

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044976**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.18</p> <p>(21) Номер заявки
202190679</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2019.09.04</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 487/04 (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)</p> |
|---|---|

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА ФОСФОИНОЗИТИД 3-КИНАЗЫ (PI3K)**

- | | |
|--|---|
| <p>(31) 62/727,321; 62/727,328; 62/727,339;
62/746,928</p> <p>(32) 2018.09.05; 2018.09.05; 2018.09.05;
2018.10.17</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2021.07.02</p> <p>(86) PCT/US2019/049419</p> <p>(87) WO 2020/051169 2020.03.12</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Даути Брент, Бернс Дэвид М., Комбс
Эндрю П., Цзя Чжунцзян, Леви
Дэниел, Юэ Эдди В. (US)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2017223414
US-A1-20120329792
US-A1-20140249132
US-A1-20150005309
US-A1-20070099925</p> |
|--|---|

(57) Изобретение относится к солям и кристаллическим формам 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, кристаллическим формам 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида и кристаллическим формам 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида, которые являются ингибиторами PI3K, применяемыми в лечении злокачественных новообразований и других заболеваний.

B1

044976

044976

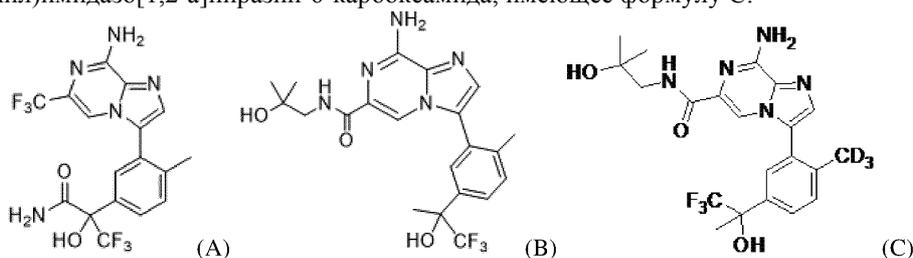
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к солям и кристаллическим формам 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид и 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид, которые являются ингибиторами Р13К, применяемыми в лечении злокачественных новообразований и других заболеваний.

Уровень техники

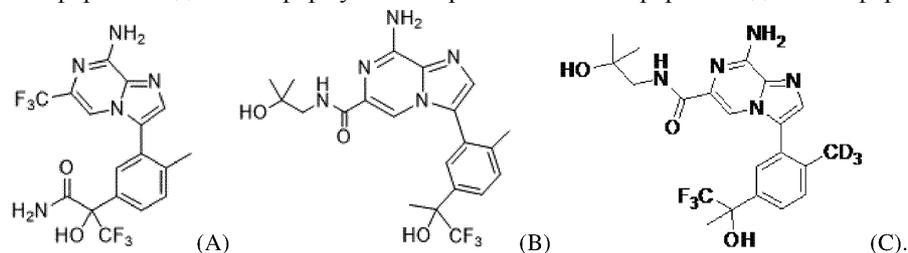
Соединения 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, имеющее формулу А, 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид, имеющее формулу В, и 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид, имеющее формулу С:



являются ингибиторами фосфоинозитид 3-киназы (Р13К), применяемыми в лечении различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований. Преимуществом при разработке лекарственного средства обычно является использование формы лекарственного средства, имеющей желательные свойства в отношении получения, очистки, воспроизводимости, стабильности, биодоступности и других характеристик. Соответственно, соли и кристаллические формы соединений формулы А, формулы В и формулы С, представленные в настоящем документе, удовлетворяют текущую потребность в разработке ингибиторов Р13К для лечения серьезных заболеваний.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предложены соли и кристаллические формы соединения формулы А, кристаллические формы соединения формулы В и кристаллическая форма соединения формулы С:



В настоящем изобретении дополнительно предложена композиция, содержащая соли и кристаллические формы соединения формулы А, представленные в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В настоящем изобретении дополнительно предложена композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы В и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В настоящем изобретении дополнительно предложена композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы С и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении дополнительно предложен процесс получения солей и кристаллических форм по изобретению.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения заболевания, связанного с патологической экспрессией или активностью киназы Р13К у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соли или кристаллической формы по изобретению.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана картина порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы IA 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

На фиг. 2 показаны результаты эксперимента дифференциальной сканирующей калориметри (DSC) для кристаллической формы IA 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

На фиг. 3 показаны результаты эксперимента термогравиметрического анализа (TGA) для кристаллической формы IA 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

На фиг. 4 показана картина XRPD кристаллической формы ПА 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

На фиг. 5 показаны результаты эксперимента DSC для кристаллической формы ПА 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

На фиг. 6 показаны результаты эксперимента TGA для кристаллической формы ПА 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

На фиг. 7 показана картина XRPD кристаллической формы ПА 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

На фиг. 8 показаны результаты эксперимента DSC для кристаллической формы ПА 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

На фиг. 9 показаны результаты эксперимента TGA для кристаллической формы ПА 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

На фиг. 10 показана картина XRPD кристаллической формы П 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид.

На фиг. 11 показаны результаты эксперимента DSC для кристаллической формы П 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид.

На фиг. 12 показана картина XRPD кристаллической формы ПВ 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид.

На фиг. 13 показаны результаты эксперимента DSC для кристаллической формы ПВ 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид.

На фиг. 14 показана картина XRPD кристаллической формы IC 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид.

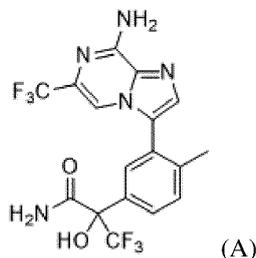
На фиг. 15 показаны результаты эксперимента DSC для кристаллической формы IC 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид.

На фиг. 16А показана асимметричная кристаллическая группа соли бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, в форме сольвата метанола, с тепловыми эллипсоидами, нарисованными с уровнем вероятности 30%.

На фиг. 16В показана кристаллическая группа соли бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида с тепловыми эллипсоидами, нарисованными с уровнем вероятности 30%.

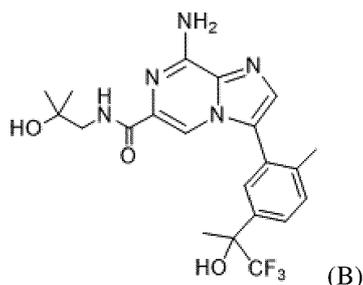
Подробное описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится, среди прочего, к солям и кристаллическим формам ингибитора Р1ЗК 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, имеющего формулу (А)

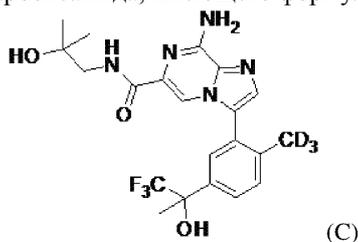


которые применяются, например, при приготовлении твердых лекарственных форм вышеуказанного соединения для лечения различных заболеваний, включая злокачественные новообразования.

Настоящее изобретение также относится, среди прочего, к кристаллическим формам ингибитора Р1ЗК 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид, имеющего формулу (В)



Настоящее изобретение также относится, среди прочего, к кристаллическим формам ингибитора Р13К 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиазин-6-карбоксиамида, имеющего формулу (C)



Обычно разные кристаллические формы одного и того же вещества имеют разные объемные свойства, касающиеся, например, гигроскопичности, растворимости, стабильности и т.п. Формы с высокими температурами плавления часто обладают хорошей термодинамической стабильностью, что является преимуществом для продления срока хранения лекарственных препаратов, содержащих твердую форму. Формы с более низкими температурами плавления часто менее термодинамически стабильны, но имеют преимущество в том, что они обладают повышенной растворимостью в воде, что приводит к повышению биодоступности лекарственного средства. Слабогигроскопичные формы желательны из-за их устойчивости к нагреванию и влажности, а также из-за устойчивости к разложению при длительном хранении. Часто желательны безводные формы, потому что их можно получать в единообразном виде, не заботясь об изменении веса или состава вследствие изменения содержания растворителя или воды. С другой стороны, гидратированные или сольватированные формы могут обладать преимуществом меньшей вероятности стать гигроскопичными, и они могут показывать улучшенную устойчивость к влажности в условиях хранения.

В контексте настоящего документа термин "кристаллическая форма" предназначен для обозначения определенной конфигурации решетки кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества обычно имеют разные кристаллические решетки (например, элементарные ячейки), связанные с их разными физическими свойствами, характерными для каждой из кристаллических форм. В некоторых случаях разные конфигурации решетки имеют разное содержание воды или растворителя. Различные кристаллические решетки могут быть идентифицированы методами определения характеристик твердого тела, такими как рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD). Другие методы описания характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), динамическая сорбция паров (DVS), ЯМР твердого тела и т. п., дополнительно помогают идентифицировать кристаллическую форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

Кристаллические формы вещества включают как сольватированные (например, гидратированные), так и несольватированные (например, безводные) формы. Гидратированная форма - это кристаллическая форма, которая содержит в кристаллической решетке воду. Гидратированные формы могут представлять собой стехиометрические гидраты, в которых вода присутствует в решетке в определенном соотношении вода/молекула, например, полугидраты, моногидраты, дигидраты и т. д. Гидратированные формы также могут быть нестехиометрическими, в которых содержание воды варьируется и зависит от внешних условий, таких как влажность.

Характеристики кристаллических форм обычно определяют методом XRPD. Картина XRPD отражений (пиков) обычно считается характерным признаком определенной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков XRPD могут широко варьироваться в зависимости от, среди прочего, методики подготовки образца, распределения кристаллов по размерам, фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики, или существующие пики могут исчезнуть, в зависимости от типа оборудования или настроек (например, от того, используется ли Ni-фильтр или нет). В контексте настоящего документа термин "пик" относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность, по меньшей мере составляющую приблизительно 4% от максимальной высоты/интенсивности пика. Более того, вариации прибора и другие факторы могут повлиять на значения 2-тета. Таким образом, распределения

пиков, такие как указанные в данном документе, могут варьироваться на плюс или минус примерно $0,2^\circ$ (2-тета), а термин "по существу", используемый в данном документе в контексте XRPD, предназначен для охвата вышеупомянутых вариантов.

Таким же образом, показания температуры в связи с DSC, TGA или другими тепловыми экспериментами могут варьироваться примерно на $\pm 4^\circ\text{C}$ в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и т. п. Например, благодаря DSC известно, что наблюдаемые температуры будут зависеть от скорости изменения температуры, а также от метода подготовки образца и конкретного используемого прибора. Таким образом, приведенные в настоящем документе значения, относящиеся к термограммам DSC, могут изменяться, как указано выше, на $\pm 4^\circ\text{C}$. Соответственно, кристаллическая форма, представленная в данном документе, имеет термограмму DSC "по существу" такую, как показано на любой из фигур, и ее следует понимать как учитывающую такое изменение.

Кристаллические формы соединения формулы А.

Соединение формулы А может быть выделено во многих кристаллических формах, включая, например, кристаллические формы, которые являются безводными и/или несольватированными или сольватированными. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения формулы А являются сольватированными. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения формулы А являются безводными. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения формулы А являются несольватированными. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения формулы А являются безводными и несольватированными. Под термином "безводный" подразумевается, что кристаллическая форма соединения формулы А по существу не содержит связанной воды в структуре кристаллической решетки, т.е. соединение не образует кристаллогидрат.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке предложен процесс получения кристаллической формы соединения 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида. В некоторых вариантах осуществления процесс включает растворение 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида в растворителе с образованием смеси и кристаллизацию соединения из смеси.

В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит изопропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно содержит гептан.

В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит метанол.

В некоторых вариантах осуществления процесс дополнительно включает нагревание смеси до температуры от около 70°C до около 90°C .

В некоторых вариантах осуществления процесс дополнительно включает нагревание смеси до температуры от около 50°C до около 70°C .

В некоторых вариантах осуществления процесс дополнительно включает охлаждение смеси до комнатной температуры.

В настоящей заявке дополнительно предложена кристаллическая форма соединения 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, которую получают в соответствии с описанным в настоящем документе процессом. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой форму IA, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой форму IIА, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой форму IIIА, описанную в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке предложен процесс получения соли бромистоводородной кислоты соединения 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида. В некоторых вариантах осуществления процесс включает растворение соединения формулы А в растворителе с образованием смеси, и добавление к смеси бромистоводородной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления процесса получения соли бромистоводородной кислоты растворитель содержит метанол.

В некоторых вариантах осуществления процесса получения соли бромистоводородной кислоты бромистоводородную кислоту добавляют к смеси в виде водного раствора бромистоводородной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления процесса получения соли бромистоводородной кислоты к смеси добавляют избыточное количество бромистоводородной кислоты из расчета на 1 экв. 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

В некоторых вариантах осуществления процесса получения соли бромистоводородной кислоты к смеси добавляют от около 1,1 до около 1,5 экв. бромистоводородной кислоты из расчета на 1 экв. 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

В некоторых вариантах осуществления процесса получения соли бромистоводородной кислоты процесс дополнительно включает по существу выделение соли бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

В некоторых вариантах осуществления процесса получения соли бромистоводородной кислоты соль бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида выделяют в кристаллической форме.

В некоторых вариантах осуществления процесса получения соли бромистоводородной кислоты соль бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида выделяют в виде кристаллической формы сольвата метанола.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке дополнительно предложена соль бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, которую получают в соответствии с описанным в настоящей документе процессом. В некоторых вариантах осуществления соль бромистоводородной кислоты является кристаллической. В некоторых вариантах осуществления соль бромистоводородной кислоты представляет собой сольватированную кристаллическую форму. В некоторых вариантах осуществления соль бромистоводородной кислоты представляет собой кристаллическую форму сольвата метанола.

В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы по изобретению являются по существу выделенными. Термин "по существу выделенный" означает, что конкретная кристаллическая форма соединения формулы А по меньшей мере частично отделена от примесей. Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма по изобретению содержит менее чем около 50%, менее чем около 40%, менее чем около 30%, менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 2,5%, менее чем около 1% или менее чем около 0,5% примесей. Примеси обычно включают все, что не является по существу изолированной кристаллической формой, включая, например, другие кристаллические формы и другие вещества.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы А по существу не содержит других кристаллических форм. Фраза "по существу не содержит других кристаллических форм" означает, что конкретная кристаллическая форма соединения формулы А содержит более чем около 80%, более чем около 90%, более чем около 95%, более чем около 98%, более чем около 99% или более чем около 99,5% по массе конкретной кристаллической формы.

Кристаллическая форма IA соединения формулы А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы А представляет собой форму IA. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы А является безводной и несольватированной. Получение соединения формы IA соединения формулы А описано в примере 1. Кристаллическую форму IA соединения формулы А обычно можно получить так, как описано в примере 2.

