácido bromhídrico es cristalina. En algunas realizaciones, la sal de ácido bromhídrico es una forma cristalina solvatada. En algunas

realizaciones, la sal de ácido bromhídrico es una forma cristalina de solvato de metanol.

[0033] En algunas realizaciones, las formas cristalinas de la invención están sustancialmente aisladas. Por "sustancialmente aislado" se entiende que una forma cristalina particular del compuesto de Fórmula A está al menos parcialmente aislada de impurezas. Por ejemplo, en algunas realizaciones una forma cristalina de la invención comprende menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 2,5%, menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,5% de impurezas. Las impurezas generalmente incluyen cualquier cosa que no sea la forma cristalina sustancialmente aislada, incluyendo, por ejemplo, otras formas cristalinas y otras sustancias.

[0034] En algunas realizaciones, una forma cristalina del compuesto de Fórmula A está sustancialmente libre de otras formas cristalinas. La frase "sustancialmente libre de otras formas cristalinas" significa que una forma cristalina particular del compuesto de Fórmula A comprende más de aproximadamente el 80%, más de aproximadamente el 90%, más de aproximadamente el 95%, más de aproximadamente el 98%, más de aproximadamente el 99% o más de aproximadamente el 99,5% en peso de la forma cristalina particular.

Forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A

[0035] En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de Fórmula A es la Forma IA. En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A es anhidra y no disuelta. La preparación del compuesto de la Forma IA del compuesto de Fórmula A se describe en el Ejemplo 1. La forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A puede prepararse generalmente como se describe en el Ejemplo 2.

[0036] La forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A puede identificarse mediante firmas únicas con respecto a, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA). En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD como se muestra en la Figura 1. Los picos del patrón XRPD se enumeran en la Tabla 1.

[0037] En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0038] En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; y $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$; y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; y $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0039] En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$; y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0040] En algunas realizaciones, la Forma IA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un termograma DSC que comprende un pico endotérmico que tiene un máximo a aproximadamente 193°C . En algunas realizaciones, la Forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A tiene un termograma DSC como se muestra en la Figura 2.

[0041] En algunas realizaciones, la forma cristalina IA del compuesto de Fórmula A tiene un trazado TGA como se muestra en la Figura 3.

Forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A

[0042] En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de Fórmula A es la Forma IIA. En algunas realizaciones, la Forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A es anhidra y no disuelta. Esta forma cristalina puede prepararse generalmente como se describe en el Ejemplo 3.

[0043] La forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A puede identificarse mediante firmas únicas con respecto a, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA). En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD como se muestra en la Figura 4. Los picos del patrón XRPD se enumeran en la Tabla 2.

[0044] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0045] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; y $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; y $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; y $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0046] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; y $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; y $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; y $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0047] En algunas realizaciones, la Forma IIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un termograma DSC que comprende un pico endotérmico que tiene un máximo a aproximadamente 180°C . En algunas realizaciones, la Forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A tiene un termograma DSC como se muestra en la Figura 5.

[0048] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIA del compuesto de Fórmula A tiene un trazado TGA como se muestra en la Figura 6.

Forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A

[0049] En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de Fórmula A es la Forma IIIA. En algunas realizaciones, la Forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A es anhidra y no disuelta. Esta forma cristalina puede prepararse generalmente como se describe en el Ejemplo 4.

[0050] La forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A puede identificarse mediante firmas únicas con respecto a, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA). En algunas realizaciones, la Forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD como se muestra en la Figura 7. Los picos del patrón XRPD se enumeran en la Tabla 3.

[0051] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0052] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; y $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,1^\circ \pm$

0,2°; 24,6° ± 0,2°; 24,8° ± 0,2°; y 27,5° ± 0,2°. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ: 10,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 14,2° ± 0,2°; y 20,3° ± 0,2°.

[0053] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ: 8,1° ± 0,2°; 10,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 14,2° ± 0,2°; 16,4° ± 0,2°; 17,1° ± 0,2°; 17,9° ± 0,2°; 20,3° ± 0,2°; y 24,1° ± 0,2°. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ: 10,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 14,2° ± 0,2°; 16,4° ± 0,2°; 17,1° ± 0,2°; 17,9° ± 0,2°; 20,3° ± 0,2°; 20,8° ± 0,2°; 24,1° ± 0,2°; 24,6° ± 0,2°; 24,8° ± 0,2°; y 27,5° ± 0,2°. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ: 10,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 14,2° ± 0,2°; 16,4° ± 0,2°; 17,1° ± 0,2°; 17,9° ± 0,2°; 20,3° ± 0,2°; y 24,1° ± 0,2°.

[0054] En algunas realizaciones, la Forma IIIA del compuesto de Fórmula A se caracteriza por un termograma DSC que comprende un pico endotérmico que tiene un máximo a aproximadamente 143 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A tiene un termograma DSC como se muestra en la Figura 8.

[0055] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIIA del compuesto de Fórmula A tiene un trazado TGA como se muestra en la Figura 9.

Sal de ácido bromhídrico de fórmula A

[0056] En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona una sal de ácido bromhídrico del compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la sal de ácido bromhídrico del compuesto de Fórmula A es una relación estequiométrica 1:1 de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida y ácido bromhídrico. La forma de sal de ácido bromhídrico puede prepararse generalmente como se describe en el Ejemplo 11.

[0057] En algunas realizaciones, la sal de ácido bromhídrico del compuesto de Fórmula A es cristalina. En algunas realizaciones, la sal de ácido bromhídrico del compuesto de Fórmula A es una forma cristalina solvatada. En algunas realizaciones, la sal de ácido bromhídrico del compuesto de Fórmula A es una forma cristalina de solvato de metanol.

Formas cristalinas del compuesto de fórmula B (No forman parte de las reivindicaciones)

[0058] El compuesto de Fórmula B puede aislarse en numerosas formas cristalinas, incluyendo, por ejemplo, formas cristalinas que son anhidras y/o no solubles. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula B son anhidras. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula B son no solubles. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula B son anhidras y no solubles. Por "anhidro" se entiende que la forma cristalina del compuesto de Fórmula B no contiene esencialmente agua ligada en la estructura de la red cristalina, es decir, el compuesto no forma un hidrato cristalino.

[0059] En algunas realizaciones, las formas cristalinas aquí proporcionadas pueden prepararse, por ejemplo, mediante un proceso que comprende disolver 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida en un disolvente para formar una mezcla y cristalizar el compuesto a partir de la mezcla.

[0060] En algunas realizaciones, el proceso comprende además calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

[0061] En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además heptano.

[0062] En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona una forma cristalina del compuesto 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, que se prepara según un proceso proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, la forma cristalina es la Forma IB descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la forma cristalina es la Forma IIB descrita en el presente documento.

[0063] En algunas realizaciones, las formas cristalinas de la invención están sustancialmente aisladas. Por "sustancialmente aislado" se entiende que una forma cristalina particular del compuesto de Fórmula B está al menos parcialmente aislada de impurezas. Por ejemplo, en algunas realizaciones una forma cristalina de la invención comprende menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 2,5%, menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,5% de impurezas. Las impurezas generalmente incluyen cualquier cosa que no sea la forma cristalina sustancialmente aislada, incluyendo, por ejemplo, otras formas cristalinas y otras sustancias.

[0064] En algunas realizaciones, una forma cristalina del compuesto de Fórmula B está sustancialmente libre de otras formas cristalinas. La frase "sustancialmente libre de otras formas cristalinas" significa que una forma cristalina particular del compuesto de Fórmula B comprende más de aproximadamente el 80%, más de aproximadamente el 90%, más de aproximadamente el 95%, más de aproximadamente el 98%, más de aproximadamente el 99% o más de aproximadamente el 99,5% en peso de la forma cristalina particular.

Forma cristalina IB del compuesto de fórmula B (No forma parte de las reivindicaciones)

[0065] En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de Fórmula B es la Forma IB. En algunas realizaciones, la forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B es anhidra y no disuelta. La preparación del compuesto de Fórmula B se describe en los Ejemplos 5 y 6. La forma cristalina IB puede prepararse generalmente como se describe en el ejemplo 7.

[0066] La forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B puede ser identificada por firmas únicas con respecto a, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo (XRPD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la Forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 10. Los picos del patrón XRPD se enumeran en la Tabla 4.

[0067] En algunas realizaciones, la forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; y $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; y $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; y $27,1^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; y $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0068] En algunas realizaciones, la forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; y $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; y $27,1^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; y $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; y $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0069] En algunas realizaciones, la Forma IB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un termograma DSC que comprende un pico endotérmico que tiene un máximo a aproximadamente 174°C . En algunas realizaciones, la Forma cristalina IB del compuesto de Fórmula B tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

Forma cristalina IIB del compuesto de fórmula B (No forma parte de las reivindicaciones)

[0070] En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de Fórmula B es la Forma IIB. En algunas realizaciones, la Forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B es anhidra y no disuelta. Esta forma cristalina puede prepararse generalmente como se describe en el Ejemplo 8.

[0071] La forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B puede identificarse mediante firmas únicas con respecto a, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo (XRPD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la Forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 12. Los picos del patrón XRPD se enumeran en la Tabla 5.

[0072] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $4,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos

de 2θ , a $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0073] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; y $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; y $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$; y $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0074] En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$; y $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; y $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0075] En algunas realizaciones, la Forma IIB del compuesto de Fórmula B se caracteriza por un termograma DSC que comprende un pico endotérmico que tiene un máximo a aproximadamente 165°C . En algunas realizaciones, la Forma cristalina IIB del compuesto de Fórmula B tiene un termograma DSC como se muestra en la Figura 13.

Formas cristalinas del compuesto de fórmula C (No forman parte de las reivindicaciones)

[0076] El compuesto de Fórmula C puede aislarse en numerosas formas cristalinas, incluyendo, por ejemplo, formas cristalinas que son anhidras y/o no solubles. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula C son anhidras. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula C son no solubles. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula C son anhidras y no solubles. Por "anhidro" se entiende que la forma cristalina del compuesto de Fórmula C no contiene esencialmente agua ligada en la estructura de la red cristalina, es decir, el compuesto no forma un hidrato cristalino.

[0077] En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona un proceso de preparación de una forma cristalina del compuesto 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil- d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida. En algunas realizaciones, el proceso comprende disolver 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil- d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida en un disolvente para formar una mezcla y cristalizar el compuesto a partir de la mezcla.

[0078] En algunas realizaciones, el proceso comprende además calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C . En algunas realizaciones, el proceso comprende además enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

[0079] En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además heptano.

[0080] La presente solicitud proporciona además una forma cristalina del compuesto 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil- d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, que se prepara según un proceso proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, la forma cristalina es la forma IC descrita en el presente documento.

[0081] En algunas realizaciones, las formas cristalinas de la invención están sustancialmente aisladas. Por "sustancialmente aislado" se entiende que una forma cristalina particular del compuesto de Fórmula C está al menos parcialmente aislada de impurezas. Por ejemplo, en algunas realizaciones una forma cristalina de la invención comprende menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 2,5%, menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,5% de impurezas. Las impurezas generalmente incluyen cualquier cosa que no sea la forma cristalina sustancialmente aislada, incluyendo, por ejemplo, otras formas cristalinas y otras sustancias.

[0082] En algunas realizaciones, una forma cristalina del compuesto de Fórmula C está sustancialmente libre de otras formas cristalinas. La frase "sustancialmente libre de otras formas cristalinas" significa que una forma cristalina particular del compuesto de Fórmula C comprende más de aproximadamente el 80%, más de aproximadamente el 90%, más de aproximadamente el 95%, más de aproximadamente el 98%, más de aproximadamente el 99% o más de aproximadamente el 99,5% en peso de la forma cristalina particular.

Forma cristalina IC del compuesto de fórmula C (No forma parte de las reivindicaciones)

[0083] En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de Fórmula C es la forma cristalina IC. En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C es anhidra y no disuelta. La preparación del compuesto de Fórmula C del compuesto de Fórmula C se describe en el Ejemplo 9. La forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C puede prepararse generalmente como se describe en el Ejemplo 10.

[0084] La forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C puede identificarse mediante firmas únicas con respecto a, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo (XRPD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C se caracteriza por un patrón XRPD como se muestra en la Figura 14. Los picos del patrón XRPD se enumeran en la Tabla 6

[0085] En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico, en términos de 2θ , a $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; y $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; y $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C tiene un patrón XRPD que comprende los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$; y $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0086] En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; y $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; y $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C tiene un patrón XRPD que comprende 2 o más, 3 o más, o 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; y $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0087] En algunas realizaciones, la Forma IC del compuesto de Fórmula C se caracteriza por un termograma DSC que comprende un pico endotérmico que tiene un máximo a aproximadamente 179°C . En algunas realizaciones, la forma cristalina IC del compuesto de Fórmula C tiene un termograma DSC como se muestra en la Figura 15.

Métodos de Uso

[0088] El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

[0089] Los compuestos (p. ej., sales y formas cristalinas) de la invención aquí descritos inhiben la actividad de la PI3Ky quinasa. En consecuencia, las sales y formas cristalinas de la invención descritas en el presente documento pueden utilizarse en métodos de inhibición de la P13Ky quinasa por contacto con la quinasa. En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas de la invención pueden utilizarse en métodos de inhibición de la actividad de PI3Ky en un individuo/paciente que necesite la inhibición administrando una cantidad eficaz de una sal o forma cristalina descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, modular es inhibir. En algunas realizaciones, el contacto es *in vivo*. En algunas realizaciones, el contacto es *ex vivo*. Ventajosamente, las formas cristalinas aquí descritas demuestran mejor eficacia y perfiles favorables de seguridad y toxicidad en estudios con animales.

[0090] En algunas realizaciones, el P13Ky incluye una mutación. Una mutación puede consistir en la sustitución de un aminoácido por otro, o en la supresión de uno o varios aminoácidos. En tales realizaciones, la mutación puede estar presente en el dominio quinasa del P13Ky.

[0091] En algunas realizaciones, la sal o forma cristalina inhibe además PI3K δ .

[0092] Las sales y formas cristalinas aquí descritas pueden ser selectivas. Por "selectivo" se entiende que la sal o la forma cristalina se une o inhibe la P13Ky con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otra quinasa. En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas de la divulgación son inhibidores selectivos de PI3Ky sobre PI3K δ , PI3K α y PI3K β . En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas de la divulgación son inhibidores selectivos de PI3Ky sobre PI3K α y PI3K β . En algunas realizaciones, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, a o 20 veces sobre PI3K δ según lo medido por los ensayos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la selectividad puede probarse a la concentración de $2\ \mu\text{M}$ de ATP de cada enzima. En algunas realizaciones, la selectividad de las sales y formas cristalinas de la divulgación puede determinarse mediante ensayos celulares asociados con una actividad particular de PI3K quinasa.

- [0093]** Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a las sales y formas cristalinas de la invención para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la quinasa PI3Ky en un individuo (p. ej., paciente) administrando al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de una o más sales o formas cristalinas de la presente divulgación o una composición farmacéutica de la misma. Una enfermedad o trastorno asociado a la P13Ky puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente relacionado con la expresión o la actividad de la P13Ky, incluida la sobreexpresión y/o los niveles anormales de actividad.
- [0094]** En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno autoinmune, cáncer, enfermedad cardiovascular o enfermedad neurodegenerativa.
- [0095]** En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas), melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de color, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de piel, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer gástrico o sarcoma. En algunas realizaciones, el sarcoma es un tumor de Askin, un sarcoma botrioide, un condrosarcoma, un sarcoma de Ewings sarcoma, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcoma, cistosarcoma phyllodes, dermatofibrosarcoma protuberans, tumor desmoide, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, sarcoma epiteliode, condrosarcoma extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfosarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibrosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial o sarcoma pleomórfico indiferenciado.
- [0096]** En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es mesotelioma o adenocarcinoma. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es el mesotelioma. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es un adenocarcinoma.
- [0097]** En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es leucemia mieloide aguda (p. ej., leucemia monocítica aguda), linfoma linfocítico pequeño, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), mieloma múltiple, leucemia linfoblástica de células T actuantes (T-ALL) linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica granular grande, neoplasia de células t maduras (periférica) (PTCL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) o linfoma linfoblástico. En algunas realizaciones, la neoplasia de células T maduras (periféricas) (PTCL) es leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de células NK, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes (tipo células T), linfoma de células T tipo enteropatía, leucemia/linfoma de células T del adulto o linfoma angioinmunoblástico de células T En algunas realizaciones, el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) es un LACG sistémico o un LACG cutáneo primario.
- [0098]** En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin/linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células del manto, linfoma linfocítico pequeño, linfoma folicular, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, linfoma linfoplasmocítico, linfoma extranodal de la zona marginal, macroglobulinemia de Waldenstrom's macroglobulinemia, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, linfoma del tejido linfático asociado a mucosas (MALT), linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, granulomatosis linfomatoide, linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma de efusión primaria, linfoma intravascular de células B grandes, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma extramedular, mieloma latente (también conocido como mieloma asintomático), gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) o linfoma difuso de células B grandes.
- [0099]** Las MDSC (células supresoras derivadas de mieloides) son un grupo heterogéneo de células inmunitarias del linaje mieloide (una familia de células que se originan en las células madre de la médula ósea). Las MDSC se expanden fuertemente en situaciones patológicas como las infecciones crónicas y el cáncer, como resultado de una hematopoyesis alterada. Las MDSC se diferencian de otros tipos de células mieloides en que poseen una fuerte actividad inmunosupresora en lugar de propiedades inmunoestimuladoras. Al igual que otras células mieloides, las MDSC interactúan con otros tipos de células inmunitarias, como las células T, las células dendríticas, los macrófagos y las células asesinas naturales, para regular sus funciones. En algunas realizaciones, los compuestos, etc. aquí descritos pueden utilizarse en métodos relacionados con tejido canceroso (p. ej., tumores) con alta infiltración de MDSCs, incluyendo Tumores sólidos con alto nivel basal de infiltración de macrófagos y/o MDSCs.
- [0100]** En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células del manto, linfoma linfocítico pequeño, linfoma folicular, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de zona marginal extraganglionar, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, linfoma del tejido linfático asociado a mucosas (MALT), linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, granulomatosis linfomatoide, linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma de efusión primaria, linfoma intravascular de células B grandes, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma extramedular, mieloma latente (también conocido como mieloma asintomático), gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) o linfoma difuso de células B grandes.
- [0101]** En algunas realizaciones, el linfoma no Hodgkin (NHL) es NHL recidivante, NHL refractario, NHL folicular recidivante, NHL indolente (iNHL) o NHL agresivo (aNHL).