Кристаллическую форму IA соединения формулы А можно идентифицировать по уникальным сигналам, например, при проведении порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы А характеризуется по существу такой картиной XRPD, которая показана на фиг. 1. Пики картины XRPD перечислены в табл. 1.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы А характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы А характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы А характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы А характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы А имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы А имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы А имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы А имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 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°; 19,2° ± 0,2°; 20,6° ± 0,2°; 24,0° ± 0,2° и 28,7° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы A имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ: 8,6° ± 0,2°; 9,5° ± 0,2°; 10,3° ± 0,2°; 14,9° ± 0,2°; 17,3° ± 0,2°; 17,8° ± 0,2°; 19,0° ± 0,2°; 19,2° ± 0,2°; 20,1° ± 0,2°; 20,6° ± 0,2°; 21,2° ± 0,2°; 22,2° ± 0,2°; 24,0° ± 0,2°; 26,8° ± 0,2° и 28,7° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы A имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ: 9,5° ± 0,2°; 10,3° ± 0,2°; 14,9° ± 0,2°; 17,3° ± 0,2°; 19,2° ± 0,2°; 20,6° ± 0,2°; 24,0° ± 0,2° и 28,7° ± 0,2°.

В некоторых вариантах осуществления форма IA соединения формулы A характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермический пик, имеющий максимум приблизительно при 193°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы A имеет по существу такую термограмму DSC, которая показана на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IA соединения формулы A имеет по существу такой след на TGA, как показано на фиг. 3.

Кристаллическая форма IIА соединения формулы A.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы A представляет собой форму IIА. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A является безводной и несольватированной. Эту кристаллическую форму обычно можно получить так, как описано в примере 3.

Кристаллическую форму IIА соединения формулы A можно идентифицировать по уникальным сигнатурам, например, при проведении порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A характеризуется по существу такой картиной XRPD, которая показана на фиг. 4. Пики картины XRPD перечислены в табл. 2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ, при 9,1 ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ, при 11,1° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ, при 21,9° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ, при 12,6° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ, при 13,6° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ, при 18,0° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ, при 19,0° ± 0,2°.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ: 9,1° ± 0,2°; 11,1° ± 0,2°; 12,6° ± 0,2° и 13,5° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ: 9,1° ± 0,2°; 11,1° ± 0,2°; 12,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 16,1° ± 0,2°; 16,9° ± 0,2°; 18,0° ± 0,2°; 18,4° ± 0,2°; 19,0° ± 0,2°; 19,7° ± 0,2°; 20,1° ± 0,2°; 20,5° ± 0,2°; 21,9° ± 0,2°; 23,7° ± 0,2°; 23,8° ± 0,2°; 25,1° ± 0,2°; 25,3° ± 0,2°; 25,8° ± 0,2° и 27,3° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ: 12,6° ± 0,2°; 18,0° ± 0,2°; 19,0° ± 0,2° и 21,9° ± 0,2°.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ: 9,1° ± 0,2°; 11,1° ± 0,2°; 12,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 18,0° ± 0,2°; 19,0° ± 0,2°; 20,5° ± 0,2° и 21,9° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ: 9,1° ± 0,2°; 11,1° ± 0,2°; 12,6° ± 0,2°; 13,5° ± 0,2°; 16,1° ± 0,2°; 16,9° ± 0,2°; 18,0° ± 0,2°; 18,4° ± 0,2°; 19,0° ± 0,2°; 19,7° ± 0,2°; 20,1° ± 0,2°; 20,5° ± 0,2°; 21,9° ± 0,2°; 23,7° ± 0,2°; 23,8° ± 0,2°; 25,1° ± 0,2°; 25,3° ± 0,2°; 25,8° ± 0,2° и 27,3° ± 0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ: 12,6° ± 0,2°; 18,0° ± 0,2°; 19,0° ± 0,2°; 20,5° ± 0,2° и 21,9° ± 0,2°.

В некоторых вариантах осуществления форма IIА соединения формулы A характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермический пик, имеющий максимум приблизительно при 180°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIА соединения формулы A имеет по существу такую термограмму DSC, которая показана на фиг. 5.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А имеет по существу такой след на TGA, как показано на фиг. 6.

Кристаллическая форма ПА соединения формулы А.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы А представляет собой форму ПА. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А является безводной и несольватированной. Эту кристаллическую форму обычно можно получить так, как описано в примере 4.

Кристаллическую форму ПА соединения формулы А можно идентифицировать по уникальным сигнатурам, например, при проведении порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А характеризуется по существу такой картиной XRPD, которая показана на фиг. 7. Пики картины XRPD перечислены в табл. 3.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления форма ПА соединения формулы А характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермический пик, имеющий максимум приблизительно при 143°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А имеет по существу такую термограмму DSC, которая показана на фиг. 8.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма ПА соединения формулы А имеет по существу такой след на TGA, как показано на фиг. 9.

Соль бромистоводородной кислоты формулы А.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке предложена соль бромистоводородной кислоты соединения формулы А. В некоторых вариантах осуществления соль бромистоводородной кислоты соединения формулы А имеет стехиометрическое соотношение 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида и бромистоводородной кислоты 1:1. Форму соли бромистоводородной кислоты обычно можно получить так, как описано в примере 11.

В некоторых вариантах осуществления соль бромистоводородной кислоты соединения формулы А является кристаллической. В некоторых вариантах осуществления соль бромистоводородной кислоты соединения формулы А представляет собой сольватированную кристаллическую форму. В некоторых вариантах осуществления соль бромистоводородной кислоты соединения формулы А представляет собой кристаллическую форму сольвата метанола.

Кристаллические формы соединения формулы В.

Соединение формулы В может быть выделено во многих кристаллических формах, включая, например, кристаллические формы, которые являются безводными и/или несольватированными. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения формулы В являются безводными. В

некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения формулы В являются несольватированными. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения формулы В являются безводными и несольватированными. Под термином "безводный" подразумевается, что кристаллическая форма соединения формулы В по существу не содержит связанной воды в структуре кристаллической решетки, т.е. соединение не образует кристаллогидрат.

В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы, предложенные в настоящем документе, могут быть получены, например, с помощью процесса, включающего растворение 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пирозин-6-карбоксамид в растворителе с образованием смеси и кристаллизацию соединения из смеси.

В некоторых вариантах осуществления процесс дополнительно включает нагревание смеси до температуры от около 70°C до около 90°C. В некоторых вариантах осуществления процесс дополнительно включает охлаждение смеси до комнатной температуры.

В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит изопропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно содержит гептан.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке предложена кристаллическая форма соединения 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пирозин-6-карбоксамид, которую получают в соответствии с процессом, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой форму IB, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой форму IIB, описанную в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы по изобретению являются по существу выделенными. Термин "по существу выделенный" означает, что конкретная кристаллическая форма соединения формулы В по меньшей мере частично отделена от примесей. Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма по изобретению содержит менее чем около 50%, менее чем около 40%, менее чем около 30%, менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 2,5%, менее чем около 1% или менее чем около 0,5% примесей. Примеси обычно включают все, что не является по существу изолированной кристаллической формой, включая, например, другие кристаллические формы и другие вещества.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы В по существу не содержит других кристаллических форм. Фраза "по существу не содержит других кристаллических форм" означает, что конкретная кристаллическая форма соединения формулы В содержит более чем около 80%, более чем около 90%, более чем около 95%, более чем около 98%, более чем около 99% или более чем около 99,5% по массе конкретной кристаллической формы.

Кристаллическая форма IB соединения формулы В.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы В представляет собой форму IB. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В является безводной и несольватированной. Получение соединения формулы В описано в примерах 5 и 6. Кристаллическую форму IB обычно можно получить так, как описано в примере 7.

Кристаллическую форму IB соединения формулы В можно идентифицировать по уникальным сигналам, например, при проведении порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В характеризуется по существу такой картиной XRPD, которая показана на фиг. 10. Пики картины XRPD перечислены в табл. 4.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,1^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$ и $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в

градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,1^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$ и $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления форма IB соединения формулы В характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермический пик, имеющий максимум приблизительно при 174°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IB соединения формулы В имеет по существу такую термограмму DSC, которая показана на фиг. 11.

Кристаллическая форма IIB соединения формулы В.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы В представляет собой форму IIB. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В является безводной и несольватированной. Эту кристаллическую форму обычно можно получить так, как описано в примере 8.

Кристаллическую форму IIB соединения формулы В можно идентифицировать по уникальным сигналам, например, при проведении порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В характеризуется по существу такой картиной XRPD, которая показана на фиг. 12. Пики картины XRPD перечислены в табл. 5.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $4,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ , при $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления форма IIB соединения формулы В характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермический пик, имеющий максимум приблизительно при 165°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IIB соединения формулы В имеет по существу такую термограмму DSC, которая показана на фиг. 13.

Кристаллические формы соединения формулы С.

Соединение формулы С может быть выделено во многих кристаллических формах, включая, например, кристаллические формы, которые являются безводными и/или несольватированными. В некото-

рых вариантах осуществления кристаллические формы соединения формулы С являются безводными. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения формулы С являются несольватированными. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения формулы С являются безводными и несольватированными. Под термином "безводный" подразумевается, что кристаллическая форма соединения формулы С по существу не содержит связанной воды в структуре кристаллической решетки, т.е. соединение не образует кристаллогидрат.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке предложен процесс получения кристаллической формы соединения 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиазин-6-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления процесс включает растворение 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиазин-6-карбоксамид в растворителе с образованием смеси и кристаллизацию соединения из смеси.

В некоторых вариантах осуществления процесс дополнительно включает нагревание смеси до температуры от около 70°C до около 90°C. В некоторых вариантах осуществления процесс дополнительно включает охлаждение смеси до комнатной температуры.

В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит изопропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель дополнительно содержит гептан.

В настоящей заявке дополнительно предложена кристаллическая форма соединения 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиазин-6-карбоксамид, которую получают в соответствии с процессом, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой форму IC, описанную в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы по изобретению являются по существу выделенными. Термин "по существу выделенный" означает, что конкретная кристаллическая форма соединения формулы С по меньшей мере частично отделена от примесей. Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма по изобретению содержит менее чем около 50%, менее чем около 40%, менее чем около 30%, менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 2,5%, менее чем около 1% или менее чем около 0,5% примесей. Примеси обычно включают все, что не является по существу изолированной кристаллической формой, включая, например, другие кристаллические формы и другие вещества.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы С по существу не содержит других кристаллических форм. Фраза "по существу не содержит других кристаллических форм" означает, что конкретная кристаллическая форма соединения формулы С содержит более чем около 80%, более чем около 90%, более чем около 95%, более чем около 98%, более чем около 99% или более чем около 99,5% по массе конкретной кристаллической формы.

Кристаллическая форма IC соединения формулы С.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы С представляет собой кристаллическую форму IC. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы С является безводной и несольватированной. Получение соединения формулы С описано в примере 9. Кристаллическую форму IC соединения формулы С обычно можно получить так, как описано в примере 10.

Кристаллическую форму IC соединения формулы С можно идентифицировать по уникальным сигнатурам, например, при проведении порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы С характеризуется по существу такой картиной XRPD, которая показана на фиг. 14. Пики картины XRPD перечислены в табл. 6.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы С характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ, при $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы С характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ, при $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы С характеризуется картиной XRPD, включающей пик, выраженный в градусах 2θ, при $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы С имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ: $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы С имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ: $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы С имеет картину XRPD, включающую следующие пики, выраженные в градусах 2θ: $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$ и $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы С имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в

градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы C имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы C имеет картину XRPD, включающую 2 или более, 3 или более или 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления форма IC соединения формулы C характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермический пик, имеющий максимум приблизительно при 179°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма IC соединения формулы C имеет по существу такую термограмму DSC, которая показана на фиг. 15.

Способы применения

Соединения (например, соли и кристаллические формы) по изобретению, описанные в настоящем документе, ингибируют активность киназы PI3K γ . Соответственно, соли и кристаллические формы по изобретению, описанные в настоящем документе, можно использовать в способах ингибирования киназы PI3K γ путем приведения в контакт с киназой. В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы по изобретению можно применять в способах ингибирования активности PI3K γ у индивидуума/пациента, нуждающегося в ингибировании, путем введения эффективного количества соли или кристаллической формы, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления модулирование представляет собой ингибирование. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт происходит *ex vivo*. Преимущественно кристаллические формы, описанные в настоящем документе, демонстрируют лучшую эффективность и благоприятные профили безопасности и токсичности в исследованиях на животных.

В некоторых вариантах осуществления PI3K γ содержит мутацию. Мутация может представлять собой замену одной аминокислоты на другую или делецию одной или нескольких аминокислот. В таких вариантах осуществления мутация может присутствовать в киназном домене PI3K γ .

В некоторых вариантах осуществления соль или кристаллическая форма дополнительно ингибирует PI3K δ .

Соли и кристаллические формы, описанные в настоящем документе, могут быть селективными. Термин "селективный" означает, что соль или кристаллическая форма связывается с PI3K γ или ингибирует его с большей аффинностью или активностью, соответственно, по сравнению, по меньшей мере, с одной другой киназой. В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы по изобретению являются селективными ингибиторами PI3K γ по сравнению с PI3K δ , PI3K α и PDK β . В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы по изобретению являются селективными ингибиторами PI3K γ по сравнению с PI3K α и PDK β . В некоторых вариантах осуществления по результатам анализа, описанного в настоящем документе, селективность по сравнению с PI3K δ может быть по меньшей мере приблизительно в 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз или 20 раз выше. В некоторых вариантах осуществления селективность каждого фермента можно анализировать при концентрации 2 мкМ АТФ. В некоторых вариантах осуществления селективность солей и кристаллических форм по изобретению может быть определена с помощью клеточных анализов, связанных с конкретной активностью киназы PI3K.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с киназой PI3K γ , у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одной или более солей или кристаллических форм по настоящему изобретению или их фармацевтической композиции. Заболевание или расстройство, связанное с PI3K γ , может включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью PI3K γ , включая уровни сверхэкспрессии и/или аномальной активности.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство, злокачественное новообразование, сердечно-сосудистое заболевание или нейродегенеративное заболевание.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак легких (например, немелкоклеточный рак легкого), меланому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак матки, рак почки, рак желудка или саркому. В некоторых вариантах осуществления изобретения саркома представляет собой опухоль Аскина, гроздевидную саркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гемангиоэндотелиому, злокачественную шванному, остеосаркому, альвеолярную мягкотканную саркому, ангиосаркому, филоидную кистосаркому, взрывающую дерматофибросаркому, десмоидную опухоль, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, эпите-

лиоидную саркому, внескелетную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, фибросаркому, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гемангиоперицитому, гемангиосаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, лимфосаркому, злокачественную опухоль периферических нервных оболочек (MPNST), нейрофибросаркому, рабдомиосаркому, синовиальную саркому или недифференцированную плеоморфную саркому.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой мезотелиому или аденокарциному. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой мезотелиому. В некоторых вариантах осуществления изобретения, заболевание или расстройство представляет собой аденокарциному.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства представляет собой острый миелоидный лейкоз (например, острый моноцитарный лейкоз), малую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), множественную миелому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), кожную Т-клеточную лимфому, крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, новообразование из зрелых (периферических) Т-клеток (ПТКЛ), анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) или лимфобластная лимфома. В некоторых вариантах осуществления новообразование из зрелых (периферических) Т-клеток (ПТКЛ) представляет собой Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз, агрессивный лейкоз из НК-клеток, грибовидный микоз/синдром Сезари, анапластическую крупноклеточную лимфому (Т-клеточного типа), Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых или ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) представляет собой системную АККЛ или первичную кожную АККЛ.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства представляет собой лимфому Беркитта, острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, волосатоклеточный лейкоз, мантийноклеточную лимфому, малую лимфоцитарную лимфому, фолликулярную лимфому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, лимфоплазматическую лимфому, экстранодальную лимфому из клеток маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема, пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелофиброз, лимфому, связанную с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT), В-крупноклеточную лимфому средостения (тимуса), лимфогранулематоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, первичную выпотную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, плазмноклеточный лейкоз, экстрамедуллярную плазмацитому, тлеющую миелому (также известную как бессимптомная миелома), моноклональную гаммапатию неустановленной этиологии (МГНЭ) или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения) представляют собой гетерогенную группу иммунных клеток миелоидного происхождения (семейство клеток, происходящих из стволовых клеток костного мозга). MDSC сильно распространяться в патологических ситуациях, таких как хронические инфекции и рак, в результате измененного кроветворения. MDSC отличаются от других типов миелоидных клеток, в которых они обладают сильной иммуносупрессивной активностью, а не иммуностимулирующими свойствами. Подобно другим миелоидным клеткам, MDSC взаимодействуют с другими типами иммунных клеток, включая Т-клетки, дендритные клетки, макрофаги и естественные клетки-киллеры, чтобы регулировать их функции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения и т. д., описанные в данном документе, можно применять в способах, относящихся к раковой ткани (например, опухолям) с высокой инфильтрацией MDSC, включая солидные опухоли с высоким базальным уровнем макрофага и/или инфильтрации MDSC.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства представляет собой лимфому Беркитта, острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, волосатоклеточный лейкоз, мантийноклеточную лимфому, малую лимфоцитарную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфоплазматическую лимфому, экстранодальную лимфому из клеток маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема, пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелофиброз, лимфому, связанную с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT), В-крупноклеточную лимфому средостения (тимуса), лимфогранулематоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, первичную выпотную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, плазмноклеточный лейкоз, экстрамедуллярную плазмацитому, тлеющую миелому (также известную как бессимптомная миелома), моноклональную гаммапатию неустановленной этиологии (МГНЭ) или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома (НХЛ) представляет собой рецидивирующую НХЛ, рефрактерную НХЛ, рецидивирующую фолликулярную НХЛ, вялотекущую НХЛ (вНХЛ) или агрессивную НХЛ (аНХЛ).

В некоторых вариантах осуществления диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому из клеток типа активированных В-клеток (АВС) или диффузную В-крупноклеточную лимфому из В-клеток зародышевого центра (GCB).

В некоторых вариантах осуществления лимфома Беркитта представляет собой эндемическую лим-

фому Беркитта, спорадическую лимфому Беркитта или лимфому, подобную лимфоме Беркитта.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, астму, аллергию (например, аллергический ринит), панкреатит, псориаз, анафилаксию, гломерулонефрит, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит), тромбоз, менингит, энцефалит, диабетическую ретинопатию, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, миастению гравис, синдром Шегрена, остеоартрит, рестеноз или атеросклероз.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой гипертрофию сердца, дисфункцию кардиомиоцитов, острый коронарный синдром, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, повышенное артериальное давление, ишемию, ишемию-реперфузию, сужение сосудов, анемию (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию или чисто эритроцитарную анемию), бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, отторжение трансплантата, заболевание почек, анафилактический шок, фиброз, атрофию скелетных мышц, гипертрофию скелетных мышц, ангиогенез, сепсис, реакцию трансплантат против хозяина, аллогенную или ксеногенную трансплантацию, гломерулосклероз, прогрессирующий фиброз почек, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), идиопатический фиброз легких, аутоиммунную гемолитическую анемию, васкулит, волчаночный нефрит, пузырчатку или мембранозную нефропатию.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой гипертрофию сердца, дисфункцию кардиомиоцитов, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), повышенное артериальное давление, ишемию, ишемию-реперфузию, сужение сосудов, анемию (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию или чисто эритроцитарную анемию), бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, отторжение трансплантата, заболевание почек, анафилактический шок, фиброз, атрофию скелетных мышц, гипертрофию скелетных мышц, ангиогенез, сепсис, отторжение трансплантата, гломерулосклероз, прогрессирующий фиброз почек, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), аутоиммунную гемолитическую анемию, васкулит, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, пузырчатку или мембранозную нефропатию.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера, травму центральной нервной системы или инсульт.

В некоторых вариантах осуществления идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) представляет собой рецидивирующую ИТП или рефрактерную ИТП.

В некоторых вариантах осуществления васкулит представляет собой болезнь Бехчета, синдром Когана, гигантоклеточный артериит, ревматическую полимиалгию (РПМ), артериит Такаюсу, болезнь Бюргера (облитерирующий тромбангиит), васкулит центральной нервной системы, болезнь Кавасаки, узелковый полиартериит, синдром Черджа-Стросса, смешанный криоглобулинемический васкулит (эссенциальный или вызванный вирусом гепатита С (ВГС)), пурпура Шенлейна-Геноха (ПШГ), гиперчувствительный васкулит, микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера или связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системный васкулит (ААСВ).

В настоящем изобретении дополнительно предложена соль или кристаллическая форма, описанная в настоящем документе, для применения в любом из способов, описанных в настоящем документе.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение кристаллической формы, описанной в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в настоящем документе.

В контексте настоящего документа, термин "контактирование" относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, "контактирование" РІЗК с солью или кристаллической формой по изобретению включает введение кристаллической формы по настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему РІЗК, а также, например, введение соли или кристаллической формы по изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий РІЗК.

Считается, что соли и кристаллические формы, предложенные в настоящем документе, или любые их варианты осуществления могут обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и многообещающими биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Следует понимать, что определение соответствующих биофармацевтических свойств находится в пределах компетенции специалиста в данной области, например, определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

В контексте настоящего документа термины "индивидуум" или "пациент", используемые как синонимы, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей, или приматам и наиболее предпочтительно к людям.

В контексте настоящего документа фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активной соли, кристаллической формы, или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме

или человеке исследователем, ветеринаром, семейным врачом или другим клиницистом.

В контексте настоящего документа термин "лечащий" или "лечение" может относиться к одному или более из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирования заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или у которого наблюдаются патологические или симптоматические признаки заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. прекращение дальнейшего развития патологических и/или симптоматических признаков); и (2) ослабления заболевания; например, ослабления заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или у которого наблюдаются патологические или симптоматические признаки заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. обратное развитие патологических и/или симптоматических признаков), такого как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы по изобретению пригодны для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; например, предотвращения или снижения риска развития заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированные терапевтические средства.

I. Терапевтические средства, влияющие на иммунные контрольные точки.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы PI3K γ , предложенные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения злокачественного новообразования, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления комбинацию с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, как описано в данном документе, можно использовать для лечения меланомы. Соли и кристаллические формы по настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек. Иллюстративные примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают в себя ингибиторы, направленные на молекулы иммунных контрольных точек, такие как CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы, по изобретению можно использовать в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGF β -рецептора.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы PI3K γ , предложенные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, OX40, GITR и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PD-L1 или антитело к CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475), дурвалумаб (Imfinzi®), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к PD1 представляет собой SHR-1210. Другое противоопухолевое средство(а) включает терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 и PD-L1, например моноклональное антитело к PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к PD-1/PD-L1 представляет собой MCLA-136.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором GITR, например, антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является агонистом OX40, например, агонистом антитела OX40 или слитого белка OX40L. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах осуществления изобретения слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

Соли и кристаллические формы по настоящему изобретению можно применять в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или рецептор TGF β .

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы PI3K γ , предложенные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Как предусмотрено по всему документу, дополнительные соединения, ингибиторы, вещества и т. д. могут быть объединены с соединением по настоящему изобретению в единой или непрерывной лекарственной форме, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

II. Терапевтические средства для лечения злокачественных новообразований.

На рост и выживаемость злокачественных клеток могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, эффективным является объединение различных ингибиторов ферментов/белков/рецепторов, которые изменяют активность различных мишеней, для лечения таких патологических состояний. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может уменьшать вероятность возникновения устойчивости к лекарственному средству в клеточной популяции и/или уменьшать токсичность лечения.

Соли и кристаллические формы по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более других ингибиторов ферментов/белков/рецепторов или одним или более терапевтических средств для лечения заболеваний, таких как злокачественные новообразования. Примеры заболеваний и показаний, которые можно лечить с помощью комбинированной терапии, включают те, которые описаны в данном документе. Примеры злокачественных новообразований включают солидные опухоли и "жидкие" опухоли, такие как гемобласты.

Один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, химиотерапевтические, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты, иммуноонкологические агенты, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также средства для таргетной терапии, такие как ингибиторы киназы Vcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF и FAK, такие как, например, описанные в WO 2006/056399. Другие агенты, такие как терапевтические антитела, можно использовать в комбинации с солями и кристаллическими формами настоящего изобретения для лечения связанных с PI3K заболеваний, расстройств или состояний. Один или более дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Например, соли и кристаллические формы, раскрытые в настоящем документе, могут быть комбинированы с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения злокачественных новообразований и других заболеваний или расстройств, описанных в данном документе: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-PR, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфоорилаза-киназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3,

HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с солями и кристаллическими формами по настоящему изобретению для лечения злокачественных новообразований и других заболеваний и расстройств, описанных в данном документе, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, INCB54828, INCB62079 и INCB63904), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, барицитиниб или INCB39110), ингибитор IDO (например, эпикадостат, NLG919 или BMS-986205), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, INCB50797 и INCB50465), ингибитор Pim, ингибитор CSF1R, тирозинкиназы TAM-рецептора (Туго-3, Axl и Mer), ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, бром и ингибиторы экстраконецевых членов семейства (например, ингибиторы доменов брома или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643) и антагонист рецептора аденозина или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы, описанные в настоящем документе, вводят вместе с ингибитором PI3K δ . В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы, описанные в настоящем документе, вводят вместе с ингибитором JAK. В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы, описанные в настоящем документе, вводят вместе с ингибитором JAK1 или JAK2 (например, барицитинибом или руксолитинибом). В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы, описанные в настоящем документе, вводят вместе с ингибитором JAK1. В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы, описанные в настоящем документе, вводят вместе с ингибитором JAK1, который превосходит по селективности JAK2.

Примеры антител для применения в комбинированной терапии включают в себя, но не ограничиваются ими, трастузумаб (например, анти-HER2), ранибузумаб (например, анти-VEGF-A), бевацизумаб (торговое наименование авастин, например, анти-VEGF, панитумумаб (например, анти-EGFR), цетуксимаб (например, анти-EGFR), ритуксан (анти-CD20) и антитела, направленные на c-MET.

Один или более из следующих агентов могут быть использованы в сочетании с солями и кристаллическими формами по настоящему изобретению и представлены в качестве неограничивающего списка: цитостатический агент, цисплатин, доксорубин, таксотер, таксол, эпопозид, иринотекан, камптостар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSATM (гефитиниб), TARCEVATM (эрлотиниб), антитела к EGFR, интрон, ага-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиэтиленфосфорамин, бусульфид, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ELOXATINTM (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, амилглютетимид, эстрамустин, медроксипрогестерон ацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митоган, митоксантрон, левамизол, навельбин, анастрозол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин, гексаметилмеламин, авастин, HERCEPTINTM (трастузумаб), BEXXARTM (тозитумумаб), VEG-CADETM (бортезомиб), ZEVALINTM (ибритумумаб тиуксетан), TRISENOXTM (триоксид мышьяка), XELODATM (капецитабин), винорелбин, порфирин, ERBITUXTM (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фулвезтрант, экземестан, ифосфамид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), кампат (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дасатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101,731.

Соли и кристаллические формы по настоящему изобретению могут дополнительно применяться в комбинации с другими способами лечения злокачественных новообразований, например химиотерапией, лучевой терапией, прицельной терапией опухолей, вспомогательной терапией, иммунотерапией или хирургией. Примеры иммунотерапии включают в себя лечение с использованием цитокинов (например, интерфероны, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию с использованием CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, адаптивный перенос Т-клеток, агонисты толл-рецепторов, агонисты STING, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, в том числе талидомид или ингибитор JAK1/2, и т. п. Соли и кристаллические формы можно вводить в комбинации с одним или более противоопухолевых лекарственных средств, таких как химиотерапевтические препараты. Примеры химиотерапевтических препаратов включают в себя любой из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, анастрозол, трехокись мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бортезомиб, бусульфид

внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолона пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамидин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа-2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, мехлоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митоган, митоксантрон, нандролон фенолпропионат, неларабин, нофетумомаб, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пэгаспаргаза, пэгфилграстим, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хиначрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолинитиниб, рукапариб, стрептозоцин, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил мустард, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат, нирапариб, велипариб, талазопариб, и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеосом (например, бортезомиб), талидомид, ревлимид и агенты, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и тому подобное.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Vcr-Abl включают в себя иматиниба мезилат (GLEEVEC™), нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Vcr-Abl включают в себя соединения и их фармацевтически приемлемые соли родов и видов, раскрытых в патенте США № 5,521,184, WO 04/005281 и патенте США, серийный № 60/578,491.

Пример подходящих ингибиторов Flt-3 включают в себя мидостаурин, лестауртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, квизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другой пример подходящих ингибиторов Flt-3 включает соединения и их фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Пример подходящих ингибиторов RAF включает дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другой пример подходящих ингибиторов RAF включает соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Пример подходящих ингибиторов FAK включает в себя VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098, и их фармацевтически приемлемые соли. Другой пример подходящих ингибиторов FAK включает соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы по данному изобретению можно применять в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназы, включая иматиниб, особенно для лечения пациентов, устойчивых к иматинибу или другими ингибиторами киназы.

В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы по данному изобретению можно применять в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении злокачественного новообразования, и это может улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на химиотерапевтический агент отдельно, без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы по данному изобретению можно применять в комбинации с химиотерапевтическим средством, предложенным в данном документе. Например, дополнительные фармацевтические агенты, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать в себя, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубицин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые при лечении множественной миеломы, включают в себя Vcr-Abl, Flt-3, RAF и ингибиторы киназы FAK. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают в себя циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергетические эффекты являются желательными результатами комбинации ингибитора PI3K по настоящему описанию с дополнительным агентом.

В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы по данному изобретению можно применять в комбинации с ингибитором JAK или PI3Kδ.

Агенты можно комбинировать с настоящим соединением в единичной или непрерывной дозированной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соли и кристаллические формы по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с

одним или более других ингибиторов или одним или более видов терапии для лечения инфекций. Примеры инфекций включают в себя вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, где дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Соли и кристаллические формы по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки, а также клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают в себя пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигенов MAGE, Tgp-2, MART1 и/или тирозиназы, или опухолевые клетки, трансфицированные так, что экспрессируют цитокин GM-CSF.

Соли и кристаллические формы по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, можно применять в сочетании с протоколом вакцинации для лечения злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления изобретения проведена трансдукция опухолевых клеток таким образом, чтобы они экспрессировали GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевые вакцины включают белки от вирусов, вовлеченных в рак человека, таких как вирусы папилломы человека (ВПЧ), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпесной саркомы Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы по настоящему изобретению можно применять в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления соли и кристаллические формы можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации сильных противоопухолевых ответов.