[0102] En algunas realizaciones, el linfoma difuso de células B grandes es un linfoma difuso de células B grandes similar a células B activadas (ABC) o un linfoma difuso de células B grandes de centro germinal (GCB).

[0103] En algunas realizaciones, el linfoma de Burkitt es un linfoma de Burkitt endémico, un linfoma de Burkitt esporádico o un linfoma similar al de Burkitt.

[0104] En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, asma, alergia (p. ej., rinitis alérgica), pancreatitis, psoriasis, anafilaxia, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), trombosis, meningitis, encefalitis, retinopatía diabética, hipertrofia prostática benigna, miastenia grave, síndrome de Sjögren, osteoartritis, reestenosis o aterosclerosis.

[0105] En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es hipertrofia cardíaca, disfunción miocítica cardíaca, síndrome coronario agudo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis crónica, presión arterial elevada, isquemia, isquemia-reperusión, vasoconstricción, anemia (p. ej., anemia hemolítica, anemia aplásica o anemia pura de células rojas), infección bacteriana, infección vírica, rechazo del injerto, enfermedad renal, shock anafiláctico fibrosis, atrofia del músculo esquelético, hipertrofia del músculo esquelético, angiogénesis, sepsis, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante alogénico o xenogénico, glomeruloesclerosis, fibrosis renal progresiva, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), fibrosis pulmonar idiopática, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis, nefritis lúpica, pénfigo o nefropatía membranosa.

[0106] En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), presión arterial elevada, isquemia, isquemia-reperusión, vasoconstricción, anemia (p. ej., anemia hemolítica, anemia aplásica o anemia pura de células rojas), infección bacteriana, infección vírica, rechazo del injerto, enfermedad renal, shock anafiláctico fibrosis, atrofia del músculo esquelético, hipertrofia del músculo esquelético, angiogénesis, sepsis, rechazo de injertos, glomeruloesclerosis, fibrosis renal progresiva, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), anemia hemolítica autoinmune, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, pénfigo o nefropatía membranosa.

[0107] En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer, un traumatismo del sistema nervioso central o un derrame cerebral.

[0108] En algunas realizaciones, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una PTI recidivante o refractaria.

[0109] En algunas realizaciones, la vasculitis es la enfermedad de Behcet, el síndrome de Cogan, la arteritis de células gigantes, la polimialgia reumática (PMR), la arteritis de Takayasu, la enfermedad de Buerger (tromboangiitis obliterante), vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis mixta por crioglobulinemia (esencial o inducida por el virus de la hepatitis C (HCV)), púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), vasculitis por hipersensibilidad, poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener o vasculitis sistémica asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA).

[0110] La presente divulgación proporciona además una sal o forma cristalina descrita en el presente documento, para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

[0111] La presente divulgación proporciona además el uso de una forma cristalina descrita en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

[0112] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "contacto" se refiere a la unión de las partes indicadas en un sistema *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, "contactar" una PI3K con una sal o forma cristalina de la divulgación incluye la administración de una forma cristalina de la presente divulgación a un individuo o paciente, tal como un humano, que tenga una PI3K, así como, por ejemplo, introducir una sal o forma cristalina de la divulgación en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga la PI3K.

[0113] Se cree que las sales y formas cristalinas aquí proporcionadas, o cualquiera de sus formas de realización, pueden poseer un perfil farmacológico satisfactorio y propiedades biofarmacéuticas prometedoras, tales como perfil toxicológico, metabolismo y propiedades farmacocinéticas, solubilidad y permeabilidad. Se entenderá que la determinación de las propiedades biofarmacéuticas apropiadas está dentro del conocimiento de un experto en la materia, p. ej., la determinación de la citotoxicidad en células o la inhibición de ciertas dianas o canales para determinar la toxicidad potencial.

[0114] Como se usa aquí, el término "individuo" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

[0115] Como se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de sal activa, forma cristalina o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo

o humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

[0116] Como se usa aquí, el término "tratar" o "tratamiento" puede referirse a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

[0117] En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas de la invención son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en el presente documento; *p. ej.*, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapias Combinadas

I. Terapias de puntos de control inmunitarios

[0118] En algunas realizaciones, los inhibidores de PI3Kγ proporcionados en el presente documento pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios para el tratamiento del cáncer como se describe en el presente documento. En una realización, la combinación con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios descritos en el presente documento puede utilizarse para el tratamiento del melanoma. Las sales y formas cristalinas de la presente divulgación pueden utilizarse en combinación con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control inmunitarios como CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, HPK1, CD137 (también conocida como 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas formas de realización, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimuladora seleccionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control inhibidora seleccionada entre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT y VISTA. En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas de la divulgación aquí proporcionadas pueden usarse en combinación con uno o más agentes seleccionados entre inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD 160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

[0119] En algunas realizaciones, los inhibidores de PI3Kγ aquí proporcionados pueden usarse en combinación con uno o más agonistas de moléculas de punto de control inmunitario, *p. ej.*, OX40, CD27, OX40, GITR y CD 137 (también conocido como 4-1BB).

[0120] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD 1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.

[0121] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, *p. ej.*, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 o AMP-224. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otro(s) agente(s) anticanceroso(s) incluye(n) terapias con anticuerpos como el 4-1BB (*p. ej.*, urelumab, utomilumab).

[0122] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, *p. ej.*, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736.

[0123] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1 y PD-L1, *p. ej.*, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1. En algunas realizaciones, el anti-PD-1/PD-L1 es MCLA-136.

[0124] En algunas realizaciones, el inhibidor es MCLA-145.

[0125] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, *p. ej.*, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884, o CP-675,206.

[0126] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, *p. ej.*, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016, LAG525, o INCAGN2385.

[0127] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de TIM3, p. ej., un anticuerpo anti-TIM3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TIM3 es INCAGN2390, MBG453 o TSR-022.

5 **[0128]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de GITR, p. ej., un anticuerpo anti-GITR. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 o MEDI1873.

10 **[0129]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de OX40, p. ej., un anticuerpo agonista de OX40 o una proteína de fusión de OX40L. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 o BMS-986178. En algunas formas de realización, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

15 **[0130]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CD20, p. ej., un anticuerpo anti-CD20. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD20 es obinutuzumab o rituximab.

20 **[0131]** Las sales y formas cristalinas de la presente divulgación pueden utilizarse en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas realizaciones, uno de los dominios del anticuerpo biespecífico se dirige a PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o receptor TGFβ.

25 **[0132]** En algunas realizaciones, los inhibidores de PI3K aquí proporcionados pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de enzimas metabólicas. En algunas realizaciones, el inhibidor de la enzima metabólica es un inhibidor de IDO1, TDO o arginasa. Algunos ejemplos de inhibidores de IDO1 son epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 y LY338196.

30 **[0133]** Como se ha indicado anteriormente, los compuestos, inhibidores, agentes, etc. adicionales pueden combinarse con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

30 II. Terapias contra el cáncer

[0134] El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por múltiples vías de señalización. Por lo tanto, es útil combinar diferentes inhibidores de enzimas/proteínas/receptores, que muestran diferentes preferencias en las dianas cuyas actividades modulan, para tratar dichas afecciones. Dirigirse a más de una vía de señalización (o a más de una molécula biológica implicada en una vía de señalización determinada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia al fármaco en una población celular, y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

40 **[0135]** Las sales y formas cristalinas de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de enzimas/proteínas/receptores o una o más terapias para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer. Entre los ejemplos de enfermedades e indicaciones tratables con terapias combinadas se incluyen las descritas en el presente documento. Algunos ejemplos de cánceres son los tumores sólidos y los tumores líquidos, como los cánceres de la sangre.

45 **[0136]** Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, agentes inmuno-oncológicos, inhibidores de enzimas metabólicas, inhibidores de receptores de quimiocinas, e inhibidores de fosfatasa, así como terapias dirigidas como inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF y FAK quinasa como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2006/056399. Otros agentes, como los anticuerpos terapéuticos, pueden utilizarse en combinación con las sales y formas cristalinas de la presente divulgación para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a PI3K. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultánea o secuencialmente.

50 **[0137]** Por ejemplo, las sales y formas cristalinas tal como se divulgan en el presente documento pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades o trastornos descritos en el presente documento: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, 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 y B-Raf. Ejemplos no limitantes de inhibidores que pueden combinarse con las sales y formas cristalinas de la presente divulgación para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades y trastornos descritos en el presente documento incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, p. ej., INCB54828, INCB62079 e INCB63904), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110), un inhibidor de IDO (por ejemplo, epacadostat, NLG919 o BMS-986205), un inhibidor de LSD1 (por ejemplo, INCB59872 e INCB60003), un inhibidor de la TDO, un inhibidor de PI3K-delta (por ejemplo, INCB50797 e INCB50465), un inhibidor de Pim, un inhibidor de CSF1R, un receptor de tirosina quinasas TAM (Tyro-3, Axl y Mer), un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC) como un inhibidor de HDAC8, un inhibidor de angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucina, inhibidores de los miembros bromo y extra terminales de la familia (por ejemplo, inhibidores del bromodominio o inhibidores BET como INCB54329 e INCB57643) y un antagonista

del receptor de adenosina o combinaciones de los mismos.

[0138] En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas aquí descritas se administran con un inhibidor de PI3Kδ. En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas aquí descritas se administran con un inhibidor de JAK. En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas aquí descritas se administran con un inhibidor de JAK1 o JAK2 (p. ej., baricitinib o ruxolitinib). En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas aquí descritas se administran con un inhibidor de JAK1. En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas aquí descritas se administran con un inhibidor de JAK1, que es selectivo sobre JAK2.

[0139] Ejemplos de anticuerpos para uso en terapia combinada incluyen pero no se limitan a Trastuzumab (p.ej. anti-HER2), Ranibizumab (p.ej. anti-VEGF-A), Bevacizumab (nombre comercial Avastin, p.ej. anti-VEGF, Panitumumab (p.ej. anti-EGFR), Cetuximab (p.ej. anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) y anticuerpos dirigidos a c-MET.

[0140] Uno o más de los siguientes agentes pueden utilizarse en combinación con las sales y formas cristalinas de la presente divulgación y se presentan como una lista no limitativa: un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epothilones, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), anticuerpos contra el EGFR, intrón, ara-C, adriamicina, citoxán, gemcitabina, mostaza uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucil, pipobromán, trietilenemelamina, trietilenofofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, ELOXATIN™ (oxaliplatino), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17.alfa.etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbino, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastin, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan), TRISENOX™ (trióxido de arsénico), XELODA™ (capecitabina), vinorelbina, porfimer, ERBITUX™ (cetuximab), tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerazol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225 (cetuximab), Campath, (alemtuzumab), clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP y MDL-101.731.

[0141] Las sales y formas cristalinas de la presente divulgación pueden utilizarse además en combinación con otros métodos de tratamiento de cánceres, por ejemplo mediante quimioterapia, terapia de irradiación, terapia dirigida a tumores, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Entre los ejemplos de inmunoterapia se incluyen el tratamiento con citoquinas (p. ej., interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal, transferencia adoptiva de células T, agonistas del receptor Toll, agonistas STING, viroterapia oncolítica y pequeñas moléculas inmunomoduladoras, incluida la talidomida o el inhibidor JAK1/2 y similares. Las sales y formas cristalinas pueden administrarse en combinación con uno o más fármacos anticancerígenos, como un quimioterápico. Ejemplos de quimioterapéuticos incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucil, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromán, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib y zoledronato.

[0142] Ejemplos adicionales de quimioterapéuticos incluyen inhibidores del proteosoma (p. ej., bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

[0143] Ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides como la dexametasona o la prednisona.

[0144] Ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC™), nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib, y sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl adecuados incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies divulgados en U.S. Pat. de

EE.UU. N.º 5.521.184, WO 04/005281, y N.º Ser. 60/578,491).

[0145] Ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen midostaurina, lestaurtinib, linifanib, sunitinib, sunitinib, maleato, sorafenib, quizartinib, crenolanib, pacritinib, tandutinib, PLX3397 y ASP2215, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, según se describen en WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

[0146] Ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen dabrafenib, sorafenib y vemurafenib, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, según se describen en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444.

[0147] Ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520, y GSK2256098, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, según se describen en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

[0148] En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas de la divulgación pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de la quinasa incluyendo imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de la quinasa.

[0149] En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas de la divulgación pueden usarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas de la divulgación pueden utilizarse en combinación con un quimioterapéutico proporcionado en el presente documento. Por ejemplo, los agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple, pueden incluir, sin limitación, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple son los inhibidores de las quinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. En algunas formas de realización, el agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Algunos ejemplos de agentes alquilantes son la ciclofosfamida (CY), el melfalán (MEL) y la bendamustina. En algunas formas de realización, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas formas de realización, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas formas de realización, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM). Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de PI3K de la presente divulgación con un agente adicional.

[0150] En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas de la divulgación pueden usarse en combinación con un inhibidor de JAK o PI3Kδ.

[0151] Los agentes pueden combinarse con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

[0152] Las sales y formas cristalinas de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores o una o más terapias para el tratamiento de infecciones. Algunos ejemplos de infecciones son las infecciones víricas, bacterianas, fúngicas o parasitarias.

[0153] En algunas realizaciones, un corticosteroide tal como dexametasona es administrado a un paciente en combinación con los compuestos de la divulgación donde la dexametasona es administrada intermitentemente en oposición a continuamente.

[0154] Las sales y formas cristalinas de la presente divulgación tal como se describen en el presente documento pueden combinarse con otro agente inmunogénico, como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluidas proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citoquinas inmunoestimulantes. Ejemplos no limitantes de vacunas tumorales que pueden utilizarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, como péptidos de gp 100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citocina GM-CSF.

[0155] Las sales y formas cristalinas de la presente divulgación descritas en el presente documento pueden utilizarse en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas realizaciones, las vacunas tumorales incluyen las proteínas de los virus implicados en los cánceres humanos, como los virus del papiloma humano (VPH), los virus de la hepatitis (VHB y VHC) y el virus del sarcoma de herpes de Kaposi (VHSK). En algunas realizaciones, las sales y formas cristalinas de la presente divulgación pueden utilizarse en combinación con antígeno específico de tumor, como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas realizaciones, las sales y las formas cristalinas pueden combinarse con la inmunización de células dendríticas para activar potentes respuestas antitumorales.

[0156] Las sales y formas cristalinas de la presente divulgación pueden utilizarse en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que dirigen células efectoras que expresan receptores Fe alfa o Fe gamma a células

tumorales. Las sales y formas cristalinas de la presente divulgación también pueden combinarse con péptidos macrocíclicos que activan la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped.

[0157] En algunas otras realizaciones, las combinaciones de las sales y formas cristalinas de la divulgación con otros agentes terapéuticos pueden administrarse a un paciente antes, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de células madre. Las sales y formas cristalinas de la presente divulgación pueden utilizarse en combinación con el trasplante de médula ósea para el tratamiento de diversos tumores de origen hematopoyético.

[0158] Las sales y formas cristalinas pueden utilizarse en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmunitaria frente a patógenos, toxinas y antígenos propios. Ejemplos de patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil, incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna eficaz, o patógenos para los que las vacunas convencionales son menos que completamente eficaces. Entre otros, VIH, Hepatitis (A, B y C), Gripe, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

[0159] Los virus que causan infecciones tratables mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, virus del papiloma humano, virus de la gripe, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo grave, virus del ébola, virus del sarampión, virus del herpes (p. ej., VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus de Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus arbovirales de la encefalitis.

[0160] Las bacterias patógenas que causan infecciones tratables por los métodos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos neumonococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme de Lyme.

[0161] Los hongos patógenos que causan infecciones tratables por los métodos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum. Los parásitos patógenos que causan infecciones tratables mediante los métodos de la divulgación incluyen, entre otros, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp, Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi y Nippostrongylus brasiliensis.

[0162] Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la materia. Además, su administración se describe en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en el "Physicians' Desk Reference" (PDR, p. ej., edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

Formulaciones y Formas Farmacéuticas

[0163] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos (p. ej., sales y formas cristalinas) de la divulgación pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en el arte farmacéutico, y pueden administrarse por una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador, intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, p. ej., intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis única en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

[0164] La presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, el compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas formas de realización, la composición es adecuada para la administración tópica. Al elaborar las composiciones de la divulgación, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un portador de este tipo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, cachés, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados.

estériles.

[0165] Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para obtener el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula inferior a 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de las partículas puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, p. ej., aproximadamente de 40 mesh.

[0166] Los compuestos de la divulgación pueden molerse utilizando procedimientos de molienda conocidos, como la molienda en húmedo, para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la divulgación pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, p. ej., véase la Ap. Internacional. N° WO2011/000196.

[0167] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes como metilhidroxibenzoatos y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la divulgación pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

[0168] Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis desde aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente desde aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[0169] En algunas realizaciones, las composiciones de la divulgación contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que se trata de composiciones que contienen de 5 a 10, de 10 a 15, de 15 a 20, de 20 a 25, de 25 a 30, de 30 a 35, de 35 a 40, de 40 a 45 o de 45 a 50 mg del principio activo.

[0170] En algunas realizaciones, las composiciones de la divulgación contienen de unos 50 a unos 500 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que se trata de composiciones que contienen entre 50 y 100, entre 100 y 150, entre 150 y 200, entre 200 y 250, entre 250 y 300, entre 350 y 400, o entre 450 y 500 mg del principio activo.

[0171] En algunas realizaciones, las composiciones de la divulgación contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que se trata de composiciones que contienen entre 500 y 550, entre 550 y 600, entre 600 y 650, entre 650 y 700, entre 700 y 750, entre 750 y 800, entre 800 y 850, entre 850 y 900, entre 900 y 950, o entre 950 y 1000 mg del principio activo.

[0172] Se pueden utilizar dosis similares de los compuestos descritos en el presente documento en los métodos y usos de la divulgación.

[0173] El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio rango de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada generalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la condición que se tratará, la ruta elegida de la administración, el compuesto real administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

[0174] Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando nos referimos a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo suele estar disperso uniformemente por toda la composición, de modo que ésta puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente divulgación.

[0175] Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y otro externo, este último en forma de sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Para dichas capas o recubrimientos entéricos pueden utilizarse diversos materiales, entre los que se incluyen diversos ácidos poliméricos y

mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0176] Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones de la presente divulgación para su administración por vía oral o inyectable incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente aromatizados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

[0177] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, como se describe *supra*. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o éste puede acoplarse a una mascarilla facial, una tienda de campaña o un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal a partir de dispositivos que administren la formulación de forma adecuada.

[0178] Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados entre, por ejemplo, parafina líquida, polioxietileno alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes, p. ej., glicerínemonostearato, PEG-glicerínemonostearato y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse utilizando alcohol isopropílico y agua, convenientemente en combinación con otros componentes como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2, o al menos aproximadamente 5 % en peso del compuesto de la divulgación. Las formulaciones tópicas pueden envasarse adecuadamente en tubos de, por ej. 100 g que opcionalmente se asocian con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, p. ej., psoriasis u otra afección cutánea.

[0179] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se administre, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la enfermedad que se esté tratando, así como del criterio del médico que atienda al paciente, en función de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y otros similares.

[0180] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un soporte acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones compuestas estará típicamente entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9 y más preferentemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará lugar a la formación de sales farmacéuticas.

[0181] La dosis terapéutica de un compuesto de la presente divulgación puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que lo prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la divulgación en una composición farmacéutica puede variar en función de diversos factores, como la dosis, las características químicas (p. ej., la hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contenga aproximadamente del 0,1 al 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente concreto, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales.

[0182] Las composiciones de la divulgación pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran en el presente documento.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

[0183] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos marcados (p. ej., sales y formas cristalinas) de la divulgación (radiomarcados, marcados con fluorescencia, etc.) que serían útiles no sólo en técnicas de formación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar PI3K en muestras de tejido,

incluyendo humano, y para identificar ligandos de PI3K mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. La sustitución de uno o más de los átomos de los compuestos de la presente divulgación también puede ser útil para generar ADME (Adsorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) diferenciados. En consecuencia, la presente divulgación incluye ensayos PI3K que contienen dichos compuestos marcados o sustituidos.

[0184] La presente divulgación incluye además compuestos de la divulgación marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la divulgación en el que uno o más átomos se sustituyen o reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra típicamente en la naturaleza (*es decir*, de forma natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente divulgación incluyen, entre otros, ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{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 y ^{131}I . Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación pueden sustituirse por átomos de deuterio (por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} de Fórmula (I) pueden sustituirse opcionalmente por átomos de deuterio, como $-\text{CD}_3$ sustituyéndose por $-\text{CH}_3$). En algunas realizaciones, los grupos alquilo de las Fórmulas y/o Formas divulgadas pueden ser perdeuterados.

[0185] Uno o más átomos constituyentes de los compuestos aquí presentados pueden ser reemplazados o sustituidos con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas realizaciones, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto presentado aquí pueden ser reemplazados o sustituidos por deuterio (por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} pueden ser reemplazados por átomos de deuterio, como $-\text{CD}_3$ siendo sustituido por $-\text{CH}_3$). En algunas realizaciones, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas realizaciones, el compuesto incluye 1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, o 1-6 átomos de deuterio. En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno de un compuesto pueden ser reemplazados o sustituidos por átomos de deuterio.

[0186] En algunas realizaciones, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de hidrógeno, unidos a átomos de carbono de cualquier sustituyente de Fórmula A son cada uno opcionalmente reemplazado por un átomo de deuterio.

[0187] Los métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos son conocidos en el arte (Deuterium Labeling in Organic Chemistry por Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange por Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey y Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling por James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Los compuestos marcados isotópicamente pueden utilizarse en diversos estudios, como espectroscopia de RMN, experimentos de metabolismo y/o ensayos.

[0188] La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto puede ser preferible en algunas circunstancias. (Véase, *p. ej.*, A. Kerekes et.al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et.al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). En particular, la sustitución en uno o más sitios del metabolismo puede ofrecer una o más de las ventajas terapéuticas.

El radionucleido que se incorpore a los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcable. Por ejemplo, para el etiquetado *in vitro* de PI3K y los ensayos de competencia, pueden ser útiles los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S . Para aplicaciones de radioimagen pueden ser útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

[0190] Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas realizaciones, el radionucleido se selecciona del grupo formado por ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

[0191] La presente divulgación puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la divulgación. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto en la materia reconocerá fácilmente los métodos aplicables a los compuestos de la divulgación.

[0192] Un compuesto marcado de la divulgación puede utilizarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (*es decir*, un compuesto de prueba) que esté marcado puede evaluarse para determinar su capacidad de unirse a una PI3K monitorizando su variación de concentración al entrar en contacto con la PI3K, mediante el seguimiento del marcado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad de reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una PI3K (*es decir*, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar en la unión a la PI3K se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de cribado, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. En consecuencia, la concentración del compuesto estándar marcado se controla para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de ensayo, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de ensayo.

Kits

[0193] Las sales y formas cristalinas de la invención también pueden proporcionarse como kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a PI3K, como el cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sales y formas cristalinas de la divulgación. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los diversos componentes convencionales de los kits farmacéuticos, como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la materia. También pueden incluirse en el kit instrucciones, ya sea en forma de insertos o de etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

[0194] La invención se describirá con más detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen a título ilustrativo y no pretenden limitar en modo alguno la invención. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para obtener esencialmente los mismos resultados. Las sales y formas cristalinas de los Ejemplos han resultado ser inhibidores de P13Kγ según al menos un ensayo descrito en el presente documento.

EJEMPLOS

[0195] Las purificaciones LC-MS preparatorias de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masas de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito detalladamente en la bibliografía (véase, p. ej., "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); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)). Los compuestos separados se sometieron normalmente a cromatografía líquida analítica espectrometría de masas (LCMS) para el análisis de pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm, 2,1 x 50 mm, Tampones: fase móvil A: 0,025% TFA en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente 2% a 80% de B en 3 minutos con un caudal de 2,0 mL/minuto.

[0196] Algunos de los compuestos preparados también se separaron a escala preparativa mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía flash (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones típicas de una columna de cromatografía líquida preparativa de alta resolución en fase inversa (RP-HPLC) son las siguientes:

pH = 2 purificaciones: Columna Waters Sunfire™ Cis 5 μm, 30 x 100 mm o Waters XBridge™ Cis 5 μm, 30 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,1% TFA (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 60 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de Optimización de Métodos Específicos de Compuestos descrito en la bibliografía (véase p. ej. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

pH = 10 purificaciones: Columna Waters XBridge™ C₁ 5 μm, 30 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,1% NH₄OH en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 60 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de Optimización de Métodos Específicos para Compuestos descrito en la bibliografía (véase, p. ej. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

[0197] En los ejemplos siguientes, el análisis de difracción de rayos X en polvo se realizó en un difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Bruker D8 Advance ECO con los siguientes parámetros: fuente de radiación es Cu a 1,5418 Å y detector LYNXEYETM y potencia de rayos X de 40 KV, 25 mA. El polvo de la muestra se dispersó en un portamuestras de fondo cero. Las condiciones generales de medición fueron: Ángulo de inicio - 3°; Ángulo de parada - 30°; Muestreo - 0,015 grados; y Velocidad de exploración - 2 grados/min.

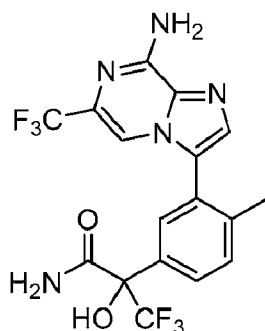
[0198] La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) se llevó a cabo en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instrument, Discovery DSC2500 con automuestreador. Las condiciones experimentales generales fueron: 20-300 °C a 10 °C/min, flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min, utilizando un platillo de aluminio para muestras.

[0199] El análisis termogravimétrico (TGA) se llevó a cabo en un Analizador Termogravimétrico TA Instrument, TGA5500 con un automuestreador en las siguientes condiciones: Rampa a 10 °C/min. de 25 °C a 600 °C; gas nitrógeno a 25 mL/min flujo de purga de equilibrio; y platillo de muestra de platino.

Ejemplo 1.
hidroxipropanamida.

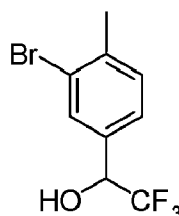
2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-

[0200]



Etapas 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

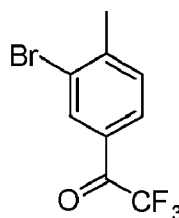
[0201]



[0202] Una solución de 3-bromo-4-metilbenzaldehído (6,51 g, 32,7 mmol) [Aldrich, 565334] en tetrahidrofurano (65,4 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con trimetil(trifluorometil)silano (6,28 mL, 42,5 mmol). La mezcla amarilla se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,654 mL, 0,654 mmol) a 0 °C y se agitó durante unos minutos a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se trató con agua (6,48 mL, 360 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (6,54 mL, 6,54 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción amarilla se diluyó con salmuera (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con cloruro amónico saturado (100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite de color canela. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando metil tert-butil éter (MTBE) en hexanos (0% a 50%) dio el producto deseado (8,42 g, 95,7%) como aceite amarillo. LCMS para $C_9H_7BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z = 251.0, 253.0; Encontrada: 250.9, 252.8.

Etapas 2. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetano-1-ona

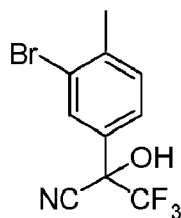
[0203]



[0204] Se trató una mezcla de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetano-1-ol (8,41 g, 31,3 mmol) en diclorometano (125 mL) a 0 °C con Dess-Martin periodinano (19,9 g, 46,9 mmol) y se agitó a RT durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró (por evaporación rotatoria con el baño maría ajustado a 30 °C) hasta un sólido aceitoso que se diluyó con éter dietílico (200 mL) que precipitó más sólidos. Esta mezcla se filtró sobre Celite® y el Celite® se enjuagó con éter dietílico adicional (200 mL). El filtrado se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 200 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido aceitoso. El sólido aceitoso se particionó entre éter dietílico (150 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 75 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (7,93 g, 95,0%) como un aceite que se utilizó sin más purificación. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ (M+H)⁺: m/z = 267.0, 269.0; Encontrada: 267.1, 268.9.

Etapa 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3, 3-trifluoro-2-hidroxiopropanenitrilo

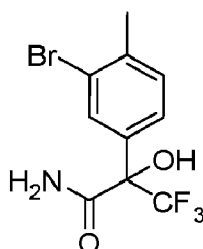
[0205]



[0206] Una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetano-1-ona (7,92 g, 29,7 mmol) en diclorometano (29,7 mL) se trató con trimetilsililcianuro (8,70 mL, 65,2 mmol), cianuro potásico (0,290 g, 4,45 mmol) y 18-corona-6 (0,290 g, 1,10 mmol) y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió con un baño de hielo debido a una exotermia tras la adición de 18-crown-6. La mezcla de reacción se concentró (por evaporación rotatoria con el baño de agua ajustado a 28 °C) para dar un sólido de color óxido. El sólido se disolvió en THF (29,6 mL), se enfrió a 0 °C, se trató con HCl 1,8 M (10,9 mL, 19,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente (rt) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La reconcentración a partir de hexanos dio el producto deseado (8,70 g, 99,8%) como un sólido naranja que se utilizó sin purificación adicional. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ ($M-CN$)⁺: m/z = 267.0, 269.0; Encontrada: 266.9, 269.0.

Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3, 3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (segundo enantiómero eluyente)

[0207]

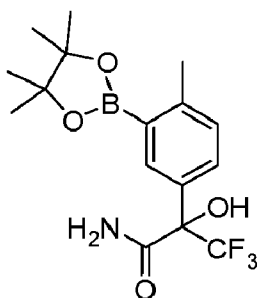


[0208] Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanenitrilo (8,70 g, 29,6 mmol) en 1,4-dioxano (59,2 mL) a 0 °C se trató con HCl concentrado (9,00 mL, 108 mmol) que se había enfriado previamente en un baño de hielo. Mientras se agitaba a 0 °C, se burbujeó la mezcla de reacción con gas HCl durante 45 min. Se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 61 h. La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 10 min para eliminar parte del HCl, se enfrió a 0 °C y se diluyó con salmuera (200 mL), agua (50 mL) y acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se separó y la acuosa se diluyó con agua (100 mL) para disolver los sólidos restantes. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando MTBE en hexanos (0% a 60%) dio el producto racémico como un sólido aceitoso amarillo. La mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250 mm, 5 micras], eluyendo con etanol al 95% en hexanos, a un caudal de 18 mL/min, cargando unos 100 mg en 2 mL de etanol) para dar el segundo enantiómero eluido deseado (4,50 g, 48,8%) como un aceite amarillo viscoso. El primer enantiómero que eluyó tuvo un tiempo de retención de 4,0 min. El segundo enantiómero que eluyó tuvo un tiempo de retención de 5,3 min.

[0209] **Segundo enantiómero eluyente:** 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 para $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 312.0, 314.0; Encontrada: 312.0, 314.0.

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

[0210]



[0211] Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (3,57 g, 11,5 mmol) (Ejemplo 1, Etapa 4, segundo enantiómero eluyente) en 1,4-dioxano (57,2 mL) se trató con bis(pinacolato)diboro (3,49 g, 13,7 mmol) y acetato potásico (3,71 g, 37,8 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,482 g, 0,687 mmol), se desgasificó durante 5 min y se agitó a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se filtró sobre Celite® y se enjuagó con acetato de etilo adicional (100 mL). El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta obtener una espuma marrón. La purificación mediante cromatografía en columna flash utilizando MTBE en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (3,35 g, 81,5%) como una espuma espesa de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.30 (s, 12H). LCMS para C₁₆H₂₂BF₃NO₄ (M+H)⁺: *m/z* = 360.2; Encontrada: 360.1.

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

[0212] Una solución de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (7,50 g, 26,7 mmol) y 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (10,5 g, 29,4 mmol) (Ejemplo 1, Etapa 5) en 1,4-dioxano (133 mL) se trató con carbonato potásico 1.0 M de carbonato potásico en agua (53,4 mL, 53,4 mmol), se desgasificó con nitrógeno 5 min, se trató con el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (3,27 g, 4,00 mmol), se desgasificó con nitrógeno otros 5 min, y se agitó a 100 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se trató con acetato de etilo (200 mL) y salmuera (50 mL), se filtró sobre Celite y el Celite se enjuagó con acetato de etilo adicional. Se separó la capa acuosa del filtrado y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta obtener una espuma marrón. La purificación mediante cromatografía en columna flash utilizando MeOH en diclorometano (0% a 10%) dio el producto deseado como una espuma roja/marrón que no era completamente pura. Este material se repurificó mediante cromatografía flash en columna utilizando MeOH en diclorometano (0% a 15%) para dar el producto deseado como una espuma naranja/marrón que aún no era completamente pura. Este material se repurificó mediante cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo (con un 5% de MeOH) en hexanos (0% a 100%) para dar el producto deseado como una espuma blanca que aún contenía una impureza. Este material se repurificó mediante cromatografía flash en columna utilizando acetonitrilo (que contenía un 5% de MeOH) en diclorometano (0% a 100%) para dar el producto deseado (4,67 g, 40,4%) en forma de espuma blanca. 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 para C₁₇H₁₄F₆N₅O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 434.1; Encontrada: 434.1.

Ejemplo 2: Preparación y Caracterización de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, Forma Cristalina IA (Base Libre)

[0213] Se cargó un vial con 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (0,050 g, 0,115 mmol) y se agitó a 80 °C mientras se añadía gota a gota una solución premezclada 1:2 de acetato de isopropilo (0,676 mL) / heptano (1,34 mL). Después de añadir 2 mL, el sólido no se disolvió completamente y quedó algo en el fondo del vial. Una vez disueltos casi todos los sólidos, se formaron nuevos sólidos en las paredes del vial. Se formaron más sólidos tras agitar a 80 °C durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y se lavaron con heptano. Los sólidos se recogieron y se secaron a presión reducida durante 30 min para dar 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (Forma IA) (33,2 mg, 66,4%) como sólido blanco.

[0214] La forma IA se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma IA se muestra en la Figura 1 y los datos de pico se dan a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de picos XRPD para la forma IA.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
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
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

(Continuación)

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
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

[0215] El análisis DSC de la Forma IA reveló un pico endotérmico con una temperatura de inicio de 191,9 °C y un máximo a 193,2 °C. En la figura 2 se muestra el termograma DSC.