Соли и кристаллические формы по настоящему изобретению можно применять в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацелены на эффекторные клетки к опухолевым клеткам, экспрессирующие рецептор Fe-альфа или Fe-гамма. Соли и кристаллические формы по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

В некоторых других вариантах осуществления комбинации солей и кристаллических форм по изобретению с другими терапевтическими агентами можно вводить пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Соли и кристаллические формы по настоящему изобретению можно применять в сочетании с трансплантатом костного мозга для лечения разнообразных опухолей гематопозитического происхождения.

Соли и кристаллические формы можно применять в комбинации с вакцинами для стимуляции иммунного ответа на патогенные микроорганизмы, токсины и аутоантигены. Примеры патогенных микроорганизмов, для которых такой терапевтический подход может быть особенно пригодным, включают в себя патогенные микроорганизмы, для которых на данный момент нет эффективной вакцины, или патогенные микроорганизмы, для которых традиционно принятые вакцины не являются полностью эффективными. Они включают, среди прочего, ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблию, малярию, лейшманию, золотистый стафилококк, синегнойную палочку.

Вирусы, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают, без ограничений, папилломавирус человека, вирус гриппа, вирусы гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирус простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна - Барр), флавивирусы, ECHO-вирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюсков, вирус полиомиелита, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают, без ограничений, хламидию, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протей, серратию, псевдомонады, легионеллу, дифтерию, сальмонеллу, бациллы, бактерии, вызывающие холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и болезнь Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают, без ограничений, грибы рода *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т. д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т. д.), род *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*. Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают, без ограничений, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, виды *Acanthamoeba*, *Giardia lamblia*, виды *Cryptosporidium*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*,

Toxoplasma gondi и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Способы безопасного и эффективного введения большинства из этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение многих из химиотерапевтических агентов описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, например, издание 1996, Medical Economics Company, Монтвейл, Нью-Джерси), описание которого включено в данный документ посредством ссылки, как если бы оно было изложено полностью.

Фармацевтические составы и лекарственные формы.

Когда соединения по изобретению (например, соли и кристаллические формы) используются как фармацевтические препараты, их можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальным, эпидермальным, через глаз и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, например интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

Данное изобретение также включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по данному описанию или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (вспомогательных веществ). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция пригодна для местного применения. Для приготовления композиций по настоящему изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активного соединения можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по существу однородное распределение в составе, например около 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов другого типа. Мелкоизмельченные (в форме наночастиц) препараты соединений по данному описанию можно получать с использованием способов, известных в данной области техники, например, см., международную заявку № WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоат; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены так, что будут обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), обычно от около 100 до около 500 мг, активного ингредиента. Термин "стандартные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около

5 до около 50 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает композиции, содержащие от около 5 до около 10, от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45 или от около 45 до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает композиции, содержащие от около 50 до около 100, от около 100 до около 150, от около 150 до около 200, от около 200 до около 250, от около 250 до около 300, от около 350 до около 400 или от около 450 до около 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около 500 до около 1000 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что это включает композиции, содержащие от около 500 до около 550, от около 550 до около 600, от около 600 до около 650, от около 650 до около 700, от около 700 до около 750, от около 750 до около 800, от около 800 до около 850, от около 850 до около 900, от около 900 до около 950 или от около 950 до около 1000 мг активного ингредиента.

Подобные дозировки могут быть использованы для соединений, описанных здесь, в способах и применениях по настоящему изобретению.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный компонент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом, чтобы получить твердую предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы, представленных выше типов, содержащие от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или драже по настоящему изобретению могут быть покрыты или модифицированы другим способом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсроченно. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, подобные материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению, для перорального введения или путем инъекции включают в себя водные растворы, пригодным образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настои и подобные фармацевтические среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения мази могут содержать воду и один или большее количество гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Носители для композиций кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или большим количеством других компонентов, например глицерилмоностеаратом, ПЭГ-глицерилмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду предпочтительно в сочетании

с другими компонентами, например глицерином, гидроксиэтилцеллюлозой и тому подобным. В некоторых вариантах осуществления изобретения составы для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5 мас.% соединения по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть упакованы в подходящие тюбики, например, вместимостью 100 г, которые необязательно могут содержать инструкцию по лечению выбранного симптома, например псориаза или другого патологического состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как например профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от патологического состояния, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Уровень pH составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по данному описанию в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и способа введения. Например, соединения по настоящему изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 мас.%/об, соединения, для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых перечислены в данном документе.

Меченые соединения и методы анализа.

Другой аспект данного описания относится к меченым соединениям (например, солям и кристаллическим формам) по изобретению (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т. д.), которые были бы полезны не только в методах получения изображения, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для обнаружения и количественного определения РІЗК в образцах ткани, включая ткань человека, и для идентификации лигандов РІЗК по ингибированию связывания меченого соединения. Замещение одного или более атомов соединений по настоящему описанию также может быть пригодно при создании дифференцированного ADME (адсорбция, распределение, метаболизм и выведение.) Соответственно, настоящее описание включает анализы РІЗК, которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно меченые соединения по настоящему изобретению. "Изотопно-" или "радиоактивно-меченое" соединение представляет собой соединение по изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т.е. природного происхождения). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения настоящего изобретения включают, без ограничений, ^2H (также обозначаемый как D для дейтерия), ^3H (также обозначаемый как T для трития), ^{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 и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы формулы (I) могут быть необязательно заменены атомами дейтерия, например $-\text{CD}_3$ может служить заменой $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления алкильные группы раскрытых формул и/или форм могут быть perdeuterированы.

Один или более составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут быть

заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединения содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в представленном в данном документе соединении могут быть заменены или замещены дейтерием (например, один или более атомов водорода C₁₋₆алкильной группы могут быть заменены атомами дейтерия, например -CD₃, полученной при замещении -CH₃). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения содержит два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения содержит 1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все из атомов водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления каждый из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода любых заместителей формулы А, необязательно замещен атомом дейтерия.

Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (Нью-Йорк, Нью-Йорк, Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey и Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, повышенным временем полужизни *in vivo* или необходимостью меньших дозировок, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах, (см. например, A. Kerekes et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замещение в одном или более участках метаболизма может обеспечить одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который включен в настоящие радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* мечения РІЗК и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I или ³⁵S. Для целей радиовизуализации подходящими могут быть ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br или ⁷⁷Br.

Понятно, что "радиоактивно-меченое" или "меченое" соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S и ⁸²Br.

Настоящее изобретение может дополнительно включать синтетические способы введения радиоизотопов в соединения по настоящему изобретению. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и обычный специалист в данной области техники легко поймет способы, применимые для соединений по настоящему изобретению.

Меченое соединение по настоящему изобретению может применяться в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, недавно синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить на предмет его способности связывать РІЗК, отслеживая изменение его концентрации при контакте с РІЗК путем отслеживания мечения. Например, тестируемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с РІЗК (т.е. стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с РІЗК напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях мечено стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

Наборы.

Настоящее описание также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или профилактики связанных с РІЗК заболеваний или нарушений, таких как злокачественное новообразование, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество солей и кристаллических форм по изобретению. Такие наборы могут дополнительно содержать, если это желательно, один или более разнообразных компонентов традиционно принятых фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет легко понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководств по введению и/или руководств по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие примеры ниже предлагаются для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов. Было обна-

ружено, что соли и кристаллические формы из примеров являются ингибиторами РІЗКу согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в настоящем документе.

Примеры

Подготовительные ЖХ-МС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Базовая настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе (см., например, "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); and "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)). Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) для проверки чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серии ЖХ/МСД, колонка: Waters Sunfire™ C18 5 мкм, 2,1×50 мм; буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФК в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В за 3 мин со скоростью потока 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративной колонке с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с детектором МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) следующие:

pH 2 очистки: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм или Waters XBridge™ C₁₈ 5 мкм, колонка 30×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0.1% ТФК (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе (см. например, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

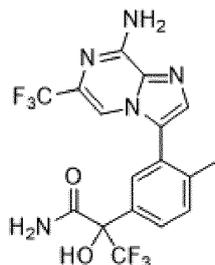
pH 10 очисток: Waters XBridge™ C₁₈ 5 мкм, колонка 30×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе (см. например, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

В приведенных ниже примерах анализ порошковой рентгеновской дифракции был проведен на дифрактометре Bruker D8 Advance ECO X-ray Powder Diffractometer (XRPD) с использованием следующих параметров: источник излучения: медь при 1,5418 Å, детектор LYNXEYE™ и мощность рентгеновского излучения 40 кВ, 25 мА. Порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения были следующими: исходный угол - 3°; угол остановки - 30°; ввод пробы - 0,015 градуса; и скорость сканирования - 2°/мин.

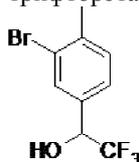
Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) выполняли на приборе TA Instrument Differential Scanning Calorimetry, Discovery DSC2500 с автоматическим пробоотборником. Общие условия эксперимента: 20-300°C при 10°C/мин, поток газообразного азота 50 мл/мин с использованием алюминиевого тигля для образцов.

Термогравиметрический анализ (TGA) проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Instrument Thermogravimetric Analyzer, TGA5500 с автоматическим пробоотборником при следующих условиях: Скорость изменения температуры 10°C/мин от 25°C до 600°C; продувка газообразным азотом со скоростью 25 мл/мин с последующим уравниванием продувочного потока; и платиновый тигель для образцов.

Пример 1. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид

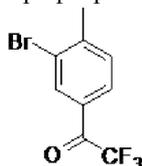


Стадия 1. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол



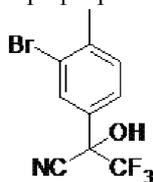
Раствор 3-бром-4-метилбензальдегида (6,51 г, 32,7 ммоль) [Aldrich, 565334] в тетрагидрофуране (65,4 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали триметил(трифторметил)силаном (6,28 мл, 42,5 ммоль). Желтую смесь обрабатывали 1,0 М тетрабутиламмония фторидом в тетрагидрофуране (0,654 мл, 0,654 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение нескольких минут при 0°C. Ледяную баню удаляли, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и обрабатывали водой (6,48 мл, 360 ммоль) и 1,0 М тетрабутиламмония фторидом в тетрагидрофуране (6,54 мл, 6,54 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь желтого цвета разбавляли солевым раствором (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтовато-коричневого масла. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием метилтрет-бутилового простого эфира (МТБЭ) в гексанах (от 0% до 50%) позволяла получить желаемый продукт (8,42 г, 95,7%) в виде желтого масла. ЖХ-МС для $C_9H_7BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z=251,0, 253,0; найденный: 250,9, 252,8.

Стадия 2. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-он



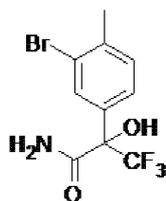
Смесь 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (8,41 г, 31,3 ммоль) в дихлорметане (125 мл) при 0°C обрабатывали периодином Десса - Мартина (19,9 г, 46,9 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали (ротормым испарением на водяной бане, установленной на 30°C) до получения маслянистого твердого вещества, которое разбавляли диэтиловым простым эфиром (200 мл), что приводило к осаждению дополнительных твердых веществ. Эту смесь фильтровали через Целит®, и промывали Целит® дополнительным количеством диэтилового простого эфира (200 мл). Фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×200 мл) и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением маслянистого твердого вещества. Маслянистое твердое вещество разделяли между диэтиловым простым эфиром (150 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×75 мл) и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (7,93 г, 95,0%) в виде масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС для $C_9H_7BrF_3O$ (M+H)⁺: m/z=267,0, 269,0; найденный: 267,1, 268,9.

Стадия 3. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаннитрил



Раствор 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (7,92 г, 29,7 ммоль) в дихлорметане (29,7 мл) обрабатывали триметилсилилцианидом (8,70 мл, 65,2 ммоль), цианидом калия (0,290 г, 4,45 ммоль) и 18-краун-6 (0,290 г, 1,10 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане из-за экзотермии после добавления 18-краун-6. Реакционную смесь концентрировали (на ротормном испарителе при температуре водяной бани 28°C) с получением твердого вещества цвета ржавчины. Твердое вещество растворяли в ТГФ (29,6 мл), охлаждали до 0°C, обрабатывали 1,8 М HCl (10,9 мл, 19,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре (к. т.) в течение 1,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали диэтиловым простым эфиром (3×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Повторное концентрирование из гексанов позволяло получить желаемый продукт (8,70 г, 99,8%) в виде твердого вещества оранжевого цвета, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС для $C_9H_7BrF_3O$ (M-CN)⁺: m/z=267,0, 269,0; найденный: 266,9, 269,0.

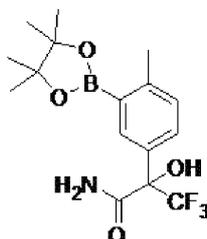
Стадия 4. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (второй элюируемый энантиомер)



Раствор 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанниторила (8,70 г, 29,6 ммоль) в 1,4-диоксане (59,2 мл) при 0°C обрабатывали концентрированным раствором HCl (9,00 мл, 108 ммоль), предварительно охлажденным на ледяной бане. При перемешивании при 0°C реакцию смесь барботировали газообразным HCl в течение 45 мин. Охлаждающую баню удаляли, и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 61 ч. Реакционную смесь барботировали азотом в течение 10 минут для удаления некоторого количества HCl, охлаждали до 0°C и разбавляли солевым раствором (200 мл), водой (50 мл) и этилацетатом (200 мл). Органический слой отделяли, а водный слой разбавляли водой (100 мл) для растворения оставшихся твердых веществ. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием МТБЭ в гексанах (от 0% до 60%) позволяла получить рацемический продукт в виде желтого маслянистого твердого вещества. Рацемическую смесь разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 95% этанолом в гексанах со скоростью потока 18 мл/мин, загрузка около 100 мг в 2 мл этанола) с получением желаемого второго элюируемого энантиомера (4,50 г, 48,8%) в виде вязкого желтого масла. Первый элюируемый энантиомер имел время удерживания 4,0 мин. Второй элюируемый энантиомер имел время удерживания 5,3 мин.

Второй элюируемый энантиомер: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₀H₁₀BrF₃NO₂ (M+H)⁺: m/z=312,0, 314,0; найденный: 312,0, 314,0.

Стадия 5. 3,3,3-Трифтор-2-гидрокси-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамид



Раствор 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (3,57 г, 11,5 ммоль) (пример 1, стадия 4, второй элюируемый энантиомер) в 1,4-диоксане (57,2 мл) обрабатывали бис-(пинаколато)дихлоридом борона (3,49 г, 13,7 ммоль) и ацетатом калия (3,71 г, 37,8 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали бис-(трифенилфосфин)палладий (II) хлоридом (0,482 г, 0,687 ммоль), дегазировали в течение 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), фильтровали через Целит® и дополнительно промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением пены коричневого цвета. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием МТБЭ в гексанах (от 0% до 100%) позволяла получить желаемый продукт (3,35 г, 81,5%) в виде вязкой желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51-7,40 (м, 1H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,30 (с, 12H). ЖХ-МС для C₁₆H₂₂BF₃NO₄ (M+H)⁺: m/z=360,2; найденный: 360,1.

Стадия 6. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид.