[0216] El análisis TGA de la Forma IA reveló una pérdida de peso significativa por encima de 200 °C debido a la descomposición de la muestra. En la figura 3 se muestra el termograma TGA.

[0217] Se confirmó que la forma IA era una forma cristalina anhidra no disuelta.

Ejemplo 3: Preparación y Caracterización de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, Forma Cristalina IIA (Base Libre)

[0218] Se disolvieron aproximadamente 100 mg de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida base libre en 1 mL de acetato de isopropilo en un vial de vidrio transparente de 4 mL. A la solución se añadieron 2 mL de heptano con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C con agitación durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y se secó al aire para dar 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (Forma IIA).

[0219] La forma IIA se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma IIA se muestra en la Figura 4 y los datos de pico se dan a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de picos XRPD para la forma IIA.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
9,1	29,8
10,0	2,2
11,1	38,6
12,5	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

[0220] El análisis DSC de la Forma IIA reveló un pico endotérmico con una temperatura de inicio de 177,2 °C y un máximo a 179,7 °C. El termograma DSC se muestra en la Figura 5.

[0221] El análisis TGA de la Forma IIA reveló una pérdida de peso significativa por encima de 200 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma TGA se muestra en la figura 6.

[0222] Se confirmó que la forma IIA era una forma cristalina anhidra no disuelta.

Ejemplo 4: Preparación y Caracterización de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, Forma Cristalina IIIA (Base Libre)

[0223] Se disolvieron aproximadamente 72 mg de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida base libre en 1 mL de MeOH en un vial de vidrio transparente de 4 mL. La solución se evaporó hasta sequedad a temperatura ambiente. El sólido resultante, que es un solvato de MeOH, se secó a 60°C al vacío durante una noche para obtener 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (Forma IIIA).

[0224] La forma IIIA se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma IIIA se muestra en la Figura 7 y los datos de pico se dan a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos de picos XRPD para la forma IIIA.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
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
24,6	15,0
24,8	18,0

(Continuación)

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
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

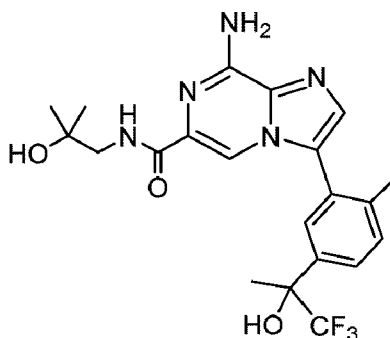
[0225] El análisis DSC de la Forma IIIA reveló un pico endotérmico con una temperatura de inicio de 134,3 °C y un máximo a 143,0 °C. En la figura 8 se muestra el termograma DSC.

[0226] El análisis TGA de la Forma IIIA reveló una pérdida de peso significativa por encima de 200 °C debido a la descomposición de la muestra. En la figura 9 se muestra el termograma TGA.

[0227] Se confirmó que la forma IIIA era una forma cristalina anhidra no disuelta.

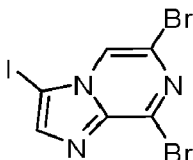
Ejemplos de referencia 5-6. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Enantiómeros 1 y 2).

[0228]



Etapas 1. 6,8-Dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazina.

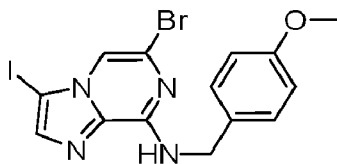
[0229]



[0230] A una solución de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (0,50 g, 1,8 mmol) [Combi-Blocks, OR-7964] en DMF (12 mL) se añadió N-iodosuccinimida (0,45 g, 2,0 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15,5 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se introdujo en diclorometano (DCM). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y Na₂S₂O₃ sat. (aq). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,64 g, 88%). LCMS para C₆H₃Br₂IN₃ (M+H)⁺: m/z calculada = 401.8, 403.8, 405.8; Encontrada 401.8, 403.7, 405.6.

Etapa 2. 6-Bromo-3-yodo-N-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina

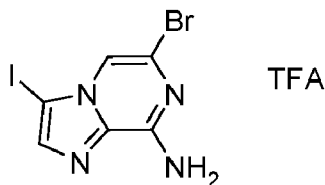
[0231]



[0232] Una solución de 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazina (1,67 g, 3,57 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,24 mL, 7,13 mmol) y (4-metoxifenil)metanamina (0,512 mL, 3,92 mmol) en iPrOH (11,9 mL) se calentó en un microondas a 110 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción solidificada se diluyó con isopropanol (75 mL) y agua (19 mL) y se agitó durante 10 min. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el producto deseado (1,41 g, 86,1%) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS para $C_{14}H_{13}BrIN_4O$ (M+H)⁺: m/z calculada = 458.9, 460.9; Encontrada 459.0, 461.0.

Etapa 3. 6-Bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina trifluoroacetato

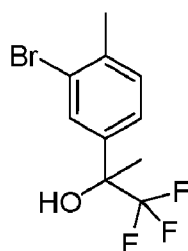
[0233]



[0234] Se agitó a 55 °C durante 5,5 h una solución de 6-bromo-3-iodo-N-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (2,72 g, 5,92 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA, 14,8 mL). La mezcla de reacción se concentró y se volvió a concentrar tras diluir con acetonitrilo (2x). El sólido se diluyó con acetato de etilo (12 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se diluyó con hexanos (12 mL) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el producto deseado (2,03 g, 75,7%) que se utilizó sin más purificación. LCMS para $C_6H_5BrIN_4$ (M+H)⁺: m/z calculada = 338.9, 340.9; Encontrada 338.8, 340.8.

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

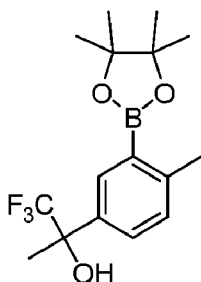
[0235]



[0236] Una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (1,20 g, 5,63 mmol) [Aldrich, 579734] en tetrahidrofurano (22,5 mL) a 0 °C se trató con trimetil(trifluorometil)silano (1,00 mL, 6,76 mmol) [Aldrich, 488712] y se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,282 mL, 0,282 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se trató con fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M adicional en tetrahidrofurano (6,76 mL, 6,76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con salmuera (2 x 75 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo en hexanos (0% - 30%) dio el producto deseado (1,54 g, 96,7%) como aceite amarillo. LCMS para $C_{10}H_9BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z = 265.0, 267.0; Encontrada: 264.9, 267.0.

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

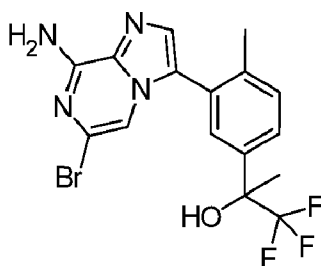
[0237]



[0238] Se desgasificó con nitrógeno durante 5 min una mezcla de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,252 g, 0,890 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,294 g, 1,16 mmol) y acetato de potasio (0,288 g, 2,94 mmol) en tetrahidrofurano (4,95 mL). La mezcla de reacción se trató con cloruro de trifenilfosfina paladio (0,025 g, 0,036 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min y se calentó a 135 °C en el microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un cartucho de 0,5 micras que se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando éter en hexanos (0% - 50%) dio el producto deseado (272 mg, 92,5%) como un aceite incoloro. LCMS para $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 331,2; Encontrada: 331,2.

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

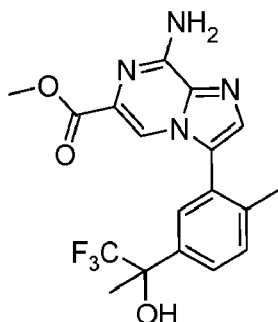
[0239]



[0240] Se trató una mezcla de trifluoroacetato de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Etapas 3, 0,855 g, 1,89 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Etapas 5; 0,623 g, 1,89 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,131 g, 0,113 mmol) en etanol (12,6 ml). Se trató con carbonato sódico 2,0 M en agua (1,89 ml, 3,77 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, y se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente para eliminar el etanol y se diluyó con acetato de etilo y agua. Los sólidos se eliminaron por filtración y la capa acuosa del filtrado se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando metanol en diclorometano (0% - 2%) dio el producto deseado (610 mg, 77,8%) como espuma blanca. LCMS para $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 415,0, 417,0; Encontrada: 415,0, 417,0.

Etapas 7. 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo

[0241]



[0242] Una solución de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Etapa 6; 0,250 g, 0,602 mmol) en metanol (16,1 ml) se trató con trietilamina (0,336 ml, 2,41 mmol), y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (0,049 g, 0,060 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min, se saturó con CO burbujando el gas a través de la subsuperficie de reacción durante 3 min, y se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el aceite rojo resultante se diluyó con acetato de etilo, agua y bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando metanol en diclorometano (0% - 4%) dio el producto deseado (158 mg, 66,5%) como un sólido aceitoso de color ámbar. LCMS para C₁₈H₁₈F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 395.1; Encontrada: 395.1.

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

[0243] Una solución de 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Etapa 7, 0,080 g, 0,203 mmol) en THF (3,38 mL) se trató con 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,181 g, 2,03 mmol) seguido de trimetilaluminio (0,507 mL, 1,01 mmol) (2 M en tolueno) y se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se trató con trimetilaluminio aditivado (0,70 mL, 1,40 mmol) (2 M en tolueno) y se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se filtró sobre una almohadilla de Celite®. Tras aclarar con MeOH (2x), el filtrado se concentró hasta obtener un aceite ámbar. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-5% MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido aceitoso (26 mg, 28%) que era una mezcla de enantiómeros. La mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250 mm, 5 micras], eluyendo con etanol al 12% en hexanos, a un caudal de 18 mL/min, cargando ~ 8 mg en 800 µL de etanol). El primer pico que eluyó tenía un tiempo de retención de 11,9 min (Ejemplo 1; Enantiómero 1). El segundo pico que eluyó tenía un tiempo de retención de 16,1 min (Ejemplo 2, Enantiómero 2).

[0244] **Ejemplo 5 (Enantiómero 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 para C₂₁H₂₅F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 452.2; Encontrada: 452.1.

[0245] **Ejemplo 6 (Enantiómero 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 para C₂₁H₂₅F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 452.2; Encontrada: 452.2.

Ejemplo de Referencia 7: Preparación y Caracterización de 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, Forma Cristalina IB (Base Libre)

[0246] Se cargó un matraz de fondo redondo con 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Enantiómero 2 del Ejemplo 6, Etapa 8; 184 g, 408 mmol) y acetato de isopropilo (950 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente (TA) y se agitó a TA durante toda la noche. Los sólidos se recogieron para dar 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma IB, 152 g, 82,8%).

[0247] La forma IB se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma IB se muestra en la Figura 10 y los datos de pico se dan a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4. Datos de picos XRPD para la forma IB.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
6,2	31,8
9,6	0,6
10,4	8,8

(Continuación)

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
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

(Continuación)

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
27,1	16,8
27,3	2,2
28,0	7,9
29,1	3,0
29,7	0,4

[0248] El análisis DSC de la Forma IB reveló un pico endotérmico con una temperatura de inicio de 172,2 °C y un máximo a 174,2 °C. En la figura 11 se muestra el termograma DSC. Se confirmó que la forma IB era una forma cristalina anhidra no disuelta.

Ejemplo de Referencia 8: Preparación y Caracterización de 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, Forma Cristalina IIB (Base Libre)

[0249] Se cargó un vial con 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Enantiómero 2 del Ejemplo 6, Etapa 8; 252 mg, 0,559 mmol) y acetato de isopropilo (1,25 mL) y los sólidos se disolvieron lentamente. La mezcla se trató con heptano (0,35 mL) hasta que persistieron los sólidos. La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min y se agitó a RT durante toda la noche. Los sólidos se recogieron para dar 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma IIB, 116 mg, 46,0%).

[0250] La forma IIB se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma IIB se muestra en la Figura 12 y los datos de pico se dan a continuación en la Tabla 5.

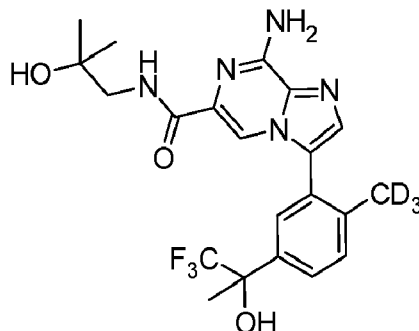
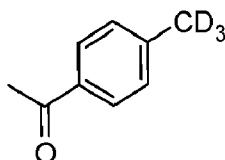
Tabla 5. Datos de picos XRPD para la forma IIB.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
4,3	59,1
6,2	0,5
7,4	100
8,6	7,6
11,3	2,1
13,3	34,1

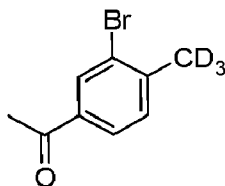
(Continuación)

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
14,7	10,5
14,9	4,1
15,3	58,1
15,5	47,3
17,0	78,5
17,2	41,1
18,1	34,9
18,8	63,6
19,6	15,1
19,8	10,0
20,1	79,7
20,8	0,6
21,4	32,3
22,4	1,5
22,7	6,9
23,5	36,0
24,1	6,8
25,1	6,3
25,8	28,3
26,2	18,0
26,5	13,9
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] El análisis DSC de la Forma IIB reveló un pico endotérmico con una temperatura de inicio de 161,7 °C y un máximo a 165,4 °C. En la figura 8 se muestra el termograma DSC. Se confirmó que la forma IIB era una forma cristalina anhidra no disuelta.

Ejemplo de referencia 9. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida**[0252]***Etapas 1. 1-(4-(Metil-d₃)fenil)etan-1-ona***[0253]**

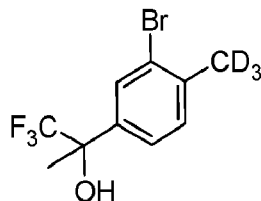
[0254] Una solución de ácido (4-acetilfenil)borónico (1,00 g, 6,10 mmol) [Aldrich, 470821], bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio(II) (0,108 g, 0,152 mmol), y fluoruro de cesio (3,24 g, 21,4 mmol) en DMF (10,2 mL) y agua (2,03 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, se trató con yodometano-ds (1,44 mL, 23,2 mmol), y se agitó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron (60-70 Torr, baño de 25 °C) para dar el producto deseado (546 mg, 65,3%) como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H). LCMS para C₉H₈D₃O (M+H)⁺: m/z = 138.1; Encontrada: 138.1.

*Etapas 2. 1-(3-Bromo-4-(metil-d₃)fenil)etan-1-ona***[0255]**

[0256] Una suspensión de cloruro de aluminio (13,6 g, 102 mmol) en diclorometano (24 mL) se trató con 1-(4-(metil-d₃)fenil)etan-1-ona (6,35 g, 46,3 mmol) gota a gota con jeringa durante 5 min. El material residual de la jeringa se aclaró con diclorometano (7,0 mL) y se añadió a la mezcla de reacción gota a gota. Tras el exotermo inicial, la mezcla de reacción se dejó enfriar a rt durante 3 min, se agitó a 35 °C durante 5 min y se trató con bromo (2,38 mL, 46,3 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 25 min y después se añadió lentamente a una mezcla de diclorometano (50 mL), HCl 1 N (100 mL) y hielo. La mezcla de reacción residual se enjuagó en la mezcla de diclorometano/HCl/hielo con diclorometano adicional. La mezcla se calentó a temperatura ambiente (rt) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado y salmuera. Los lavados con bicarbonato sódico y salmuera contenían producto y se combinaron, se acidificaron con HCl 1M y se extrajeron con diclorometano (2 × 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo en hexanos (0% - 15%) dio el producto deseado (9,08 g, 90,8%) como sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). LCMS para C₉H₇D₃BrO (M+H)⁺: m/z = 216.0, 218.0; Encontrada: 216.0, 218.0.

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

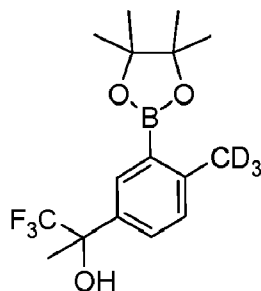
[0257]



[0258] Una solución de 1-(3-bromo-4-(metil-d₃)fenil)etan-1-ona (9,08 g, 42,0 mmol) en tetrahidrofurano (168 mL) a 0 °C se trató con trimetil(trifluorometil)silano (8,07 mL, 58,8 mmol) [Aldrich, 488712] y se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (2,10 mL, 2,10 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (12,6 mL, 12,6 mmol) y agua (9,8 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo en hexanos (0% - 20%) dio el producto deseado (13,3 g, 111%) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.41 (br s, 1H), 1.76 (s, 3H).

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

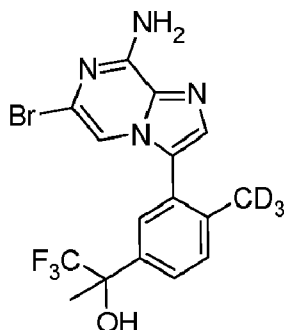
[0259]



[0260] Una suspensión de bis(pinacolato)diboro (12,8 g, 50,2 mmol) y acetato potásico (8,63 mL, 138 mmol) en dioxano (24 mL) se trató con 2-(3-bromo-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (13,3 g, 41,8 mmol). El 2-(3-bromo-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol residual se aclaró con dioxano (106 mL) y se añadió a la mezcla de reacción, que se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,16 g, 1,67 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 10 min y se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, se trató con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) adicional (1,16 g, 1,67 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min y se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se lavó con THF y acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua/salmuera 1:1 (300 mL). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando MTBE en hexanos (0% - 20%) dio el producto deseado (14,4 g, 84,7%) como un aceite amarillo pálido. 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 para C₁₆H₂₀D₃BF₃O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 334.2; Encontrada: 334.3.

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

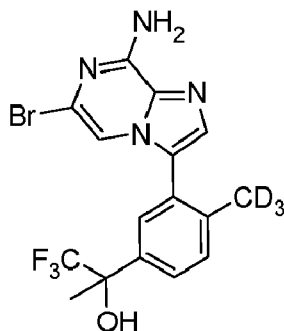
[0261]



[0262] Una solución de 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (14,5 g, 35,6 mmol) en dioxano (178 mL) se trató con 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (12.1 g, 35,6 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, se trató con el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (5,81 g, 7,11 mmol), y se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min. La mezcla de reacción se trató con carbonato potásico 1,0 M en agua (107 ml, 107 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se filtró sobre Celite®. La Celite® se enjuagó con acetato de etilo y agua. El filtrado se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna flash utilizando metanol en diclorometano (0% - 5%) y la repurificación mediante cromatografía en columna flash utilizando acetato de etilo en hexanos (0% - 100%) dio el producto deseado (13,8 g, 92,8%). LCMS para C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 418.1, 420.1; Encontrada: 418.0, 420.0.

Etapa 6. Segundo enantiómero eluyente de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0263]

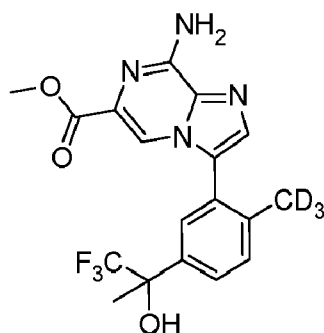


[0264] La mezcla racémica de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micras], eluyendo con etanol al 20% en hexanos, a un caudal de 20 mL/min, cargando ~ 200 mg en 4 mL de etanol). El primer pico que eluyó tenía un tiempo de retención de 9,6 min. El segundo pico que eluyó tenía un tiempo de retención de 14,6 min.

[0265] **Pico 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 para C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 418.1, 420.1; Encontrada: 418.0, 420.0.

Etapa 7. 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (enantiómero único preparado)

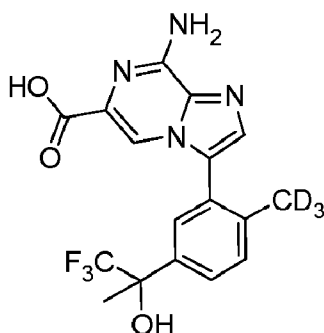
[0266]



[0267] Se trató una solución de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo [1,2-a]pirazin-3 -il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Pico 2 de la Etapa 6, 4,95 g, 48,9 mmol) en metanol (163 mL) y DMF (40,7 mL), y se desgasificó. 95 g, 48,9 mmol) en metanol (163 mL) y DMF (40,7 mL) se trató con trietilamina (6,81 mL, 48,9 mmol), y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (0,998 g, 1,22 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min, se saturó con CO burbujeando el gas a través de la subsuperficie de reacción durante 3 min, y se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el aceite resultante se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución saturada de cloruro amónico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando metanol en diclorometano (0% - 5%) dio el producto deseado (4,49 g, 92,4%) como sólido naranja. LCMS para C₁₈H₁₅D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 398.1; Encontrada: 398.3.

Etapa 8. Ácido 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (enantiómero único preparado).

[0268]



[0269] Una solución de 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (4,49 g, 11,3 mmol) (enantiómero único de la etapa 7) en metanol (113 mL) se trató con hidróxido sódico 1,0 M (56,5 mL, 56,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL, luego 20 mL). Las capas combinadas de acetato de etilo se extrajeron con hidróxido sódico 1,0 M adicional (3 × 20 mL). Las capas acuosas básicas combinadas se ajustaron a pH - 5 con ácido cítrico (7,6 g). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 150 mL). La capa acuosa se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto deseado (4,06 g, 93,8%) como un sólido de color canela que se utilizó sin purificación adicional. 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 para C₁₇H₁₃D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 384.1; Encontrada: 384,2

Etapa 9. 8-Amino-N-(2-hidroxipropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida

[0270] Se trató una solución de ácido 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (4,06 g, 10,6 mmol) (enantiómero único de la etapa 8) en DMF (106 mL) con 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,44 g, 16,2 mmol) [Ark Pharm, AK-37803] y HATU (6,16 g, 16,2 mmol), se agitó durante 15 min, se trató con trietilamina (4,43 mL, 31,8 mmol), y se agitó a rt durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con cloruro amónico saturado (150 mL), carbonato sódico al 11% (150 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite ámbar. La purificación mediante cromatografía flash en columna utilizando metanol en diclorometano (0% - 5%) dio el producto deseado (4,28 g, 89,0%) en forma de espuma. ¹H NMR

(600 MHz, DMSO- d_6) 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 para $C_{21}H_{22}D_3F_3N_5O_3$ (M+H) $^+$: m/z = 455.2; Encontrada: 455.2.

Ejemplo de Referencia 10: Preparación y Caracterización de 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, Forma Cristalina IC (Base Libre)

[0271] Se cargó un fondo redondo con 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (4,60 g, 10,1 mmol) y acetato de isopropilo (25,5 mL) que se calentó a 80 °C. La mezcla se agitó a 80 °C y los sólidos empezaron a formarse en 5 min. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se interrumpió el calentamiento y la mezcla se agitó durante 1 h mientras se enfriaba a rt. La mezcla se trató con heptano (25,5 mL) gota a gota desde un embudo de adición durante 35 min y se agitó a rt durante 40 min. Los sólidos se recogieron, se lavaron con acetato de isopropilo 1:1 / heptano (10 mL) y se secaron a presión reducida a 60 °C durante 24 h para dar 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma I) (4,16 g, 90,4%).

[0272] La forma IC se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma IC se muestra en la Figura 14 y los datos de pico se dan a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos de picos XRPD para la forma IC.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
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
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

(Continuación)

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
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

[0273] El análisis DSC de la Forma IC reveló un pico endotérmico con una temperatura de inicio de 173,4 °C y un máximo a 179,0 °C. El termograma DSC se muestra en la Figura 15. Se confirmó que la forma IC era una forma cristalina anhidra no disuelta.

Ejemplo 11. Sal de ácido bromhídrico (HBr) de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida.

[0274] 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida base libre (98,81 mg) se disolvió en 2,5 mL de metanol en un vial de vidrio transparente de 4 mL. A la solución se añadieron 42,4 µl de solución acuosa 6M de HBr (1,2 eq.) y se mezcló bien. La solución se evaporó a temperatura ambiente para obtener cristales de sal de HBr.

Ejemplo 12. Caracterización de la sal de ácido bromhídrico (HBr) de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida de cristal único

[0275] Datos de Cristal: C35 H32 Br2 F12 N10 O5, de metanol, incoloro, placa irregular, -0,450 × 0,210 × 0,060 mm, monoclinico, C2, a = 20,055(7) Å, b = 10,115(4) Å, c = 21,363(8) Å, beta = 94,953(7), Vol = 4318(3) Å³, Z = 4, T = -40°C, Peso fórmula = 1060,52, Densidad = 1,631 g/cm³, µ(Mo) = 1,98mm⁻¹.

[0276] Recogida de Datos: La recogida de datos se realizó utilizando un sistema CCD Bruker SMART APEX-II, radiación MoKalpha, tubo de enfoque estándar, potencia del ánodo = 50 kV × 30 mA, distancia del cristal a la placa = 5,0 cm, 512 × 512 píxeles/fotograma, centro del haz = (259,19,253,13), fotogramas totales = 2635, oscilación/fotograma = 0.50°, exposición/fotograma = 40,1 seg/fotograma, integración SAINT, hkl min/max = (-26,26,-12,13,-27,27), entrada de datos a shelx = 38968, datos únicos = 9756, rango dos-theta = 4,51 a 55,43°, completitud a dos-theta 55,43 = 99,60%, R(int-*xl*) = 0,0672, corrección SADABS aplicada.

[0277] Solución y Refinamiento: La estructura cristalina se resolvió con XS(Shelxtl) y se refinó con el paquete de software shelxtl. El refinamiento se realizó por mínimos cuadrados de matriz completa en F², factores de dispersión de Int. Tab. Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4, número de datos = 9756, número de restricciones = 1, número de parámetros = 584, relación datos/parámetros = 16,71, bondad de ajuste en F2 = 1.14, índices R [*I* > 4σ(*I*)] R1 = 0,0648, wR2 = 0,1560, índices R (todos los datos) R1 = 0,1004, wR2 = 0,1719, diferencia máxima pico y agujero = 1,795 y -0,642 e/Å³, parámetro flack refinado = 0,038(6). Todos los átomos de hidrógeno se idealizaron utilizando un modelo de equitación. La tabla 7 muestra las coordenadas atómicas (x10⁴) y los parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes (Å² × 10³). U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado. La tabla 8 muestra las longitudes de enlace [Å] y los ángulos [deg]. La tabla 9 muestra los parámetros de desplazamiento anisótropo (Å² × 10³).

[0278] Resultados: Este análisis confirmó la estructura de la sal de ácido bromhídrico de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida. La unidad asimétrica contiene dos moléculas de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, dos bromuros para equilibrar la carga y una molécula de disolvente metanol, como se muestra en

las figuras 16A-16B. El ajuste enantiomérico se basó en el parámetro de Flack que se refinó a 0,038(6). Este estudio determinó la configuración absoluta en los centros quirales C15 = S- y C35 = S-.

Tabla 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)

(Continuación)

	x	y	z	U (eq)
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)	5653 (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)

(Continuación)

	x	y	z	U(eq)
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)

Tabla 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)

(Continuación)

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)

(Continuación)

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)

(Continuación)

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)

(Continuación)

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)

(Continuación)

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)

Tabla 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)

(Continuación)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
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)	19 (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)	31 (5)	44 (5)	3 (4)	1 (1)	2 (4)
C (5)	26 (4)	29 (5)	45 (5)	9 (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)	49 (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)

(Continuación)

5		U11	U22	U33	U23	U13	U12
10	C (36)	36 (5)	32 (5)	35 (5)	-2 (4)	19 (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)
15							

Ejemplo A. Ensayo ELISA THP-1 RPS6

[0279] Para medir la Proteína Ribosomal S6 Fosforilada (RPS6) en lisados celulares, se adquieren células THP-1 (Leucemia Monocítica Aguda Humana) de ATCC (Manassas, VA) y se mantienen en RPMI con 10% FBS (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para el ensayo, las células THP-1 se privan de suero durante una noche en RPMI y, a continuación, se siembran en RPMI (2×10^5 células/pocillo en 90 μ l) en placas de 96 pocillos de fondo plano tratadas para cultivo tisular (Corning, Coming, NY), en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones de los compuestos de ensayo. Las placas cubiertas se incuban durante 2 horas a 37 °C, 5% CO₂ y luego se tratan con o sin 10 nM MCP-1 (MYBioSource, San Diego, CA) durante 15 minutos a 37 °C, 5% CO₂. Las placas se centrifugan a 1600 RPM y se elimina el sobrenadante. Las células se lisan en tampón de lisis (Cell Signaling, Danvers, MA) con inhibidor de proteasas (Calbiochem/EMD, Alemania), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) durante 30 min en hielo húmedo. Los lisados celulares se congelan a -80 °C antes del análisis. Los lisados se analizan en la prueba ELISA Human/Mouse/Rat Phospho-RPS6 (R&D Systems, Inc. Minn, MN). La placa se mide utilizando un lector de microplacas (SpectraMax M5 - Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) ajustado a 450 nm con una corrección de longitud de onda de 540. La determinación del IC₅₀ se realiza ajustando la curva del porcentaje de inhibición del inhibidor frente al logaritmo de la concentración del inhibidor utilizando el software GraphPad Prism 5.0.

Ejemplo B. Ensayo de proximidad de centelleo de PI3K-yMateriales

[0280] El [γ -³³P]ATP (10 mCi/mL) y las perlas de centelleo YSi SPA de aglutinina de germen de trigo (WGA) se adquirieron a Perkin-Elmer (Waltham, MA). El sustrato de la quinasa lipídica, D-mio-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoylgliceril, 3-O-fosforilado (PIP2), CAS 204858-53-7, se adquirió a Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). La proteína humana recombinante PI3Ky (p110y) se adquirió a Life technology (Grand Island, NY). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se adquirieron a SigmaAldrich (St. Louis, MO).

[0281] La reacción de quinasa se llevó a cabo en una placa de poliestireno de 384 pocillos Greiner Bio-one white de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 25 μ L. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de añadir los demás componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2%. El ensayo PI3Ky se llevó a cabo a temperatura ambiente en 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT y CHAPS 0,03%. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP, la mezcla de reacción final consistió en 20 μ M PIP2, 2 μ M ATP, 0,5 μ Ci [γ -³³P] ATP, 13 nM PI3Ky. Las reacciones se incubaron durante 120 min y se terminaron añadiendo 40 μ l de microesferas SPA suspendidas en tampón de enfriamiento: 163 mM de fosfato potásico pH 7,8, 20% de glicerol, 25 mM de EDTA. La concentración final de las microesferas de SPA es de 1,0 mg/mL. Tras el sellado de las placas, éstas se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente y se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 min. La radiactividad del producto se determinó mediante recuento por centelleo en Topcount (Perkin-Elmer). La determinación del IC₅₀ se realizó ajustando la curva del porcentaje de la actividad del control del disolvente frente al logaritmo de la concentración del inhibidor mediante el software GraphPad Prism 6.0.

Ejemplo C. Ensayo de proximidad de centelleo PI3K5Materiales

[0282] El [γ -³³P]ATP (10 mCi/mL) y las perlas de centelleo YSi SPA de aglutinina de germen de trigo (WGA) se adquirieron a Perkin-Elmer (Waltham, MA). El sustrato de la quinasa lipídica, D-mio-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoylgliceril, 3-O-fosforilado (PIP2), CAS 204858-53-7, se adquirió a Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). La proteína humana recombinante PI3K5 (p1105 /p85a) se adquirió a Eurofins (St Charles, MO). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se adquirieron a SigmaAldrich (St. Louis, MO).

- [0283]** La reacción de quinasa se llevó a cabo en una placa de poliestireno de 384 pocillos Greiner Bio-one white de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 25 μ L. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de añadir los demás componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2%. El ensayo PI3K δ se llevó a cabo a temperatura ambiente en 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT y CHAPS 0,03%. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP, la mezcla de reacción final consistió en 20 μ M PIP2, 2 μ M ATP, 0,5 μ Ci [γ -³²P] ATP, 3,4 nM PI3K δ . Las reacciones se incubaron durante 120 min y se terminaron añadiendo 40 μ L de microesferas SPA suspendidas en tampón de enfriamiento: 163 mM de fosfato potásico pH 7,8, 20% de glicerol, 25 mM de EDTA. La concentración final de las microesferas de SPA es de 1,0 mg/mL. Tras el sellado de las placas, éstas se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente y se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 min. La radiactividad del producto se determinó mediante recuento por centelleo en Topcount (PerkinElmer). La determinación del IC₅₀ se realizó ajustando la curva del porcentaje de la actividad del control del disolvente frente al logaritmo de la concentración del inhibidor mediante el software GraphPad Prism 6.0.
- [0284]** El compuesto de los Ejemplos 1, 5, 6 y 9 fueron probados en los ensayos descritos en los Ejemplos A, B y C, y se encontró que tenían los valores IC₅₀ mostrados en la Tabla A a continuación.

Tabla A. Valores IC₅₀

Ej. N.º	IC ₅₀ de PI3K γ (nM)	IC ₅₀ de PI3K δ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
1	+	+	#
5	+	++	####
6	+	++	##
9	+	+	##

+ se refiere a una IC₅₀ de $\leq$ 100 nM; ++ se refiere a una IC₅₀ de $\leq$ 500 nM; +++ se refiere a una IC₅₀ de $<$ 2000 nM; ++++ se refiere a una IC₅₀ de $\geq$ 2000 nM. # se refiere a una IC₅₀ de $\leq$ 100 nM; ## se refiere a una IC₅₀ de $\leq$ 500 nM; ### se refiere a una IC₅₀ de $<$ 1000 nM; #### se refiere a una IC₅₀ de $\geq$ 1000 nM.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida.
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, que es anhidra y no disuelta.
3. La forma cristalina de la reivindicación 1 o 2, que es la forma IA, tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende:
 - (i) al menos un pico, en términos de 2θ , a $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (ii) al menos un pico, en términos de 2θ , a $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iii) los siguientes picos, en términos de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; y $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; y/o
 - (iv) 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.
4. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene:
 - (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo como el que se muestra en la figura 1;
 - (ii) un termograma DSC que comprenda un pico endotérmico con un máximo a aproximadamente 193°C ;
 - (iii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como el que se muestra en la figura 2; y/o
 - (iv) un análisis termogravimétrico (TGA), como se muestra en la figura 3.
5. La forma cristalina de la reivindicación 1 o 2, que es la forma IIA, tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende:
 - (i) al menos un pico, en términos de 2θ , a $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (ii) al menos un pico, en términos de 2θ , a $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iii) al menos dos picos, en términos de 2θ , a $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iv) al menos dos picos, en términos de 2θ , a $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (v) los siguientes picos, en términos de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; y $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; y/o
 - (vi) 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; y $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.
6. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5, que tiene:
 - (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo como el que se muestra en la figura 4;
 - (ii) un termograma DSC que comprenda un pico endotérmico con un máximo a unos 180°C ;
 - (iii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como el de la figura 5; y/o
 - (iv) que tengan un análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra en la figura 6.
7. La forma cristalina de la reivindicación 1 o 2, que es la forma IIIA, tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende:
 - (i) los siguientes picos, en términos de 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; y $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; y/o
 - (ii) 4 o más de los siguientes picos, en términos de 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; y $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
8. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 7, que tiene:
 - (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo como el que se muestra en la figura 7;
 - (ii) un termograma DSC que comprenda un pico endotérmico con un máximo a unos 143°C ;
 - (iii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como el de la figura 8; y/o
 - (iv) un análisis termogravimétrico (TGA), como se muestra en la figura 9.
9. Una sal que es sal de ácido bromhídrico de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida.
10. La sal de la reivindicación 9, que es una relación estequiométrica 1:1 de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida a ácido bromhídrico.
11. La sal de la reivindicación 9 o 10, que es una forma cristalina.
12. La forma cristalina de la reivindicación 11, que es una forma cristalina solvatada, opcionalmente una forma cristalina

solvatada en metanol.