Раствор 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин (7,50 г, 26,7 ммоль) и 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамид (10,5 г, 29,4 ммоль) (пример 1, стадия 5) в 1,4-диоксане (133 мл) обрабатывали 1,0 М раствором карбоната калия в воде (53,4 мл, 53,4 ммоль), дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали комплексом дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (3,27 г, 4,00 ммоль), дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 19 ч. Реакционную смесь обрабатывали этилацетатом (200 мл) и солевым раствором (50 мл), фильтровали через целит и дополнительно промывали целит этилацетатом. Отделяли от фильтрата водный слой и экстрагировали эти-

лацетатом (200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до пены коричневого цвета. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 10%) позволяла получить желаемый продукт в виде красно-коричневой пены, которая не была полностью чистой. Этот материал повторно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%), что позволяло получить желаемый продукт в виде оранжево-коричневой пены, которая все еще не была полностью чистой. Этот материал повторно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата (содержащего 5% MeOH) в гексанах (от 0% до 100%), что позволяло получить желаемый продукт в виде белой пены, которая все еще содержала примеси. Этот материал повторно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием ацетонитрила (содержащего 5% MeOH) в дихлорметане (от 0% до 100%) с получением желаемого продукта (4,67 г, 40,4%) в виде белой пены. ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,79 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,71-7,64 (м, 4H), 7,61 (д, J=3,5 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H). ЖХ-МС для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z=434,1; найденный: 434,1.

Пример 2. Получение и определение характеристик 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, кристаллической формы IA (свободное основание).

В сосуд загружали 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (0,050 г, 0,115 ммоль) и перемешивали при 80°C, добавляя в это время по каплям предварительно смешанный в соотношении 1:2 раствор изопропилацетата (0,676 мл)/гептана (1,34 мл). После добавления 2 мл твердое вещество не растворялось полностью, и некоторое количество оставалось на дне сосуда. После того, как растворились почти все твердые вещества, на стенках сосуда образовались новые твердые вещества. После перемешивания при 80°C в течение 2 ч образовалось больше твердых веществ. После охлаждения до температуры окружающей среды твердые вещества отфильтровывали и промывали гептаном. Твердые вещества собирали и сушили при пониженном давлении в течение 30 мин с получением 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (форма IA) (33,2 мг, 66,4%) в виде твердого вещества белого цвета.

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что форма IA представляет собой кристаллическое твердое вещество. Картина XRPD формы IA показана на фиг. 1 и данные пиков приведены ниже в табл. 1.

Таблица 1

Пиковые данные XRPD для формы IA

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
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
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

Анализ DSC формы IA выявил один эндотермический пик с начальной температурой 191,9°C и максимумом при 193,2°C. Термограмма DSC показана на фиг. 2.

Анализ TGA формы IA выявил значительную потерю массы при температуре выше 200°C из-за разложения образца. Термограмма TGA показана на фиг. 3.

Подтверждено, что форма IA представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример 3. Получение и определение характеристик 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, кристаллической формы IIА (свободное основание).

Приблизительно 100 мг свободного основания 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида растворяли в 1 мл изопропилацетата в прозрачном стеклянном флаконе объемом 4 мл. К раствору при перемешивании добавляли 2 мл гептана при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 80°C при перемешивании в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе с получением 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (форма IIА).

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что форма IIА представляет собой кристаллическое твердое вещество. Картина XRPD формы IIА показана на фиг. 4 и данные пиков приведены ниже в табл. 2.

Пиковые данные XRPD для формы ПА

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
9,1	29,8
10,0	2,2
11,1	38,6
12,6	77,6
13,5	24,8
14,1	5,6
15,4	3,6
16,1	24,0
16,9	41,4
18,0	75,7
18,4	35,0
19,0	77,5
19,7	25,5
19,9	19,5
20,1	40,9
20,5	58,2
21,0	1,1
21,4	2,1
21,6	1,3
21,9	100
23,7	29,4
23,8	39,7
25,1	22,5
25,3	33,1
25,8	33,9
26,3	13,6
26,4	3,3
27,3	35,5
28,3	13,2
29,6	15,4

Анализ DSC формы ПА выявил один эндотермический пик с начальной температурой 177,2°C и максимумом при 179,7°C. Термограмма DSC показана на фиг. 5.

Анализ TGA формы ПА выявил значительную потерю массы при температуре выше 200°C из-за разложения образца. Термограмма TGA показана на фиг. 6.

Подтверждено, что форма ПА представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример 4. Получение и определение характеристик 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, кристаллической формы ПА (свободное основание)

Приблизительно 72 мг свободного основания 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида растворяли в 1 мл MeOH в прозрачном стеклянном флаконе объемом 4 мл. Раствор выпаривали до сухого остатка при температуре окружающей среды. Полученное твердое вещество, которое представляет собой сольват MeOH, сушили при 60°C в вакууме в течение ночи с получением 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (форма ПА).

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что форма IIIA представляет собой кристаллическое твердое вещество. Картина XRPD формы IIIA показана на фиг. 7 и данные пиков приведены ниже в табл. 3.

Таблица 3

Пиковые данные XRPD для формы IIIA

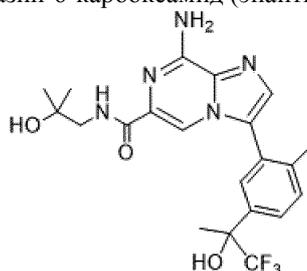
2-тега (°)	Относительная интенсивность (%)
8,1	10,0
10,6	44,4
12,4	5,0
12,8	6,7
13,5	100
14,2	60,9
15,8	3,3
16,4	25,7
17,1	28,3
17,9	29,1
19,8	7,8
20,3	60,6
20,8	15,8
21,6	2,7
22,3	6,5
22,8	10,9
23,5	10,8
24,1	24,6
24,6	15,0
24,8	18,0
25,2	10,0
25,8	10,8
26,6	13,0
27,5	24,0
28,8	6,8
29,2	4,8
29,8	2,1

Анализ DSC формы IIIA выявил один эндотермический пик с начальной температурой 134,3°C и максимумом при 143,0°C. Термограмма DSC показана на фиг. 8.

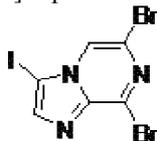
Анализ TGA формы IIIA выявил значительную потерю массы при температуре выше 200°C из-за разложения образца. Термограмма TGA показана на фиг. 9.

Подтверждено, что форма IIIA представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Примеры 5 и 6. 8-Амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидрокси-пропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид (энантимеры 1 и 2)

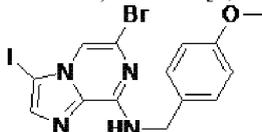


Стадия 1. 6,8-Дибром-3-йодимидазо[1,2-а]пирозин



К раствору 6,8-дибромимидазо[1,2-а]пирозина (0,50 г, 1,8 ммоль) [Combi-Blocks, OR-7964] в ДМФА (12 мл) добавляли N-йодсукцинимид (0,45 г, 2,0 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 15,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество перенесли в дихлорметан (ДХМ). Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃. После этого органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением, указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,64 г, 88%). ЖХ-МС для C₆H₃Br₂I (M+H)⁺: рассчитанный m/z=401,8, 403,8, 405,8; найденный 401,8, 403,7, 405,6.

Стадия 2. 6-Бром-3-йод-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин



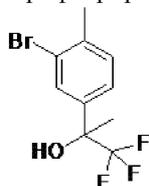
Раствор 6,8-дибром-3-йодимидазо[1,2-а]пирозина (1,67 г, 3,57 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (1,24 мл, 7,13 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (0,512 мл, 3,92 ммоль) в iPrOH (11,9 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры затвердевшую реакционную смесь разбавляли изопропанолом (75 мл) и водой (19 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением желаемого продукта (1,41 г, 86,1%), который использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС для C₁₄H₁₃BrIN₄O (M+H)⁺: рассчитанный m/z=458,9, 460,9; найденный 459,0, 461,0.

Стадия 3. 6-Бром-3-йодимидазо[1,2-а]пирозин-8-амин трифторацетат



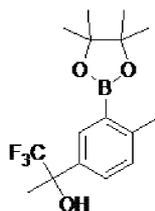
Раствор 6-бром-3-йод-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин (2,72 г, 5,92 ммоль) в трифторуксусной кислоте (ТФК, 14,8 мл) перемешивали при 55°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и после разбавления ацетонитрилом концентрировали повторно (2×). Твердое вещество разбавляли этилацетатом (12 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Суспензию по каплям разбавляли гексаном (12 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 75 мин. Твердые вещества собирали с помощью фильтрации с получением желаемого продукта (2,03 г, 75,7%), который использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС для C₆H₃BrIN₄ (M+H)⁺: рассчитанный m/z=338,9, 340,9; найденный 338,8, 340,8.

Стадия 4. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



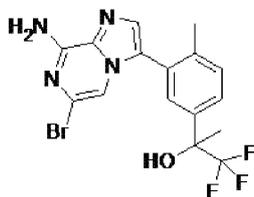
Раствор 1-(3-бром-4-метилфенил)этан-1-она (1,20 г, 5,63 ммоль) [Aldrich, 579734] в тетрагидрофуране (22,5 мл) при 0°C обрабатывали триметил(трифторметил)сианом (1,00 мл, 6,76 ммоль) [Aldrich, 488712] и перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали 1,0 М тетра-н-бутиламмонийфторидом в тетрагидрофуране (0,282 мл, 0,282 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали с применением дополнительного 1,0 М тетра-н-бутиламмонийфторида в тетрагидрофуране (6,76 мл, 6,76 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором (2×75 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного остатка. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (от 0% до 30%) позволяла получить желаемый продукт (1,54 г, 96,7%) в виде желтого масла. ЖХ-МС для C₁₀H₉BrF₃ (M-OH)⁺: m/z=265,0, 267,0; найденный: 264,9, 267,0.

Стадия 5. 1,1,1-Трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол



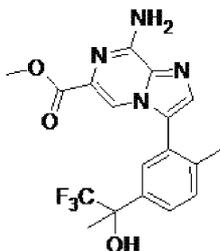
Смесь 2-(3-бром-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (0,252 г, 0,890 ммоль), бис-(пинаколато)диборана (0,294 г, 1,16 ммоль) и ацетата калия (0,288 г, 2,94 ммоль) в тетрагидрофуране (4,95 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали трифенилфосфинпалладия хлоридом (0,025 г, 0,036 ммоль), дегазировали азотом в течение еще 5 мин и нагревали при 135°C в микроволновом реакторе в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,5 мкм картридж, который промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием простого эфира в гексанах (от 0% до 50%) позволяла получить желаемый продукт (272 мг, 92,5%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС для $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ (M+H)⁺: m/z=331,2; найденный: 331,2.

Стадия 6. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



Смесь 6-бром-3-йодимидазо[1,2-а]пиразин-8-амина трифторпропеллата (стадия 3, 0,855 г, 1,89 ммоль), 1,1,1-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (стадия 5; 0,623 г, 1,89 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,131 г, 0,113 ммоль) в этаноле (12,6 мл) обрабатывали 2,0 М раствором карбоната натрия в воде (1,89 мл, 3,77 ммоль), дегазировали азотом в течение 5 мин и нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь частично концентрировали для удаления этанола и разбавляли этилацетатом и водой. Твердые вещества удаляли фильтрацией, водный слой и фильтрат разделяли и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием метанола в дихлорметане (от 0% до 2%) позволяла получить желаемый продукт (610 мг, 77,8%) в виде белой пены. ЖХ-МС для $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z=415,0, 417,0; найденный: 415,0, 417,0.

Стадия 7. Метил 8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилат



Раствор 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (стадия 6; 0,250 г, 0,602 ммоль) в метаноле (16,1 мл) обрабатывали триэтиламино (0,336 мл, 2,41 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (0,049 г, 0,060 ммоль), дегазировали азотом в течение еще 5 мин, насыщали CO, барботируя газ под поверхностью реакционной смеси в течение 3 минут, и нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь и полученное красное масло разбавляли этилацетатом, водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием метанола в дихлорметане (от 0% до 4%) позволяла получить желаемый продукт (158 мг, 66,5%) в виде маслянистого твердого вещества янтарного цвета. ЖХ-МС для $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z=395,1; найденный: 395,1.

Стадия 8. 8-Амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид.

Раствор метил 8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксилата (стадия 7, 0,080 г, 0,203 ммоль) в ТГФ (3,38 мл) обрабатывали 1-амино-2-метилпропан-2-олом (0,181 г, 2,03 ммоль), а затем триметилалюминием (0,507 мл, 1,01 ммоль) (2 М в толуоле) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь дополнительно обрабатывали триметилалюминием (0,70 мл, 1,40 ммоль) (2 М в толуоле) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метанолом и фильтровали через Целит®. После промывания с использованием MeOH (2×) фильтрат концентрировали до масла янтарного цвета. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH/ДХМ) позволяла получить указанное в заголовке соединение в виде маслянистого твердого вещества (26 мг, 28%), которое представляло собой смесь энантиомеров. Рацемическую смесь разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 12% этанолом в гексанах со скоростью потока 18 мл/мин, загрузка ~ 8 мг в 800 мкл этанола). Первый элюированный пик имел время удерживания 11,9 мин (пример 1; энантиомер 1). Второй элюированный пик имел время удерживания 16,1 мин (пример 2; энантиомер 2).

Пример 5 (энантиомер 1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,8 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,09 (с, 6H). ЖХ-МС для C₂₁H₂₅F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=452,2; найденный: 452,1.

Пример 6 (энантиомер 2). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,0 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,09 (с, 6H). ЖХ-МС для C₂₁H₂₅F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=452,2; найденный: 452,2.

Пример 7. Получение и определение характеристик 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид, кристаллической формы IB (свободное основание).

В круглодонную колбу загружали 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид (энантиомер 2 из примера 6, стадия 8; 184 г, 408 ммоль) и изопропилацетат (950 мл). Смесь перемешивали 1 час при температуре 80°C, затем охлаждали до комнатной температуры (КТ) и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества собирали с получением 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид (форма IB, 152 г, 82,8%).

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что форма IB представляет собой кристаллическое твердое вещество. Картина XRPD формы IB показана на фиг. 10 и данные пиков приведены ниже в табл. 4.

Пиковые данные XRPD для формы IB

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
6,2	31,8
9,6	0,6
10,4	8,8
11,4	12,4
11,6	6,7
12,0	15,6
12,4	4,2
12,6	3,9
13,9	6,0
14,4	10,6
15,1	0,5
15,6	100
16,0	26,8
16,7	49,1
16,9	12,6
17,4	2,9
18,3	9,0
18,9	5,4
19,3	4,3
19,9	19,4
20,2	2,6
20,7	68,4
21,0	4,0
21,3	21,9
21,9	5,2
22,3	10,4
22,9	0,6
23,2	29,4
23,8	0,5
24,1	8,9
24,4	1,3
24,8	1,5
25,0	1,1
25,5	8,2
26,0	2,3
27,1	16,8
27,3	2,2
28,0	7,9
29,1	3,0
29,7	0,4

Анализ DSC формы IB выявил один эндотермический пик с начальной температурой 172,2°C и максимумом при 174,2°C. Термограмма DSC показана на фиг. 11. Подтверждено, что форма IB представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример 8. Получение и определение характеристик 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид, кристаллической формы ПВ (свободное основание).