13. Una composición que comprende la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 12 o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11; opcionalmente, dicha composición comprende además al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

14. Un método de inhibición de una actividad de PI3Ky quinasa, que comprende poner en contacto *ex vivo* la quinasa con una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 12, o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11; opcionalmente, en el que dicha forma cristalina es un inhibidor selectivo para PI3Ky sobre una o más de PI3K α , PI3K β y PI3K δ .

15. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 12 o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente, en el que dicha enfermedad o trastorno está asociado con la expresión o actividad anormal de PI3Ky quinasa, en el que la enfermedad o trastorno es:

(i) una enfermedad o trastorno autoinmune, cáncer, enfermedad cardiovascular o enfermedad neurodegenerativa;

(ii) cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de piel, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer gástrico, seminoma, teratocarcinoma, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o sarcoma; opcionalmente, el sarcoma puede ser un tumor de Askin, un sarcoma botriode, un condrosarcoma, un sarcoma de Ewing, un hemangioendotelioma maligno, un sarcoma, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcoma, cistosarcoma phyllodes, dermatofibrosarcoma protuberans, tumor desmoide, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, sarcoma epiteliode, condrosarcoma extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfomasarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial o sarcoma pleomórfico indiferenciado;

(iii) leucemia mieloide aguda, leucemia monocítica aguda, linfoma linfocítico pequeño, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica granular grande, neoplasia madura (periférica) de células t (PTCL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) o linfoma linfoblástico; opcionalmente, en el que la neoplasia madura (periférica) de células t (PTCL) es leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de células NK, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes (tipo de células T), linfoma de células T tipo enteropatía, leucemia/linfoma de células T del adulto o linfoma angioinmunoblástico de células T; opcionalmente, el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) es un ALCL sistémico o un ALCL cutáneo primario;

(iv) linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma no hodgkiniano, linfoma de Hodgkinlinfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células del manto, linfoma linfocítico pequeño, linfoma folicular, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, linfoma linfoplasmocítico, linfoma extranodal de zona marginal, macroglobulinemia de Waldenstroms macroglobulinemia, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, linfoma del tejido linfático asociado a mucosas (MALT), linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, granulomatosis linfomatoide, linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma de efusión primaria, linfoma intravascular de células B grandes, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma extramedular, mieloma latente (también conocido como mieloma asintomático), gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) o linfoma difuso de células B grandes; opcionalmente en el que:

(a) el linfoma no hodgkiniano (NHL) es un NHL recidivante, un NHL refractario, un NHL folicular recidivante, un NHL indolente (iNHL) o un NHL agresivo (aNHL);

(b) el linfoma difuso de células B grandes es un linfoma difuso de células B grandes de tipo activado (ABC) o un linfoma difuso de células B de centro germinal (GCB), o bien

(c) el linfoma de Burkitt es un linfoma de Burkitt endémico, un linfoma de Burkitt esporádico o un linfoma similar al de Burkitt;

(v) artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, asma, alergia, rinitis alérgica, pancreatitis, psoriasis, anafilaxia, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, trombosis, meningitis, encefalitis, retinopatía diabética, hipertrofia benigna de próstata, miastenia grave, síndrome de Sjögren o aterosclerosis; osteoartritis, reestenosis o aterosclerosis; o bien

(vi) hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, síndrome coronario agudo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis crónica, hipertensión arterial, isquemia, isquemia-reperfusión, vasoconstricción, anemia, infección bacteriana, infección vírica, rechazo de injertos, enfermedad renal, fibrosis por choque anafiláctico, atrofia del músculo esquelético, hipertrofia del músculo esquelético, angiogénesis, sepsis, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante alogénico o xenogénico, glomeruloesclerosis, fibrosis renal progresiva, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), anemia hemolítica autoinmune, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, pénfigo o nefropatía membranosa; Opcionalmente

(a) la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP) es una ITP recidivante o refractaria;

(b) la vasculitis es la enfermedad de Behcet, el síndrome de Cogan, la arteritis de células gigantes, la

polimialgia reumática (PMR), la arteritis de Takayasu, la enfermedad de Buerger (tromboangeítis obliterante), vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis mixta por crioglobulinemia (esencial o inducida por el virus de la hepatitis C (HCV)), púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), vasculitis por hipersensibilidad, poliangéitis microscópica, granulomatosis de Wegener o vasculitis sistémica asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA); o
(c) la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer, un traumatismo del sistema nervioso central o un derrame cerebral.

5

10 16. Un procedimiento para preparar una forma cristalina del compuesto 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida, que comprende disolver el compuesto en un disolvente para formar una mezcla y cristalizar el compuesto a partir de la mezcla.

15 17. El proceso de la reivindicación 16, en el que el disolvente comprende acetato de isopropilo; opcionalmente, en el que el disolvente comprende además heptano.

20 18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, en el que el proceso comprende además calentar la mezcla a una temperatura de entre unos 70°C y unos 90°C; opcionalmente, en el que el proceso comprende además enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

20 19. El proceso de la reivindicación 16, en el que el disolvente comprende metanol.

25 20. El proceso de la reivindicación 16, en el que el proceso comprende además calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C; opcionalmente, en el que el proceso comprende además enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

30 21. Un procedimiento para preparar una sal de ácido bromhídrico del compuesto 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida, que comprende disolver el compuesto en un disolvente para formar una mezcla y añadir ácido bromhídrico a la mezcla.

30 22. El proceso de la reivindicación 21, en el que el disolvente comprende metanol.

23. El proceso de la reivindicación 21 o 22, en el que:

35 (i) el ácido bromhídrico se añade a la mezcla en forma de solución acuosa de ácido bromhídrico;
(ii) se añade a la mezcla una cantidad en exceso de ácido bromhídrico basada en 1 equivalente de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida; y/o
(iii) se añaden a la mezcla entre 1,1 y 1,5 equivalentes aproximadamente de ácido bromhídrico en función de 1
40 equivalente de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida.

45 24. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, que comprende además aislar sustancialmente la sal de ácido bromhídrico de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida.

25. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que la sal de ácido bromhídrico 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida se aísla como una forma cristalina; opcionalmente una forma cristalina de solvato de metanol.