В сосуд загружали 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид (энантиомер 2 из примера 6, стадия 8; 252 мг, 0,559 ммоль) и изопропилацетат (1,25 мл), и твердые вещества медленно растворялись. Смесь обрабатывали гептаном (0,35 мл) до тех пор, пока сохранялись твердые частицы. Смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин и перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества собирали с получением 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид (форма ПВ, 116 мг, 46,0%).

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что форма ПВ представляет собой кристаллическое твердое вещество. Картина XRPD формы ПВ показана на фиг. 12 и данные пиков приведены ниже в табл. 5.

Таблица 5

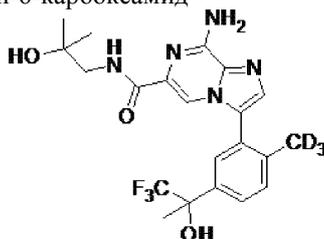
Пиковые данные XRPD для формы ПВ

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
4,3	59,1
6,2	0,5
7,4	100
8,6	7,6
11,3	2,1
13,3	34,1
14,7	10,5
14,9	4,1
15,3	58,1
15,5	47,3
17,0	78,5
17,2	41,1
18,1	34,9
18,8	63,6
19,6	15,1
19,8	10,0
20,1	79,7
20,8	0,6
21,4	32,3
22,4	1,5
22,7	6,9
23,5	36,0
24,1	6,8
25,1	6,3
25,8	28,3
26,2	18,0
26,5	13,9
26,9	1,0
27,3	19,5
27,9	14,6

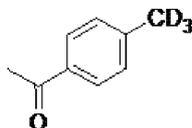
28,4	3,1
28,6	4,0
29,0	3,9
29,3	3,8
29,6	2,4

Анализ DSC формы ПВ выявил один эндотермический пик с начальной температурой 161,7°C и максимумом при 165,4°C. Термограмма DSC показана на фиг. 8. Подтверждено, что форма ПВ представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример 9. 8-Амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид

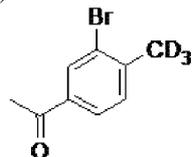


Стадия 1. 1-(4-(Метил-d₃)фенил)этан-1-он

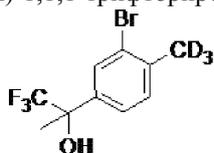


Раствор (4-ацетилфенил)бороновой кислоты (1,00 г, 6,10 ммоль) [Aldrich, 470821], бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (0,108 г, 0,152 ммоль) и фторида цезия (3,24 г, 21,4 ммоль) в ДМФА (10,2 мл) и воде (2,03 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин, обрабатывали йодметаном-d₃ (1,44 мл, 23,2 ммоль), и перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали (60-70 Торр, баня 25°C) с получением желаемого продукта (546 мг, 65,3%) в виде желтого масла, которое использовали, без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (д, J= 8,0 Гц, 2H), 7,26 (д, J= 8,0 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H). ЖХ-МС для C₉H₈D₃O (M+H)⁺: m/z=138,1; найденный: 138,1.

Стадия 2. 1-(3-Бром-4-(метил-d₃)фенил)этан-1-он

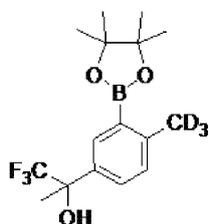


Суспензию хлорида алюминия (13,6 г, 102 ммоль) в дихлорметане (24 мл) обрабатывали в течение 5 мин по каплям через шприц 1-(4-(метил-d₃)фенил)этан-1-оном (6,35 г, 46,3 ммоль). Остаточный материал в шприце промывали дихлорметаном (7,0 мл) и добавляли по каплям к реакционной смеси. После первоначального экзотермического воздействия реакционной смеси давали остыть до к.т. в течение 3 мин, перемешивали при 35°C в течение 5 мин, и по каплям обрабатывали бромом (2,38 мл, 46,3 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 25 мин, а затем медленно добавляли к смеси дихлорметана (50 мл), 1н. HCl (100 мл) и льда. Остаточную реакционную смесь промывали в дихлорметане/HCl/льде с дополнительным количеством дихлорметана. Смесь нагревали до комнатной температуры (к. т.) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раствором. Промывки бикарбоната натрия и солевого раствора содержали продукт, и их объединяли, подкисляли 1 М HCl и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Все органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Очистка с помощью колонной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (от 0% до 15%) позволяла получить желаемый продукт (9,08 г, 90,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,9 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H). ЖХ-МС для C₉H₇D₃BrO (M+H)⁺: m/z=216,0, 218,0; найденный: 216,0, 218,0.

Стадия 3. 2-(3-Бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

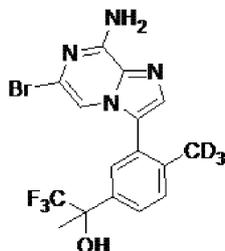
Раствор 1-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)этан-1-она (9,08 г, 42,0 ммоль) в тетрагидрофуране (168 мл) при 0°C обрабатывали триметил(трифторметил)силаном (8,07 мл, 58,8 ммоль) [Aldrich, 488712] и перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали 1,0 М тетра-н-бутиламмонийфторидом в тетрагидрофуране (2,10 мл, 2,10 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали 1,0 М тетра-н-бутиламмонийфторидом в тетрагидрофуране (12,6 мл, 12,6 ммоль) и воде (9,8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (от 0% до 20%) позволяла получить желаемый продукт (13,3 г, 111%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,79-7,72 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 2,41 (шир. с, 1H), 1,76 (с, 3H).

Стадия 4. 1,1,1-Трифтор-2-(4-(метил-d₃)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол



Суспензию бис-(пинаколато)диборона (12,8 г, 50,2 ммоль) и ацетата калия (8,63 мл, 138 ммоль) в диоксане (24 мл) обрабатывали 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-олом (13,3 г, 41,8 ммоль). Остаточный 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол промывали диоксаном (106 мл) и добавляли к реакционной смеси, которую дегазировали азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь обрабатывали бис-(трифенилфосфин)палладий (II) хлоридом (1,16 г, 1,67 ммоль), дегазировали азотом еще в течение 10 мин и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., дегазировали азотом в течение 5 мин, дополнительно обрабатывали бис-(трифенилфосфин)палладий (II) хлоридом (1,16 г, 1,67 ммоль), дегазировали азотом еще в течение 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через Целит® и промывали ТГФ и этилацетатом. Фильтрат промывали водой/солевым раствором 1:1 (300 мл). Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до коричневого масла. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием МТБЭ в гексанах (от 0% до 20%) позволяла получить желаемый продукт (14,4 г, 84,7%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,43 (шир. с, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,34 (с, 12H). ЖХ-МС для C₁₆H₂₀D₃BF₃O₃ (M+H)⁺: m/z=334,2; найденный: 334,3.

Стадия 5. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (рацемическая смесь)

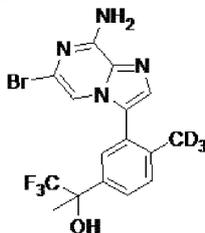


Раствор 1,1,1-трифтор-2-(4-(метил-d₃)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (14,5 г, 35,6 ммоль) в диоксане (178 мл) обрабатывали 6-бром-3-йодимидазо[1,2-a]пиразин-8-амином (12,1 г, 35,6 ммоль), дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали комплексом дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (5,81 г, 7,11 ммоль) и дегазировали азотом в течение еще 5 мин.

Реакционную смесь обрабатывали 1,0 М раствором карбоната калия в воде (107 мл, 107 ммоль), дегазировали азотом в течение 5 мин и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через Целит®. Целит® промывали этилацетатом и водой. Фильтрат разбав-

ляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до темного масла. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием метанола в дихлорметане (от 0% до 5%) и повторная очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (от 0% до 100%) позволяла получить желаемый продукт (13,8 г, 92,8%). ЖХ-МС для $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z=418,1, 420,1; найденный: 418,0, 420,0.

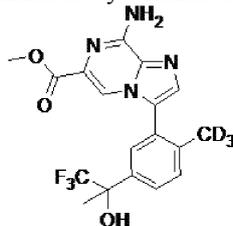
Стадия 6. Второй элюируемый энантиомер 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола



Рацемическую смесь 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 20% этанолом в гексанах со скоростью потока 20 мл/мин, загрузка ~ 200 мг в 4 мл этанола). Первый элюируемый пик имел время удерживания 9,6 мин. Второй элюируемый пик имел время удерживания 14,6 мин.

Пик 2: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66-7,59 (м, 2H), 7,59-7,53 (м, 3H), 7,46 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 1,71 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z=418,1, 420,1; найденный: 418,0, 420,0.

Стадия 7. Метил 8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксилат (единственный полученный энантиомер)



Раствор 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (пик 2 стадии 6, 4,95 г, 48,9 ммоль) в метаноле (163 мл) и ДМФА (40,7 мл) обрабатывали триэтиламино (6,81 мл, 48,9 ммоль), и дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (0,998 г, 1,22 ммоль), и дегазировали азотом в течение еще 5 мин, насыщали CO, барботируя газ под поверхностью реакционной смеси в течение 3 минут, и нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и полученное масло разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным раствором хлорида аммония и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием метанола в дихлорметане (от 0% до 5%) позволяла получить желаемый продукт (4,49 г, 92,4%) в виде маслянистого твердого вещества оранжевого цвета. ЖХ-МС для $C_{18}H_{15}D_3F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z=398,1; найденный: 398,3.

Стадия 8. 8-Амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоновой кислоты (единственный полученный энантиомер)



Раствор метил 8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксилата (4,49 г, 11,3 ммоль) (единственный энантиомер, полученный на стадии 7) в метаноле (113 мл) обрабатывали 1,0 М гидроксида натрия (56,5 мл, 56,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, разбавляли водой (50 мл), и экстрагировали этилацетатом (50 мл, затем 20 мл). Объединенные этилацетатные слои экстрагировали дополнительным 1,0 М гидроксидом натрия (3×20 мл). Уровень pH объединенных основных

водных слоев доводили до ~5 с помощью лимонной кислоты (7,6 г). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл). Водный слой разбавляли солевым раствором и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением желаемого продукта (4,06 г, 93,8%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,76 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,30 (шир. с, 2H), 6,66 (с, 1H), 1,71 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₇H₁₃D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z=384,1; найденный: 384,2.

Стадия 9. 8-Амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиазин-6-карбоксамид.

Раствор 8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиазин-6-карбоновой кислоты (4,06 г, 10,6 ммоль) (единственный энантиомер, полученный на стадии 8) в ДМФА (106 мл) обрабатывали 1-амино-2-метилпропан-2-олом (1,44 г, 16,2 ммоль) [Ark Pharm, АК-37803] и НАТУ (6,16 г, 16,2 ммоль), перемешивали в течение 15 мин, обрабатывали триэтиламин (4,43 мл, 31,8 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным хлоридом аммония (150 мл), 11% карбонатом натрия (150 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением масла янтарного цвета. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием метанола в дихлорметане (от 0% до 5%) позволяла получить желаемый продукт (4,28 г, 89,0%) в виде пены. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14-8,05 (м, 1H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,50 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,23 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,10 (с, 6H). ЖХ-МС для C₂₁H₂₂D₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=455,2; найденный: 455,2.

Пример 10. Получение и определение характеристик 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиазин-6-карбоксамид, кристаллическая форма IC (свободное основание).

В круглодонную колбу загружали 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиазин-6-карбоксамид (4,60 г, 10,1 ммоль) и изопропилацетат (25,5 мл) и нагревали при 80°C. Смесь перемешивали 80°C, и в течение 5 минут начали образовываться твердые вещества. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Нагревание прекращали, и смесь перемешивали в течение 1 ч при охлаждении до к.т. Смесь по каплям обрабатывали гептаном (25,5 мл) из капельной воронки в течение 35 мин и перемешивали при к.т. в течение 40 мин. Твердые вещества собирали, промывали смесью изопропилацетат/гептан 1:1 (10 мл) и сушили при пониженном давлении при 60°C в течение 24 ч с получением 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиазин-6-карбоксамид (форма I) (4,16 г, 90,4%).

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что форма IC представляет собой кристаллическое твердое вещество. Картина XRPD формы IC показана на фиг. 14 и данные пиков приведены ниже в табл. 6.

Таблица 6

Пиковые данные XRPD для формы IC

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
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
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

Анализ DSC формы IC выявил один эндотермический пик с начальной температурой 173,4°C и максимумом при 179,0°C. Термограмма DSC показана на фиг. 15. Подтверждено, что форма IC представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример 11. Соль бромистоводородной кислоты (HBr) 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

Свободное основание 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (98,81 мг) растворяли в 2,5 мл метанола в прозрачном стеклянном флаконе объемом 4 мл. К раствору добавляли 42,4 мкл 6 М водного раствора HBr (1,2 экв.) и хорошо перемешивали. Раствор выпаривали при комнатной температуре с получением кристаллов соли HBr.

Пример 12. Определение характеристик единственного кристалла соли бромистоводородной кислоты (HBr) 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

Данные для кристалла: C₃₅ H₃₂ Br₂ F₁₂ N₁₀ O₅, из метанола, бесцветный, неправильная пластина, ~0,450×0,210×0,060 мм, моноклинный, C₂, a=20,055(7) Å, b=10,115(4) Å, c=21,363(8) ±, бета=94,953(7), об. = 4318(3) Å³, Z=4, T=-40°C, масса в соответствии с формулой=1060,52, плотность=1,631 г/см³, мкм(Мо) = 1,98 мм⁻¹.

Сбор данных. Сбор данных проводили с использованием системы Bruker SMART APEX-II CCD, излучение MoK α , стандартная фокусирующая трубка, мощность анода=50 кВ \times 30 мА, расстояние от кристалла до пластины=5,0 см, 512 \times 512 пикселей/кадр, центр пучка = (259.19,253.13), общее количество кадров=2635, осцилляция/кадр=0,50 $^\circ$, выдержка/кадр=40,1 с/кадр, интеграция SAINT, hkl min/max = (-26,26,-12,13,-27,27), ввод данных в shelx=38968, количество уникальных данных=9756, диапазон два-тета=от 4,51 до 55,43 $^\circ$, полнота для два-тета 55,43=99,60%, R(int- χ) = 0,0672, применение поправки SADABS.

Решение и уточнение.

Структуру кристалла устанавливали с использованием XS(Shelxtl), уточнение выполняли с использованием пакета программного обеспечения shelxtl. Уточнение проводили при помощи полноматричного метода наименьших квадратов на F², коэффициенты рассеяния из исх. табл. тома C, табл. 4.2.6.8 и 6.1.1.4, количество данных=9756, количество ограничений=1, количество параметров=584, отношение данные/параметры=16,71, критерий согласия на F2=1,14, индексы R [I>4 сигма(I)] R1=0,0648, wR2=0.1560, индексы R (все данные) R1=0,1004, wR2=0.1719, максимальное различие между пиком и отверстием=1,795 и -0,642 е/Å³, улучшенный параметр Флэка=0,038(6). Все атомы водорода уточнены в модели "наездника". В табл. 7 показаны атомные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные параметры сдвига (Å² $\times 10^3$). U(экв.) определен как одна треть от проекции ортогонализованного тензора U_{ij}. В табл. 8 показаны значения длины связей [Å] и углов [град]. В табл. 9 показаны параметры анизотропного смещения (Å² $\times 10^3$).

Результаты.

Этот анализ подтвердил структуру соли бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида. Асимметричная группа содержит две молекулы 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, два бромиды для балансировки заряда и одну молекулу растворителя метанола, как показано на фиг. 16А-16В. Энантиомерный параметр был основан на параметре Флэка, который был уточнен до 0,038(6). Это исследование определило абсолютную конфигурацию хиральных центров C15=S- и C35=S-.

x y z U(экв)

Br(1) 5582(1) 9450(1) 4009(1) 42(1)
Br(2) 5862(1) 10538(1) 1429(1) 55(1)
F(1) 6628(3) 14263(6) 1224(3) 55(2)
F(2) 6580(3) 15776(7) 1906(3) 69(2)
F(3) 5777(3) 15548(8) 1169(3) 76(2)
F(4) 2936(3) 16054(7) 74(2) 64(2)
F(5) 2172(3) 16617(6) 663(3) 53(2)
F(6) 2941(3) 17995(6) 485(3) 64(2)
F(21) -154(3) 10814(6) 4245(3) 56(2)
F(22) -36(4) 9202(6) 3634(4) 77(2)
F(23) 718(3) 9617(9) 4368(4) 95(3)
F(24) 2863(3) 8853(7) 5238(2) 50(2)
F(25) 2167(2) 8776(5) 4410(3) 42(1)
F(26) 2742(3) 7056(5) 4708(3) 49(1)
O(1) 3939(3) 16429(6) 1010(3) 37(1)
O(2) 3666(3) 17493(7) 2068(3) 43(2)
O(21) 3946(3) 8374(6) 4603(3) 32(1)
O(22) 2767(3) 7895(7) 3331(3) 36(2)
O(40) 4500(4) 14342(10) 397(4) 75(2)
N(1) 4949(3) 11437(8) 3026(3) 36(2)
N(2) 6280(3) 13465(8) 2462(4) 36(2)
N(3) 4935(3) 12867(7) 2259(3) 28(2)
N(4) 6392(4) 11972(9) 3289(4) 45(2)
N(5) 2564(4) 17096(8) 1956(4) 39(2)
N(21) 1533(4) 13615(8) 2454(4) 33(2)
N(22) 219(3) 11535(8) 3008(4) 39(2)
N(23) 1563(3) 12205(7) 3219(3) 31(2)
N(24) 98(4) 12981(9) 2172(4) 50(2)
N(25) 3891(3) 7901(8) 3415(3) 39(2)
C(1) 4279(4) 12394(8) 2289(4) 28(2)
C(2) 4303(4) 11526(9) 2766(4) 32(2)

C(3) 5320(4) 12256(9) 2717(4) 31(2)
C(4) 6017(4) 12567(10) 2820(4) 35(2)
C(5) 5853(4) 13980(9) 1980(4) 33(2)
C(6) 5199(4) 13700(9) 1858(4) 34(2)
C(7) 6210(5) 14906(11) 1569(5) 49(3)
C(8) 3706(4) 12918(9) 1867(4) 31(2)
C(9) 3210(4) 12062(10) 1606(4) 35(2)
C(10) 2685(4) 12628(10) 1211(4) 39(2)
C(11) 2677(4) 13941(10) 1064(4) 34(2)
C(12) 3181(4) 14780(9) 1310(4) 29(2)
C(13) 3678(4) 14244(8) 1725(3) 26(2)
C(14) 3214(5) 10601(11) 1716(6) 54(3)
C(15) 3278(4) 16231(9) 1162(4) 28(2)
C(16) 2819(5) 16748(10) 589(4) 36(2)
C(17) 3181(4) 17041(9) 1765(4) 29(2)
C(21) 2216(4) 12663(9) 3209(4) 31(2)
C(22) 2176(4) 13579(10) 2730(4) 36(2)
C(23) 1158(4) 12776(9) 2745(4) 32(2)
C(24) 462(4) 12442(10) 2644(4) 34(2)
C(25) 628(4) 11023(9) 3491(4) 35(2)
C(26) 1280(4) 11327(8) 3631(4) 33(2)
C(27) 287(4) 10187(10) 3932(5) 42(2)
C(28) 2774(4) 12198(8) 3629(4) 27(2)
C(29) 3264(4) 13027(8) 3916(4) 30(2)
C(30) 3753(5) 12484(9) 4315(4) 35(2)
C(31) 3802(4) 11136(9) 4439(4) 32(2)
C(32) 3317(4) 10301(8) 4149(4) 22(2)
C(33) 2819(4) 10830(8) 3738(4) 26(2)
C(34) 3239(5) 14511(10) 3811(5) 45(2)
C(35) 3344(4) 8814(9) 4276(4) 29(2)
C(36) 2773(4) 8377(9) 4650(4) 34(2)
C(37) 3309(4) 8112(9) 3631(4) 27(2)
C(41) 4168(10) 13090(30) 222(9) 147(10)

Таблица 8

F(1)-C(7) 1.332(12)
F(2)-C(7) 1.323(12)
F(3)-C(7) 1.334(12)
F(4)-C(16) 1.343(11)

F(5)-C(16) 1.327(11)
F(6)-C(16) 1.307(11)
F(21)-C(27) 1.315(11)
F(22)-C(27) 1.322(12)
F(23)-C(27) 1.345(12)
F(24)-C(36) 1.342(10)
F(25)-C(36) 1.341(10)
F(26)-C(36) 1.344(10)
O(1)-C(15) 1.405(10)
O(2)-C(17) 1.211(10)
O(21)-C(35) 1.414(10)
O(22)-C(37) 1.232(9)
O(40)-C(41) 1.46(2)
N(1)-C(3) 1.327(11)
N(1)-C(2) 1.368(10)
N(2)-C(4) 1.326(12)
N(2)-C(5) 1.382(11)
N(3)-C(6) 1.343(11)
N(3)-C(3) 1.342(11)
N(3)-C(1) 1.407(10)
N(4)-C(4) 1.341(11)
N(5)-C(17) 1.338(11)
N(21)-C(23) 1.323(12)
N(21)-C(22) 1.372(11)
N(22)-C(24) 1.323(12)
N(22)-C(25) 1.364(12)
N(23)-C(23) 1.369(11)
N(23)-C(21) 1.392(10)
N(23)-C(26) 1.404(11)
N(24)-C(24) 1.311(11)
N(25)-C(37) 1.310(10)
C(1)-C(2) 1.344(12)
C(1)-C(8) 1.494(11)
C(3)-C(4) 1.432(12)
C(5)-C(6) 1.345(12)
C(5)-C(7) 1.506(13)
C(8)-C(13) 1.376(12)
C(8)-C(9) 1.399(12)
C(9)-C(10) 1.413(13)
C(9)-C(14) 1.497(15)

C(10)-C(11) 1.365(14)
C(11)-C(12) 1.388(12)
C(12)-C(13) 1.386(11)
C(12)-C(15) 1.518(12)
C(15)-C(17) 1.552(12)
C(15)-C(16) 1.556(11)
C(21)-C(22) 1.377(12)
C(21)-C(28) 1.450(11)
C(23)-C(24) 1.435(12)
C(25)-C(26) 1.351(12)
C(25)-C(27) 1.478(13)
C(28)-C(29) 1.394(12)
C(28)-C(33) 1.404(12)
C(29)-C(30) 1.359(12)
C(29)-C(34) 1.517(13)
C(30)-C(31) 1.391(13)
C(31)-C(32) 1.393(11)
C(32)-C(33) 1.380(11)
C(32)-C(35) 1.529(12)
C(35)-C(36) 1.518(11)
C(35)-C(37) 1.546(11)
C(3)-N(1)-C(2) 107.9(7)
C(4)-N(2)-C(5) 115.9(7)
C(6)-N(3)-C(3) 121.4(7)
C(6)-N(3)-C(1) 131.5(7)
C(3)-N(3)-C(1) 107.0(7)
C(23)-N(21)-C(22) 109.4(8)
C(24)-N(22)-C(25) 118.7(7)
C(23)-N(23)-C(21) 110.3(7)
C(23)-N(23)-C(26) 119.0(7)
C(21)-N(23)-C(26) 130.7(7)
C(2)-C(1)-N(3) 106.5(7)
C(2)-C(1)-C(8) 131.6(7)
N(3)-C(1)-C(8) 121.8(7)
C(1)-C(2)-N(1) 108.8(7)
N(1)-C(3)-N(3) 109.8(7)
N(1)-C(3)-C(4) 129.9(8)
N(3)-C(3)-C(4) 120.2(8)
N(2)-C(4)-N(4) 120.9(8)
N(2)-C(4)-C(3) 119.5(8)

N(4)-C(4)-C(3) 119.6(8)
C(6)-C(5)-N(2) 126.5(8)
C(6)-C(5)-C(7) 121.6(8)
N(2)-C(5)-C(7) 111.9(8)
N(3)-C(6)-C(5) 116.1(8)
F(2)-C(7)-F(1) 106.0(8)
F(2)-C(7)-F(3) 109.1(9)
F(1)-C(7)-F(3) 106.8(9)
F(2)-C(7)-C(5) 111.7(9)
F(1)-C(7)-C(5) 111.8(9)
F(3)-C(7)-C(5) 111.1(8)
C(13)-C(8)-C(9) 120.0(8)
C(13)-C(8)-C(1) 119.6(7)
C(9)-C(8)-C(1) 120.3(8)
C(8)-C(9)-C(10) 117.1(9)
C(8)-C(9)-C(14) 123.6(8)
C(10)-C(9)-C(14) 119.2(8)
C(11)-C(10)-C(9) 121.7(9)
C(10)-C(11)-C(12) 121.0(8)
C(13)-C(12)-C(11) 117.6(8)
C(13)-C(12)-C(15) 114.4(7)
C(11)-C(12)-C(15) 128.0(8)
C(8)-C(13)-C(12) 122.5(7)
O(1)-C(15)-C(12) 109.1(7)
O(1)-C(15)-C(17) 107.7(7)
C(12)-C(15)-C(17) 108.1(7)
O(1)-C(15)-C(16) 106.0(7)
C(12)-C(15)-C(16) 114.2(7)
C(17)-C(15)-C(16) 111.5(7)
F(6)-C(16)-F(5) 108.3(7)
F(6)-C(16)-F(4) 108.5(8)
F(5)-C(16)-F(4) 106.6(8)
F(6)-C(16)-C(15) 110.6(8)
F(5)-C(16)-C(15) 113.0(7)
F(4)-C(16)-C(15) 109.7(7)
O(2)-C(17)-N(5) 122.8(8)
O(2)-C(17)-C(15) 119.4(8)
N(5)-C(17)-C(15) 117.5(8)
C(22)-C(21)-N(23) 103.9(7)
C(22)-C(21)-C(28) 132.1(8)

N(23)-C(21)-C(28) 124.0(7)
N(21)-C(22)-C(21) 109.2(8)
N(21)-C(23)-N(23) 107.0(7)
N(21)-C(23)-C(24) 131.7(8)
N(23)-C(23)-C(24) 121.3(8)
N(24)-C(24)-N(22) 122.1(8)
N(24)-C(24)-C(23) 119.2(9)
N(22)-C(24)-C(23) 118.5(8)
C(26)-C(25)-N(22) 126.0(8)
C(26)-C(25)-C(27) 118.9(9)
N(22)-C(25)-C(27) 114.7(8)
C(25)-C(26)-N(23) 116.2(8)
F(21)-C(27)-F(22) 106.6(7)
F(21)-C(27)-F(23) 106.0(9)
F(22)-C(27)-F(23) 105.7(9)
F(21)-C(27)-C(25) 114.6(8)
F(22)-C(27)-C(25) 111.0(9)
F(23)-C(27)-C(25) 112.4(7)
C(29)-C(28)-C(33) 119.1(7)
C(29)-C(28)-C(21) 123.6(8)
C(33)-C(28)-C(21) 117.3(7)
C(30)-C(29)-C(28) 118.4(8)
C(30)-C(29)-C(34) 120.3(8)
C(28)-C(29)-C(34) 121.2(8)
C(29)-C(30)-C(31) 123.5(8)
C(30)-C(31)-C(32) 118.3(8)
C(33)-C(32)-C(31) 119.2(8)
C(33)-C(32)-C(35) 120.5(7)
C(31)-C(32)-C(35) 120.3(7)
C(32)-C(33)-C(28) 121.4(8)
O(21)-C(35)-C(36) 107.4(7)
O(21)-C(35)-C(32) 114.4(7)
C(36)-C(35)-C(32) 111.2(7)
O(21)-C(35)-C(37) 105.6(7)
C(36)-C(35)-C(37) 110.9(7)
C(32)-C(35)-C(37) 107.3(7)
F(25)-C(36)-F(24) 107.1(7)
F(25)-C(36)-F(26) 106.6(7)
F(24)-C(36)-F(26) 105.9(7)
F(25)-C(36)-C(35) 114.3(7)
F(24)-C(36)-C(35) 110.1(7)
F(26)-C(36)-C(35) 112.4(7)
O(22)-C(37)-N(25) 124.1(7)
O(22)-C(37)-C(35) 121.1(7)
N(25)-C(37)-C(35) 114.5(7)

 U11 U22 U33 U23 U13 U12

Br(1) 47(1) 38(1) 38(1) 8(1) -8(1) 5(1)
 Br(2) 62(1) 48(1) 52(1) 12(1) -1(1) 10(1)
 F(1) 56(4) 48(4) 66(4) -1(3) 28(3) -3(3)
 F(2) 77(4) 53(4) 79(4) -12(4) 25(3) -43(4)
 F(3) 50(4) 68(5) 110(5) 59(5) 15(4) 8(4)
 F(4) 82(5) 80(5) 29(3) 2(3) -6(3) 13(4)
 F(5) 42(3) 56(4) 58(3) 8(3) -17(3) 10(3)
 F(6) 84(5) 43(4) 62(4) 21(3) -6(3) 10(3)
 F(21) 53(4) 53(4) 68(4) 8(3) 28(3) 10(3)
 F(22) 95(5) 38(4) 107(5) -13(4) 52(4) -32(4)
 F(23) 43(4) 103(7) 143(7) 85(6) 21(4) 6(4)
 F(24) 46(3) 68(4) 40(3) -9(3) 17(2) -8(3)
 F(25) 20(2) 46(3) 61(3) 8(3) 7(2) 0(2)
 F(26) 55(3) 25(3) 70(4) 8(3) 17(3) -7(2)
 O(1) 31(3) 43(4) 37(3) 9(3) 10(3) 5(3)
 O(2) 37(4) 51(5) 40(3) -5(3) 1(3) -7(3)
 O(21) 30(3) 34(4) 31(3) 0(3) -8(2) 1(3)
 O(22) 19(3) 45(4) 44(3) -13(3) -3(2) -2(3)
 O(40) 72(5) 83(7) 72(5) 6(5) 14(4) -2(5)
 N(1) 27(4) 34(5) 45(4) 12(4) -4(3) -3(3)
 N(2) 20(3) 39(5) 49(5) 4(4) -2(3) 0(3)
 N(3) 19(3) 31(4) 35(4) 6(3) -2(3) 0(3)
 N(4) 28(4) 56(6) 50(5) 16(4) -7(3) -7(4)
 N(5) 26(4) 46(5) 44(4) -12(4) 2(3) 3(3)
 N(21) 27(4) 35(5) 37(4) 13(4) 2(3) 6(3)
 N(22) 20(4) 36(5) 62(5) 2(4) 6(3) 1(3)
 N(23) 21(3) 28(4) 45(4) 7(3) 10(3) 5(3)
 N(24) 25(4) 67(7) 58(5) 15(5) -4(4) -10(4)
 N(25) 23(4) 59(6) 35(4) -18(4) -5(3) 4(3)
 C(1) 17(4) 24(4) 41(5) 8(4) -1(3) 1(3)