50

FIGURA I
XRPD Formula IA

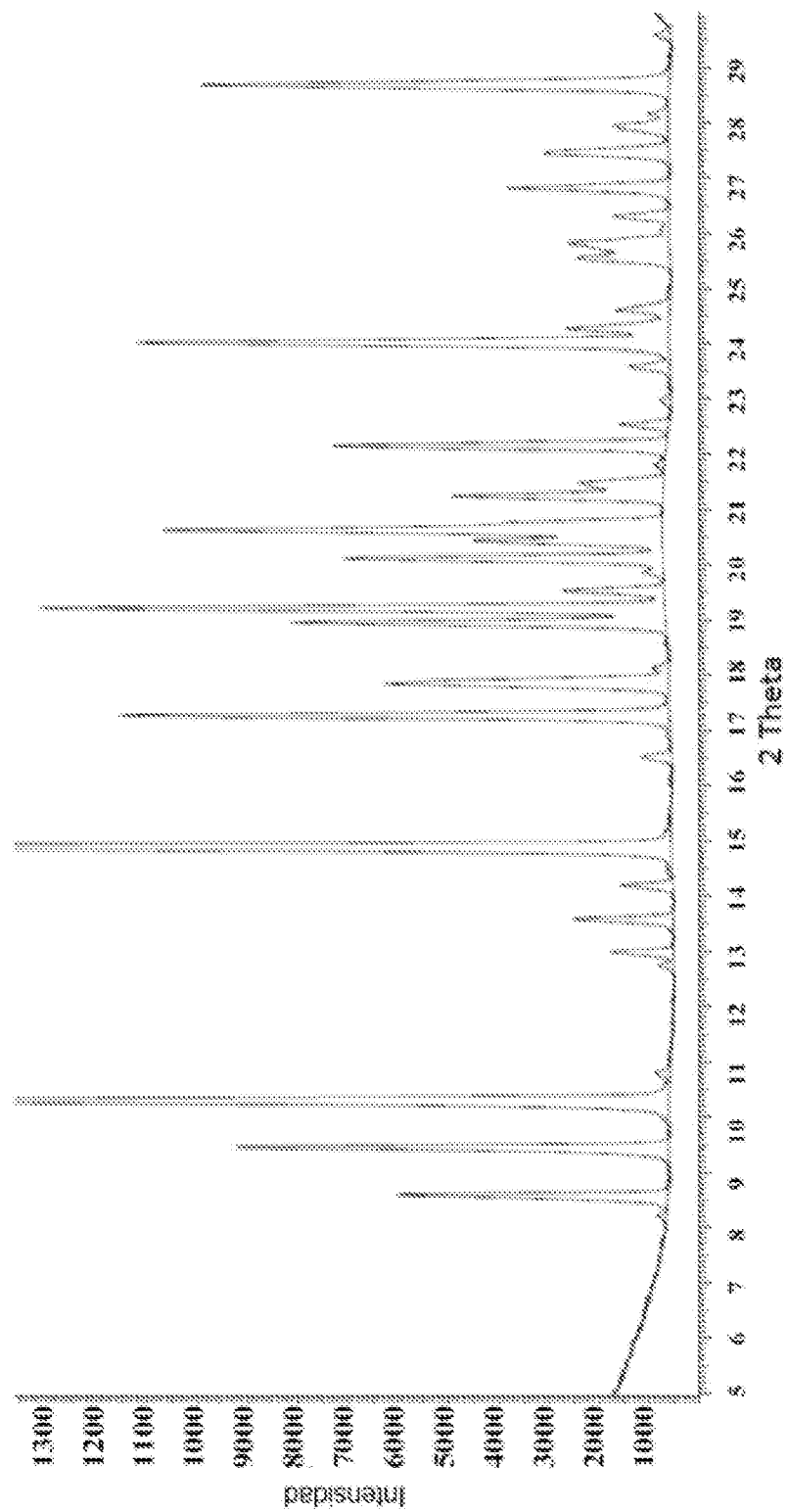


FIGURA 2
DSC Forma 1A

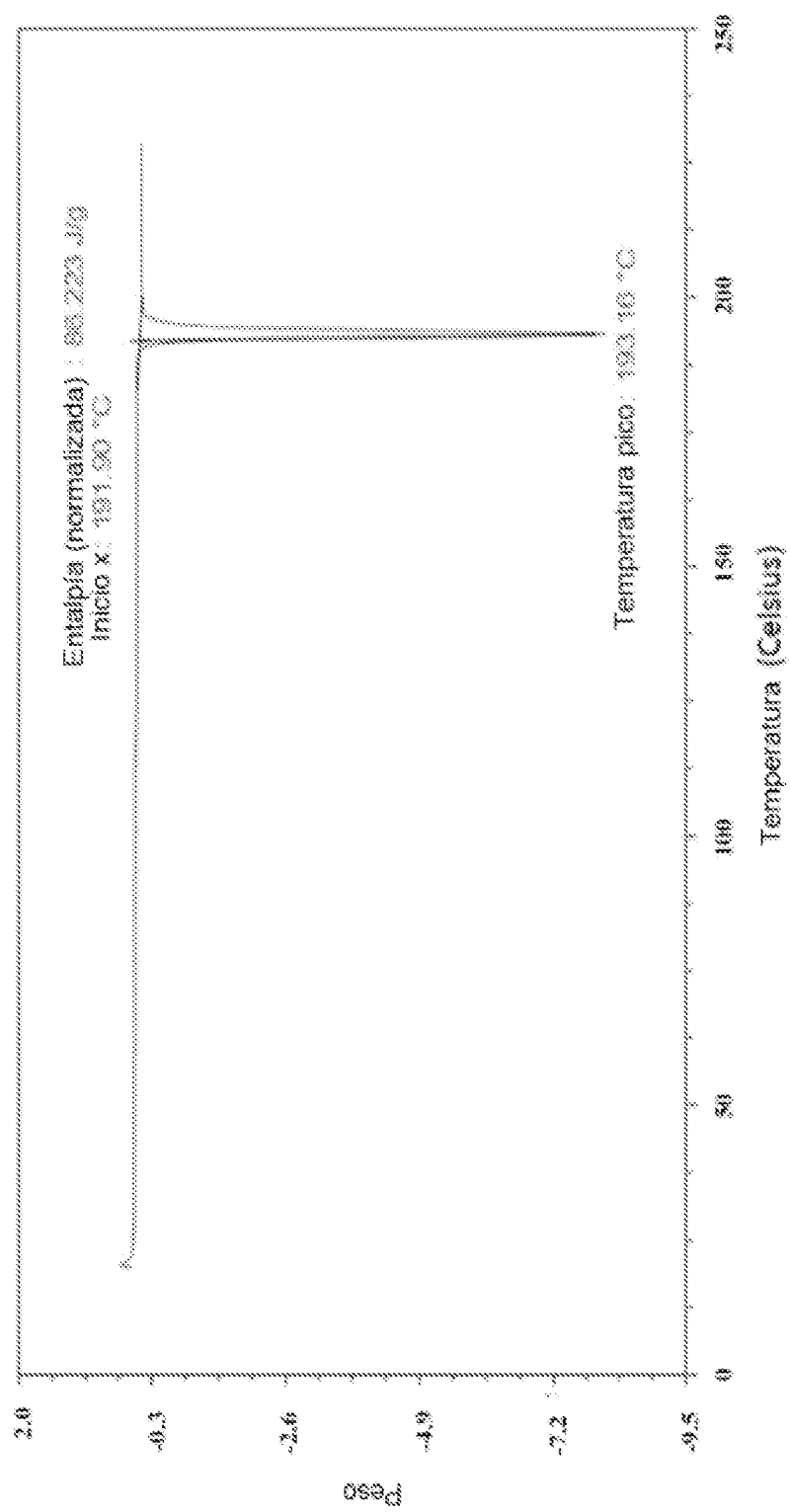


FIGURA 3
TGA Forma IA

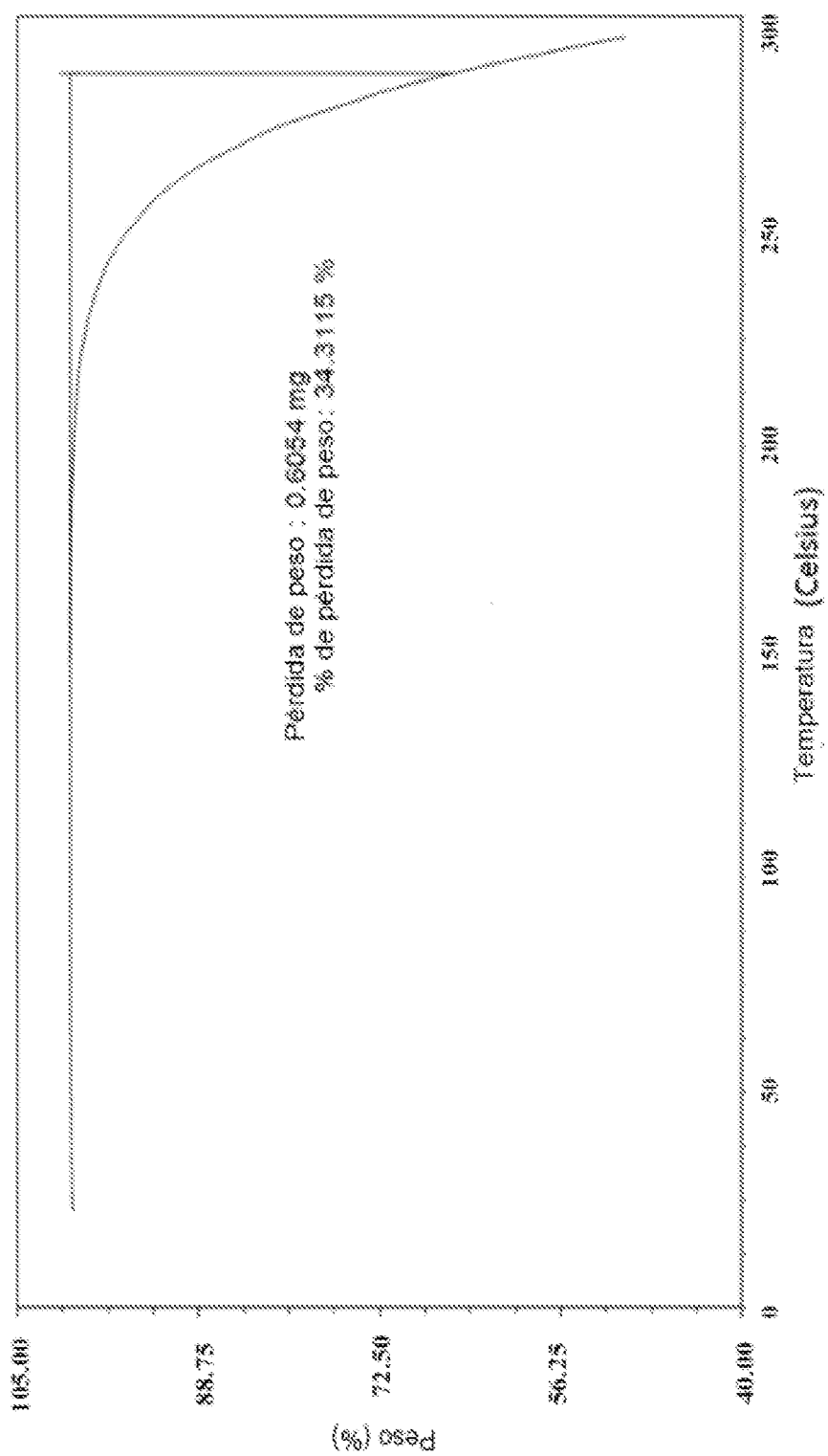


FIGURA 4
XRPD Forma IIa

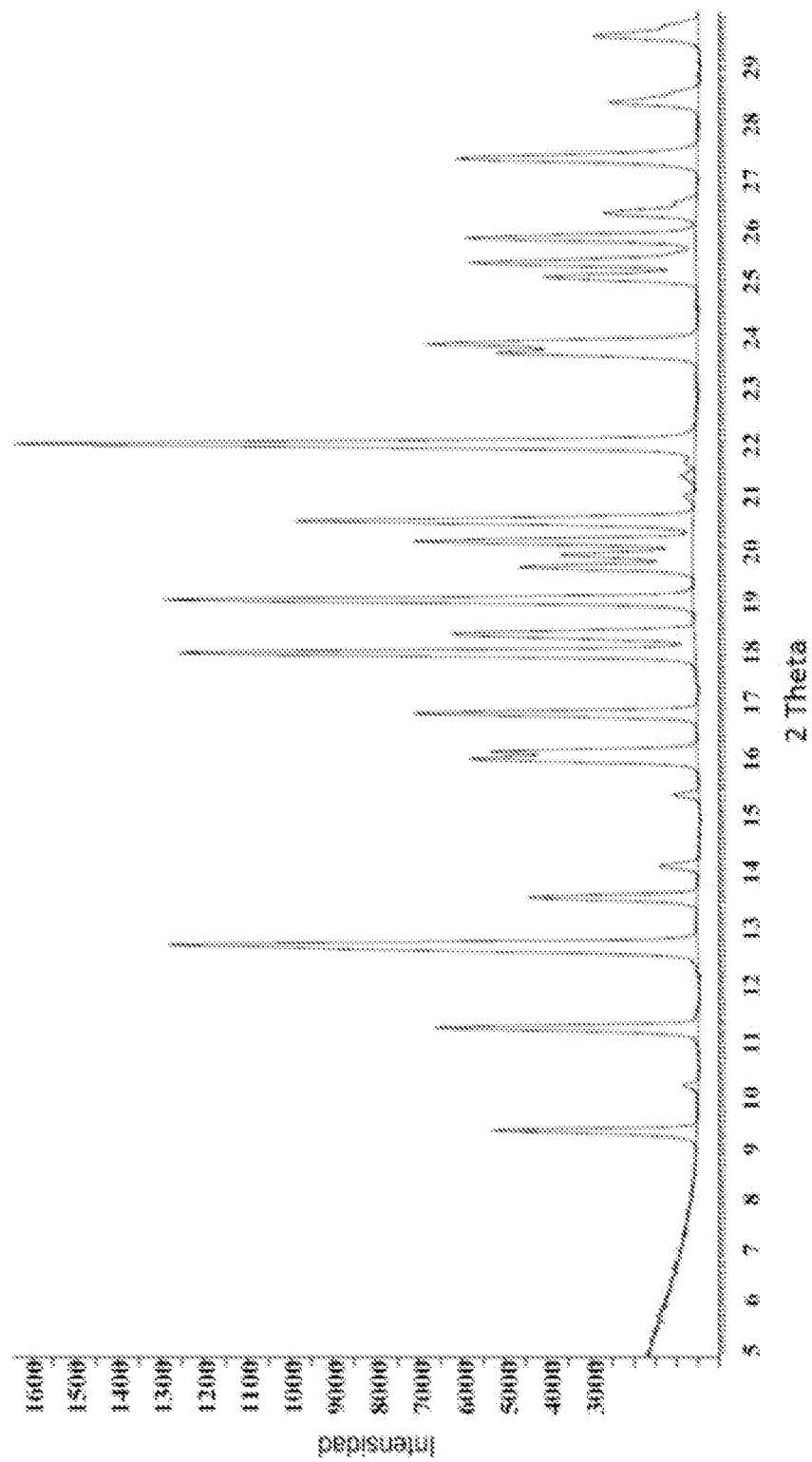


FIGURA 5
DSC Forma HA

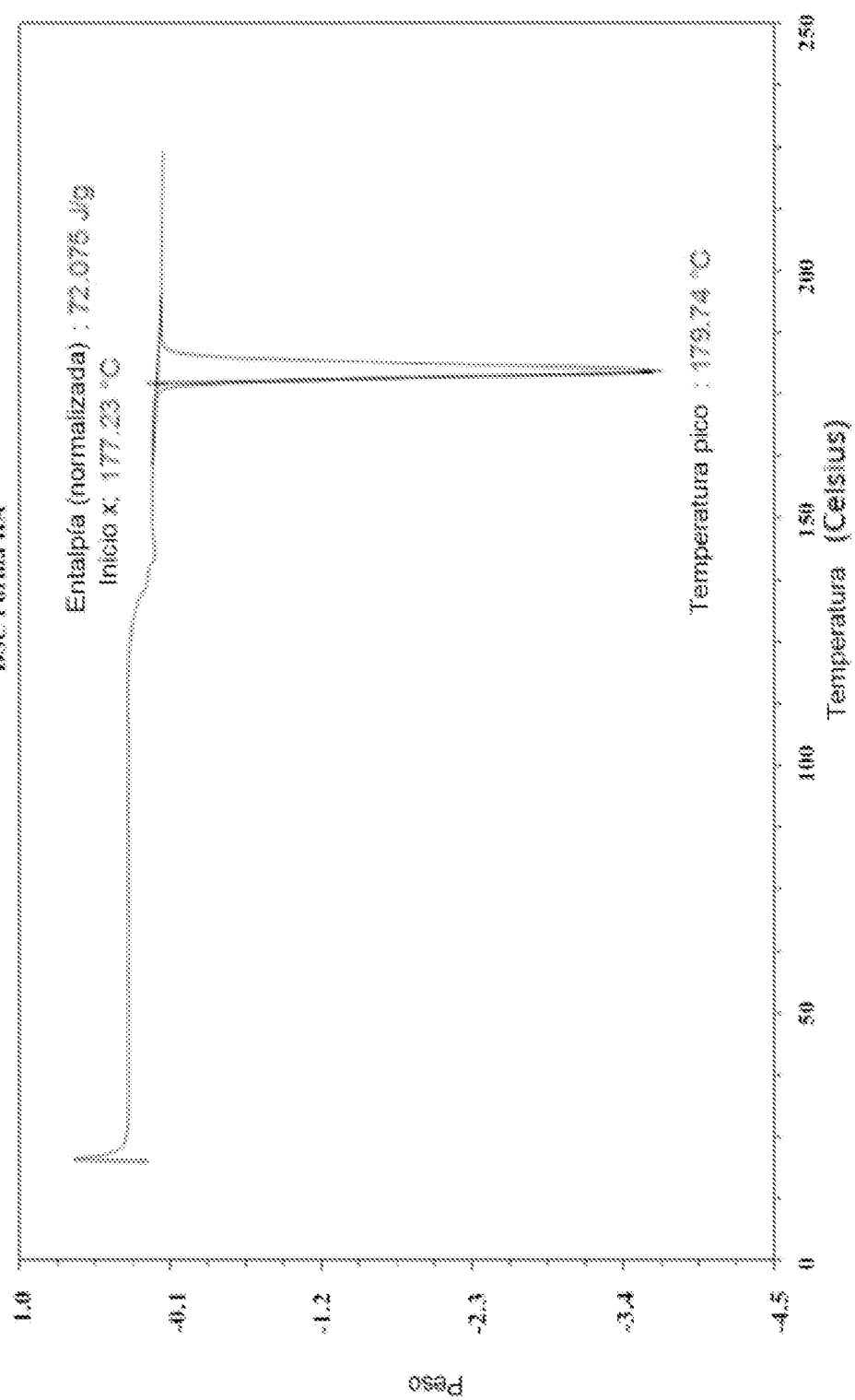


FIGURA 6
TGA Forma HA

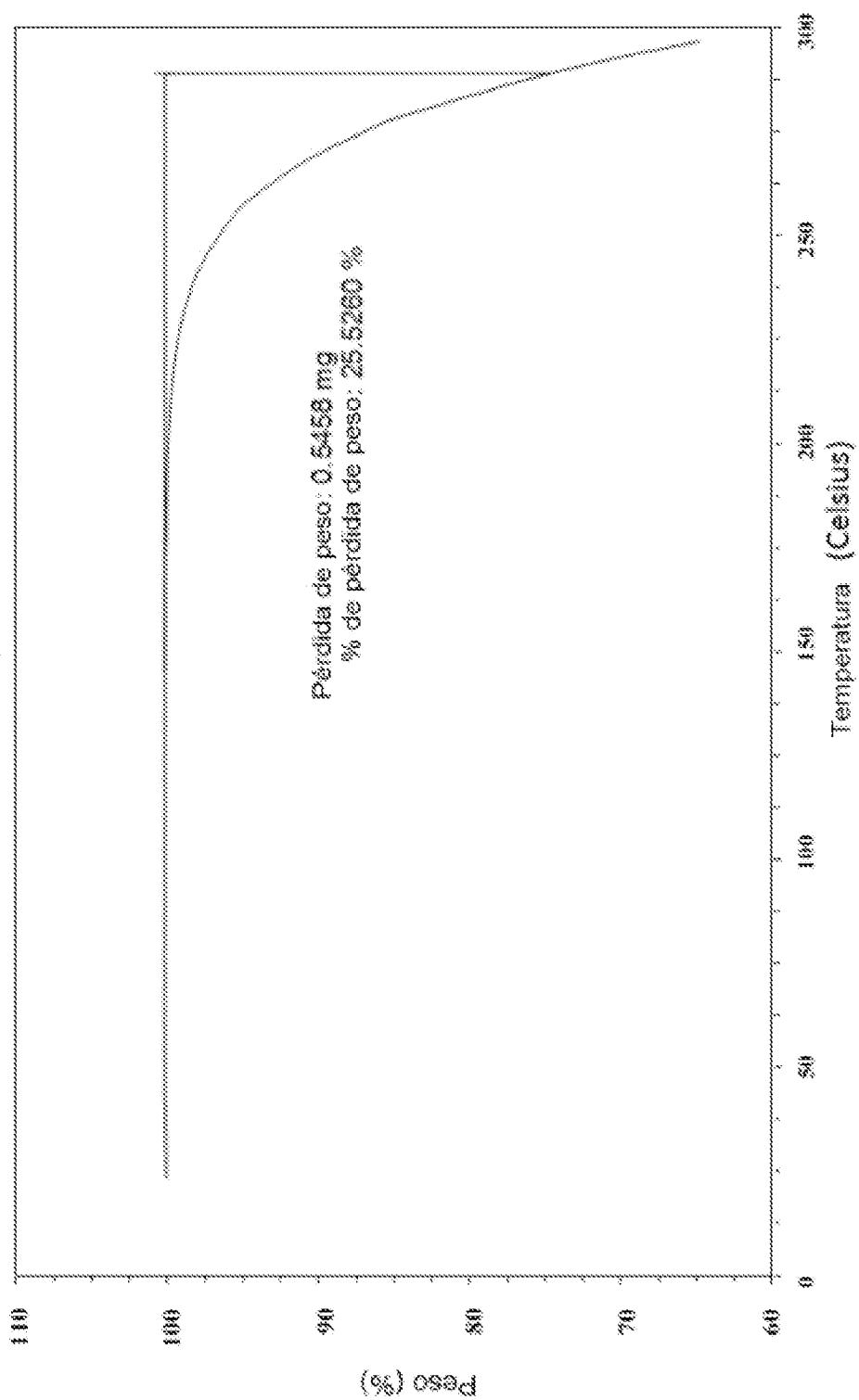


FIGURA 7
XRPD Forma IIIA

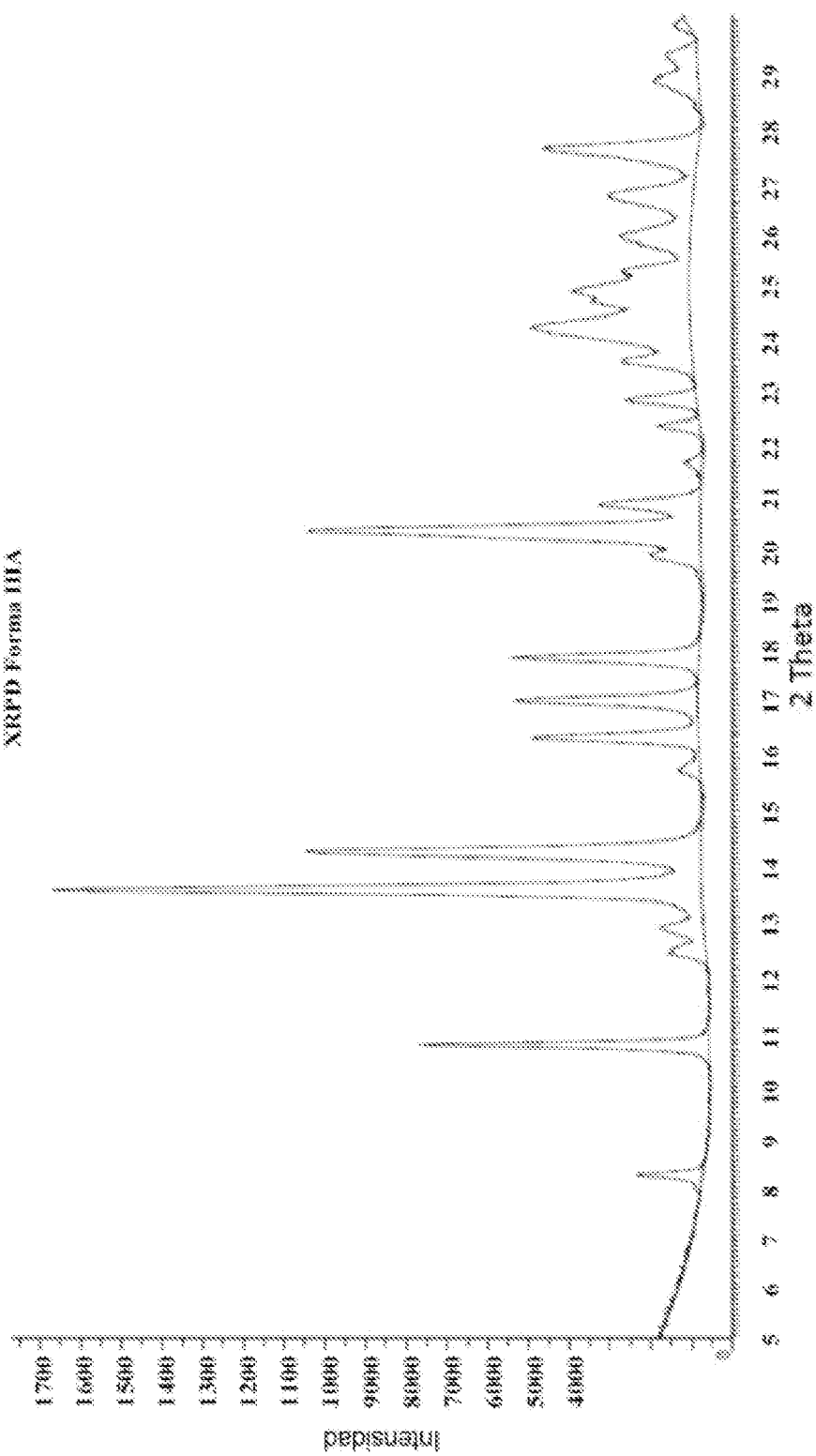


FIGURA 8
DSC Forma IIIA

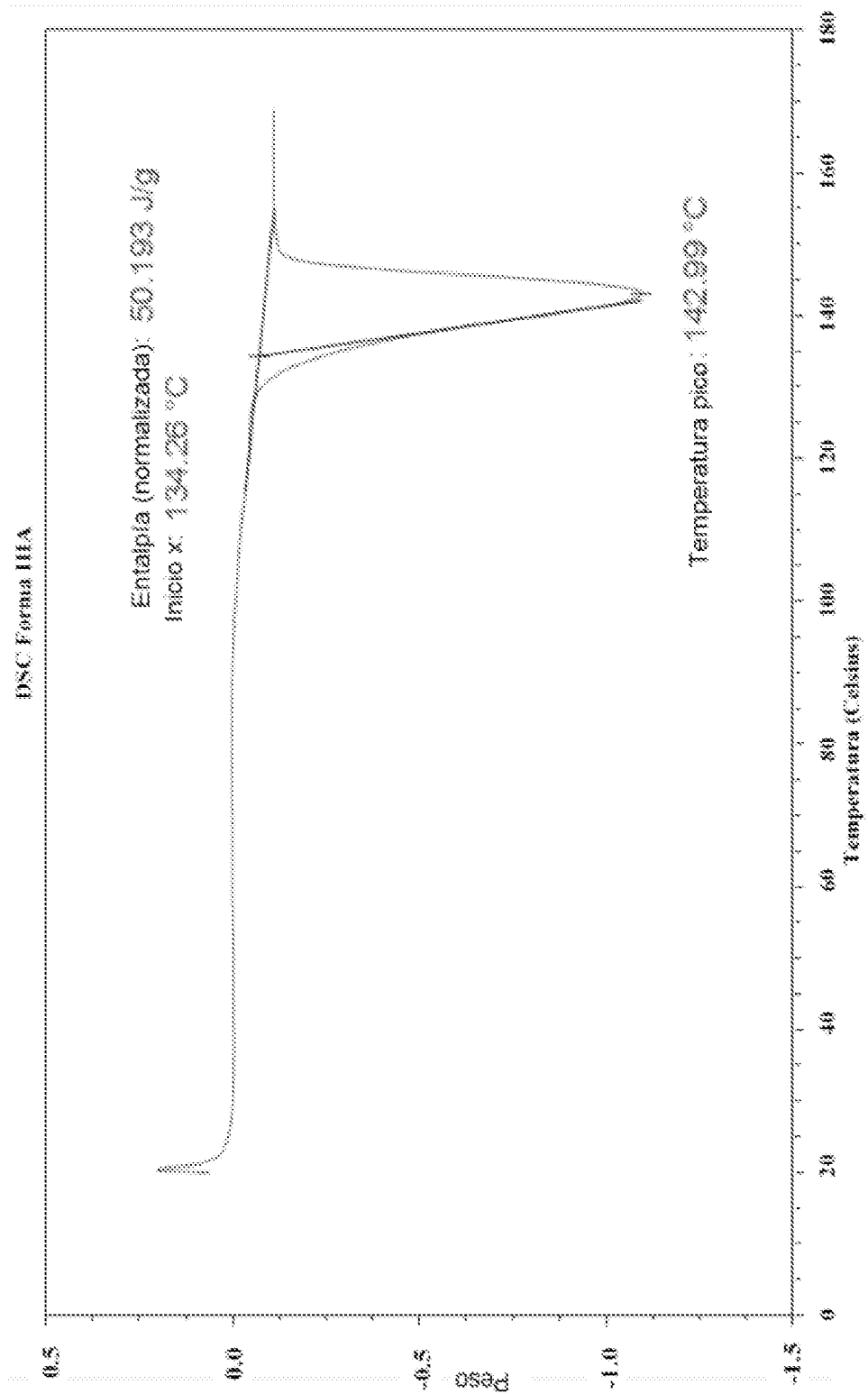


FIGURA 9
TGA Forma HA

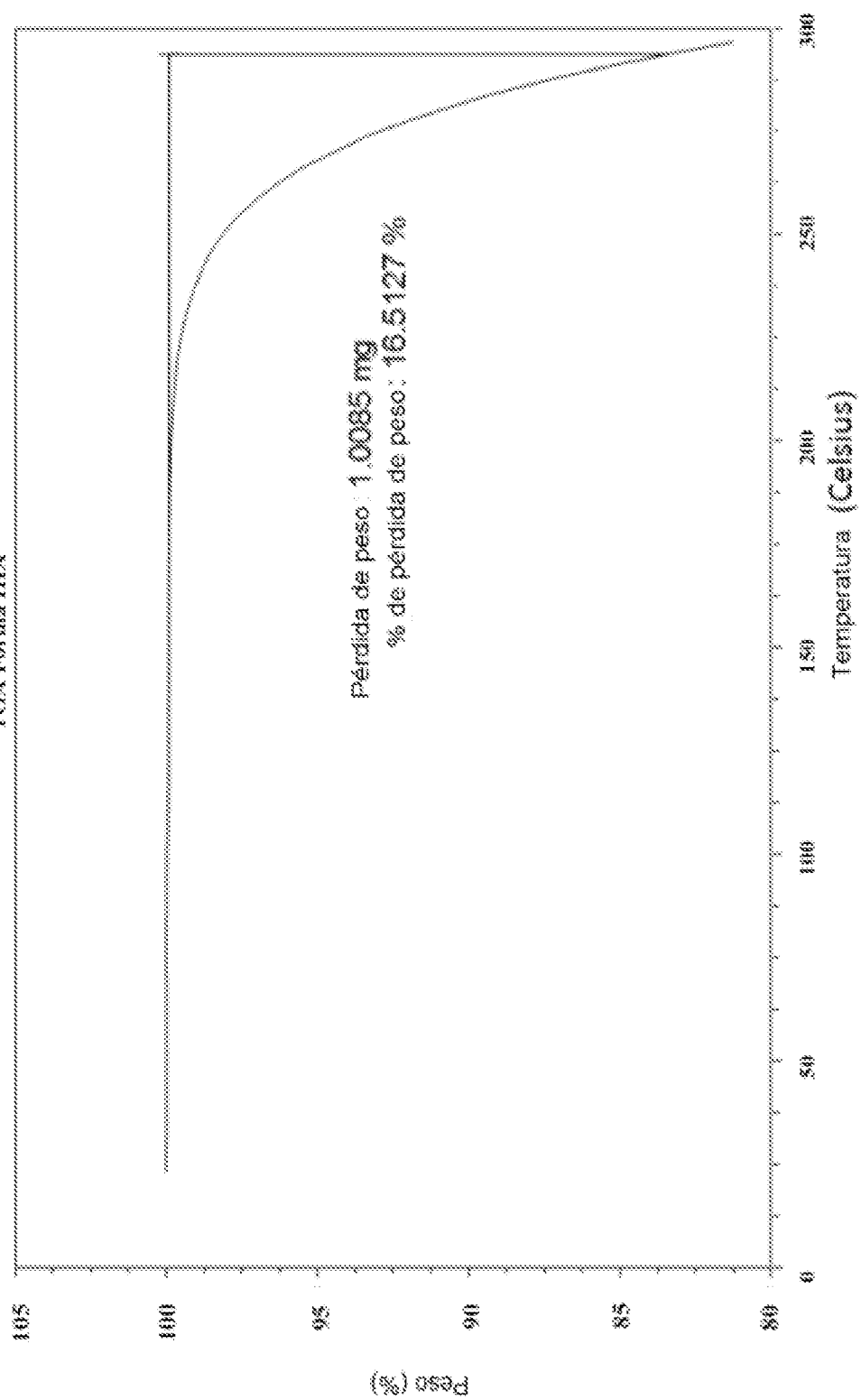


FIGURA 10
XRPD Form III

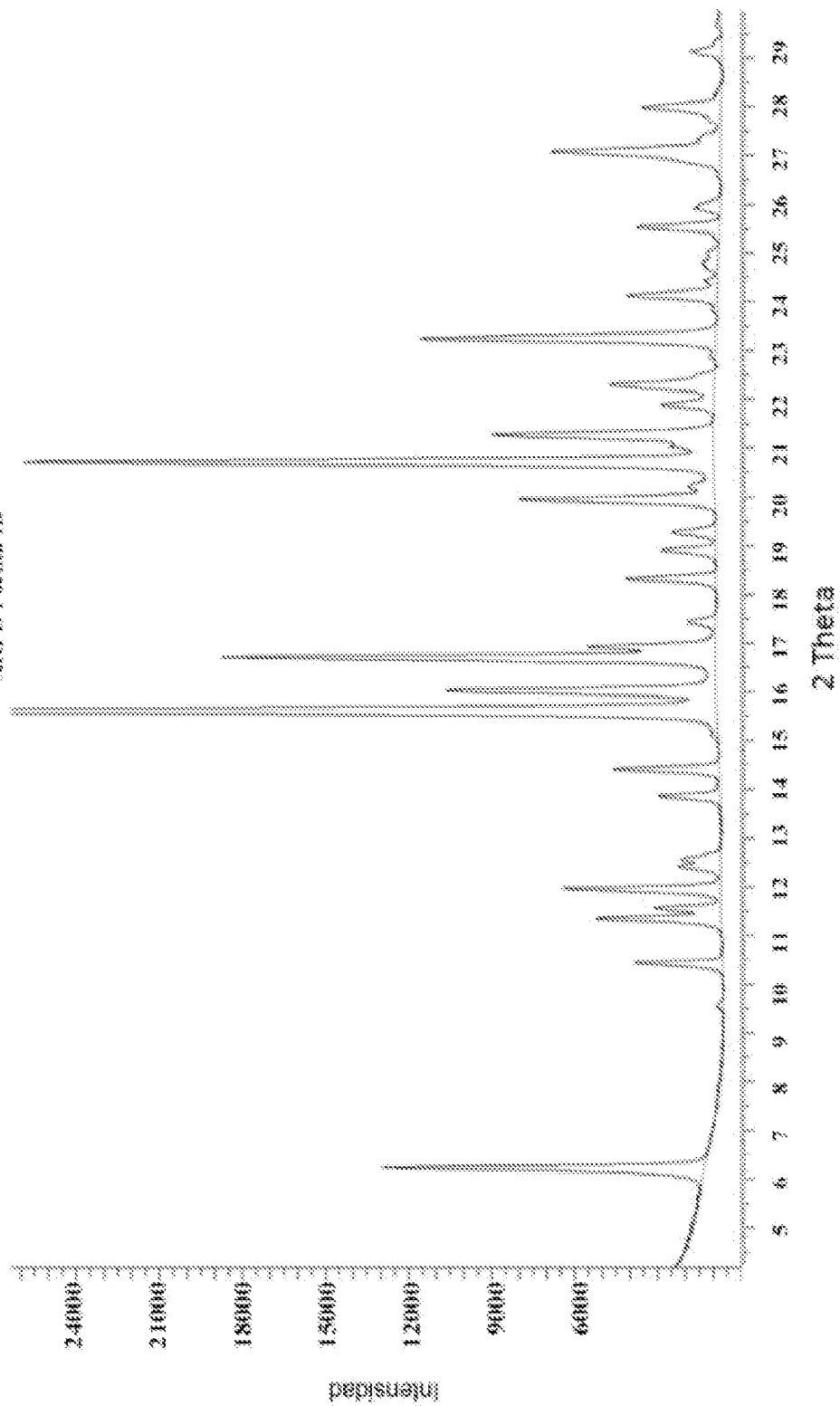
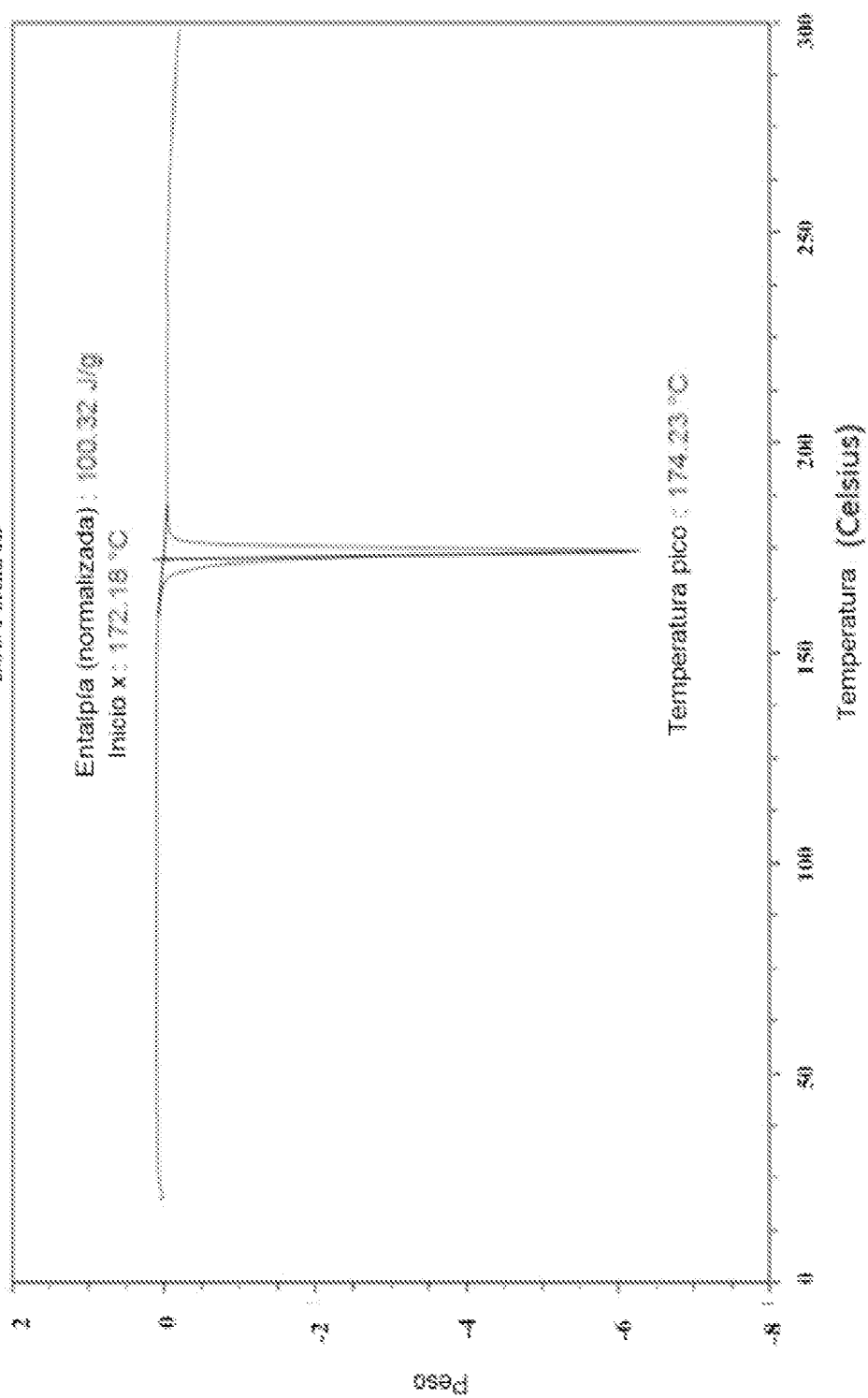


FIGURA 11
DSC Forma IB



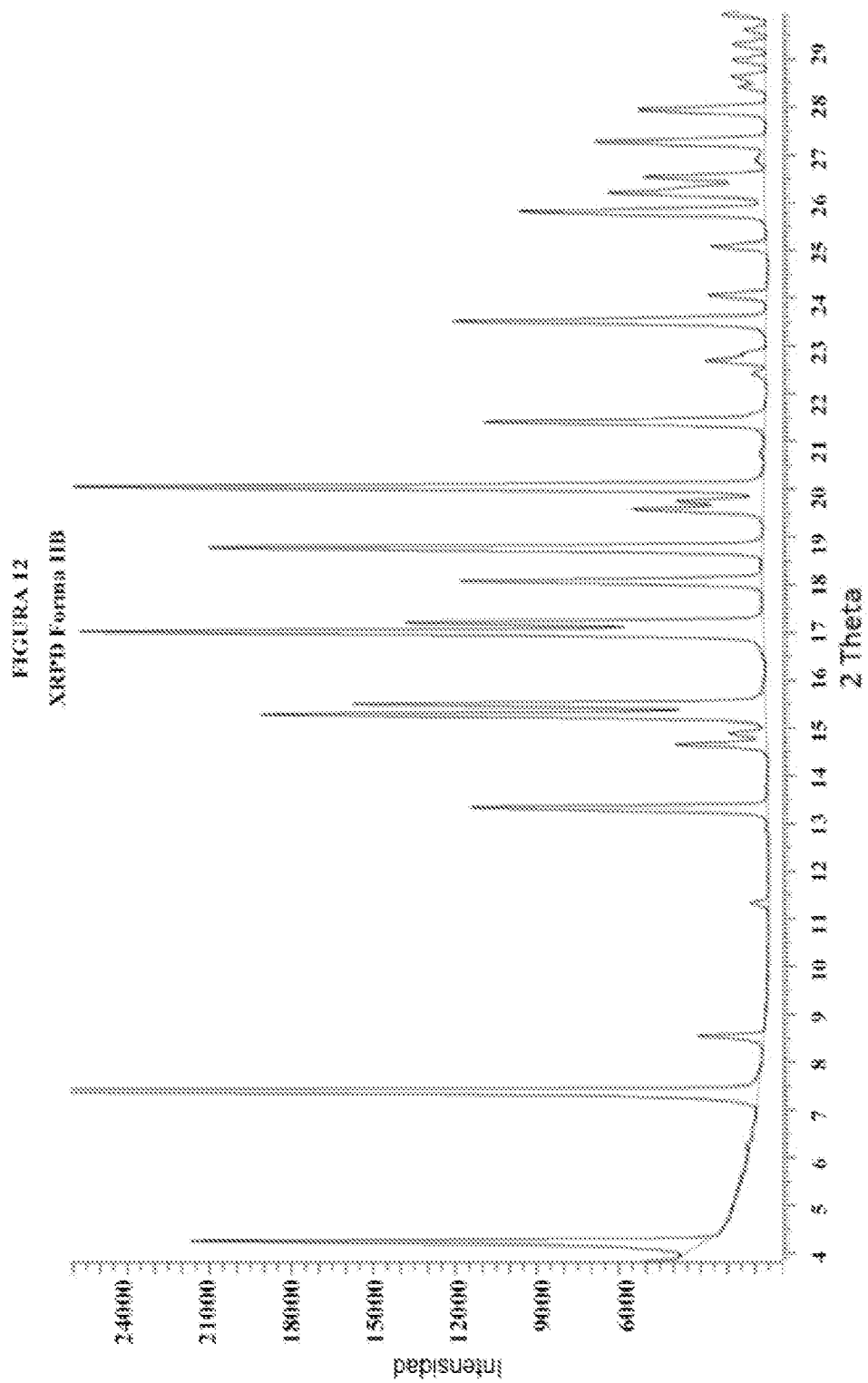


FIGURA 13

DSC Forma HB