C(2) 18(4) 33(5) 44(5) 3(4) -2(3) -2(3)
 C(3) 22(4) 29(5) 44(5) 8(4) 2(4) -4(4)
 C(4) 27(5) 34(5) 44(5) 3(4) 1(4) 2(4)
 C(5) 26(4) 29(5) 45(5) 8(4) 5(4) 2(4)
 C(6) 27(4) 33(5) 41(5) 6(4) 3(4) 1(4)
 C(7) 36(5) 41(6) 70(7) 14(5) 12(5) -4(5)
 C(8) 26(4) 35(5) 31(4) -3(4) 0(3) 5(4)
 C(9) 25(4) 34(6) 47(5) -6(4) -2(4) -4(4)
 C(10) 30(5) 43(6) 44(5) -1(5) -4(4) -5(4)
 C(11) 33(5) 39(5) 31(4) 3(4) -7(4) 0(4)
 C(12) 24(4) 30(5) 34(4) -4(4) 6(3) -6(3)
 C(13) 29(4) 22(5) 28(4) -1(3) -2(3) -2(3)
 C(14) 41(5) 33(6) 85(8) 9(6) -9(5) -5(5)
 C(15) 31(4) 26(5) 27(4) 3(3) -4(3) 5(3)
 C(16) 42(5) 35(5) 30(4) 10(4) -8(4) 11(4)
 C(17) 28(4) 29(5) 30(4) 5(4) -2(3) 6(4)
 C(21) 22(4) 29(5) 42(5) 4(4) 7(4) 0(3)
 C(22) 25(4) 34(5) 48(5) 7(4) 3(4) 5(4)
 C(23) 25(4) 31(5) 42(5) 1(4) 4(4) 9(4)
 C(24) 24(4) 38(5) 40(5) 2(4) 0(4) 4(4)
 C(25) 29(5) 22(5) 54(6) 3(4) 9(4) 1(4)
 C(26) 34(5) 17(5) 48(5) 5(4) 10(4) 4(3)
 C(27) 28(5) 30(6) 69(7) 2(5) 8(5) -2(4)
 C(28) 18(4) 27(5) 37(4) 4(4) 6(3) 3(3)
 C(29) 30(4) 20(5) 39(5) 0(4) 4(4) -5(3)
 C(30) 35(5) 28(5) 41(5) -7(4) 2(4) -8(4)
 C(31) 32(4) 26(5) 37(5) -2(4) -2(4) -3(4)
 C(32) 18(4) 23(5) 26(4) -4(3) 4(3) -1(3)
 C(33) 22(4) 25(5) 32(4) 1(3) 3(3) -3(3)
 C(34) 46(5) 20(4) 67(6) -3(5) 3(4) -10(5)
 C(35) 21(4) 33(5) 31(4) -3(4) 0(3) -3(3)
 C(36) 36(5) 32(5) 35(5) -2(4) 10(4) -1(4)
 C(37) 21(4) 28(5) 30(4) -2(3) -2(3) -1(3)
 C(41) 105(14) 210(30) 140(16) -79(17) 57(12) -77(16)

Пример А. Анализ THP-1 RPS6 ELISA.

Для измерения фосфорилированного рибосомного белка S6 (RPS6) в клеточных лизатах приобретали клетки THP-1 (острый моноцитарный лейкоз человека) в ATCC (Манассас, штат Вирджиния) и хранили в среде RPMI с 10% фетальной бычьей сывороткой (ФБС) (Gibco/Life Technologies, Карлсбад, штат Калифорния, США). Для этого анализа клетки THP-1 выдерживали в бессывороточной среде RPMI в течение ночи, затем высевали в RPMI (2×10^5 клеток/лунку на 90 мкл) в 96-луночные плоскодонные обработанные планшеты для тканевых культур (Corning, Корнинг, штат Нью-Йорк, США) в присутствии или в отсутствие диапазона концентраций тестируемых соединений. Покрытые планшеты инкубировали в течение 2 ч при 37°C, 5% CO₂ затем обрабатывали с использованием или без использования 10 нМ MCP-1 (MYBioSource, Сан-Диего, штат Калифорния) в течение 15 минут при 37°C, 5% CO₂. Планшеты центрифугировали при 1600 об/мин и удаляли супернатанты. Клетки лизировали в буфере для лизиса Cell Signaling, Данверс, штат Массачусетс) с ингибитором протеазы (Calbiochem/EMD, Германия), PMSF (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури), HALTS (Thermo Fisher, Рокфорд, штат Иллинойс) в течение 30 мин на обычном льду. До анализа клеточные лизаты замораживали при -80°C. Лизаты тестировали с помощью анализа ELISA на фосфо-RPS6 человека/мышы/крысы (R&D Systems, Inc., Миннесота, штат Миннесота). Измерения планшетов проводили с помощью спектрофотометра для микропланшетов (SpectraMax M5 - Molecular Devices, LLC Саннивейл, штат Калифорния), установленного на 450 нм с коррекцией длины волны 540. Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитором от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Пример В. Сцинтилляционный анализ сближения PI3K- γ .

Материалы.

[γ -³³P] АТФ (10 мКи/мл) и сцинтилляционные гранулы YSi SPA с агглютинином зародышей пшеницы (WGA) приобретали в компании Perkin-Elmer (Уолтем, штат Массачусетс). Субстрат липидкиназы, D-мио-фосфатидилинозит-4,5-бисфосфат (PtdIns (4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-ди-О-октаноилглицерил, 3-О-фосфо-связанный (PIP₂), CAS 204858-53-7, приобретали в компании Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сити, штат Юта). Рекомбинантный белок человека PI3K γ (p110 γ) приобретали в компании Life technology (Гранд-Айленд, штат Нью-Йорк). АТФ, MgCl₂, ДТТ, ЭДТК, МОПС и CHAPS приобретали в компании SigmaAldrich (Сент-Луис, штат Миссури).

Киназные реакции проводили в 384-луночных белых полистирольных планшетах Greiner Bio-one производства компании Thermo Fisher Scientific в конечном объеме 25 мкл. Ингибиторы сначала серийно разводили в ДМСО, а потом добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Финальная концентрация ДМСО в анализе составляла 2%. Анализ PI3K γ проводили при комнатной температуре в 20 мМ МОПС, pH 6,7, 10 мМ MgCl₂, 5 мМ ДТТ и CHAPS 0,03%. Реакции инициировали добавлением АТФ, конечная реакционная смесь состояла из 20 мкМ PIP₂, 2 мкМ АТФ, 0,5 мКи [γ -³³P] АТФ, 13 нМ PI3K γ . Реакционные смеси инкубировали в течение 120 мин и останавливали реакцию добавлением 40 мкл гранул SPA, суспендированных в гасящем буфере: 163 мМ фосфата калия, pH 7,8, 20% глицерина, 25 мМ ЭДТК. Конечная концентрация гранул SPA составляла 1,0 мг/мл. После запечатывания планшетов планшеты встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Радиоактивность продукта определяли сцинтилляционным счетом на приборе Topcount (Perkin - Elmer). Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой зависимости процентного показателя контрольной активности растворителя от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

Пример С. Сцинтилляционный анализ сближения PI3K δ .

Материалы.

[γ -³³P] АТФ (10 мКи/мл) и сцинтилляционные гранулы YSi SPA с агглютинином зародышей пшеницы (WGA) приобретали в компании Perkin-Elmer (Уолтем, штат Массачусетс). Субстрат липидкиназы, D-мио-фосфатидилинозит-4,5-бисфосфат (PtdIns (4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-ди-О-октаноилглицерил, 3-О-фосфо-связанный (PIP₂), CAS 204858-53-7, приобретали в компании Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сити, штат Юта). Рекомбинантный белок человека PI3K δ (p110 δ /p85 α) приобретали в компании Eurofins (Сент-Чарльз, штат Миссури). АТФ, MgCl₂, ДТТ, ЭДТК, МОПС и CHAPS приобретали в компании SigmaAldrich (Сент-Луис, штат Миссури).

Киназные реакции проводили в 384-луночных белых полистирольных планшетах Greiner Bio-one производства компании Thermo Fisher Scientific в конечном объеме 25 мкл. Ингибиторы сначала серийно разводили в ДМСО, а потом добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Финальная концентрация ДМСО в анализе составляла 2%. Анализ PI3K δ проводили при комнатной температуре в 20 мМ МОПС, pH 6,7, 10 мМ MgCl₂, 5 мМ ДТТ и CHAPS 0,03%. Реакции инициировали добавлением АТФ, конечная реакционная смесь состояла из 20 мкМ PIP₂, 2 мкМ АТФ, 0,5 мКи [γ -³³P] АТФ, 3,4 нМ PI3K δ . Реакционные смеси инкубировали в течение 120 мин и останавливали реакцию добавлением 40 мкл гранул SPA, суспендированных в гасящем буфере: 163 мМ фосфата калия, pH 7,8, 20% глицерина, 25 мМ ЭДТК. Конечная концентрация гранул SPA составляла 1,0 мг/мл. После запечатывания планшетов планшеты встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Радиоактивность продукта определяли сцинтилляционным счетом на приборе Topcount (PerkinElmer). Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой зависимости процентного показателя контрольной активности растворителя от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

Соединения из примеров 1, 5, 6 и 9 тестировали в анализах, описанных в примерах А, В и С, и обнаружили показатели IC₅₀, показанные в табл. А ниже.

Пр. №	Значения IC ₅₀		
	PI3Kγ IC ₅₀ (нМ)	PI3Kδ IC ₅₀ (нМ)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (нМ)
1	+	+	№
5	+	++	####
6	+	++	##
9	+	+	##

+ Относится к IC₅₀ ≤ 100 нМ;
 ++ относится к IC₅₀ ≤ 500 нМ;
 +++ относится к IC₅₀ < 2000 нМ;
 ++++ относится к IC₅₀ ≥ 2000 нМ.
 # относится к IC₅₀ ≤ 100 нМ;
 ## относится к IC₅₀ ≤ 500 нМ;
 ### относится к IC₅₀ < 1000 нМ;
 #### относится к IC₅₀ ≥ 1000 нМ.

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным здесь, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма IA соединения 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, включающую 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ: 8,6±0,2°; 9,5±0,2°; 10,3±0,2°; 13,0±0,2°; 13,6±0,2°; 14,2±0,2°; 14,9±0,2°; 17,3±0,2°; 19,2±0,2°; 20,6±0,2°; 24,0±0,2° и 28,7±0,2°.

2. Кристаллическая форма IIА соединения 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, включающую 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ: 9,1±0,2°; 11,1±0,2°; 12,6±0,2°; 13,5±0,2°; 18,0±0,2°; 19,0±0,2°; 20,5±0,2° и 21,9±0,2°.

3. Кристаллическая форма IIIА соединения 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, включающую 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 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° и 24,1±0,2°.

4. Кристаллическая форма по любому одному из пп.1-3, которая является безводной и несольватированной.

5. Кристаллическая форма по п.1, имеющая такую картину порошковой рентгеновской дифракции, которая показана на фиг. 1.

6. Кристаллическая форма по п.1 или 5, имеющая термограмму DSC, содержащую эндотермический пик, имеющий максимум при 193°C.

7. Кристаллическая форма по любому одному из пп.1, 5 или 6, имеющая такую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая показана на фиг. 2.

8. Кристаллическая форма по любому одному из пп.1 или 5-7, имеющая такой результат термогравиметрического анализа (TGA), который показан на фиг. 3.

9. Кристаллическая форма по п.2, имеющая такую картину порошковой рентгеновской дифракции, которая показана на фиг. 4.

10. Кристаллическая форма по п.2 или 9, имеющая термограмму DSC, содержащую эндотермический пик, имеющий максимум при 180°C.

11. Кристаллическая форма по любому одному из пп.2, 9 или 10, имеющая такую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая показана на фиг. 5.

12. Кристаллическая форма по любому одному из пп.2 или 9-11, имеющая такой результат термогравиметрического анализа (TGA), который показан на фиг. 6.

13. Кристаллическая форма по п.3, имеющая такую картину порошковой рентгеновской дифракции, которая показана на фиг. 7.

14. Кристаллическая форма по п.3 или 13, имеющая термограмму DSC, содержащую эндотермический пик, имеющий максимум при 143°C.

15. Кристаллическая форма по любому одному из пп.3, 13 или 14, имеющая такую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая показана на фиг. 8.

16. Кристаллическая форма по любому одному из пп.3 или 13-15, имеющая такой результат термо-

гравиметрического анализа (TGA), который показан на фиг. 9.

17. Кристаллическая форма IV соединения 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамида, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, включающую 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $6,2 \pm 0,2^\circ$; $10,4 \pm 0,2^\circ$; $11,4 \pm 0,2^\circ$; $11,6 \pm 0,2^\circ$; $12,0 \pm 0,2^\circ$; $13,9 \pm 0,2^\circ$; $14,4 \pm 0,2^\circ$; $15,6 \pm 0,2^\circ$; $16,0 \pm 0,2^\circ$; $16,7 \pm 0,2^\circ$; $20,7 \pm 0,2^\circ$ и $23,2 \pm 0,2^\circ$.

18. Кристаллическая форма IV соединения 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамида, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, включающую 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $4,3 \pm 0,2^\circ$; $7,4 \pm 0,2^\circ$; $13,3 \pm 0,2^\circ$; $15,3 \pm 0,2^\circ$; $15,5 \pm 0,2^\circ$; $17,0 \pm 0,2^\circ$; $17,2 \pm 0,2^\circ$; $18,8 \pm 0,2^\circ$ и $20,1 \pm 0,2^\circ$.

19. Кристаллическая форма по п.17 или 18, которая является безводной и несольватированной.

20. Кристаллическая форма по п.17, имеющая такую картину порошковой рентгеновской дифракции, которая показана на фиг. 10.

21. Кристаллическая форма по п.17 или 20, имеющая термограмму DSC, содержащую эндотермический пик, имеющий максимум при 174°C .

22. Кристаллическая форма по любому одному из пп.20 или 21, имеющая такую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая показана на фиг. 11.

23. Кристаллическая форма по п.18, имеющая такую картину порошковой рентгеновской дифракции, которая показана на фиг. 12.

24. Кристаллическая форма по п.18 или 23, имеющая термограмму DSC, содержащую эндотермический пик, имеющий максимум при 165°C .

25. Кристаллическая форма по любому одному из пп.18, 23 или 24, имеющая такую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая показана на фиг. 13.

26. Кристаллическая форма соединения 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамида, где кристаллическая форма представляет собой форму IC, имеющую картину порошковой рентгеновской дифракции, включающую 4 или более следующих пиков, выраженных в градусах 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

27. Кристаллическая форма по п.26, которая является безводной и несольватированной.

28. Кристаллическая форма по п.26 или 27, имеющая такую картину порошковой рентгеновской дифракции, которая показана на фиг. 14.

29. Кристаллическая форма по любому одному из пп.26-28, имеющая термограмму DSC, содержащую эндотермический пик, имеющий максимум при 179°C .

30. Кристаллическая форма по любому одному из пп.26-29, имеющая такую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая показана на фиг. 15.

31. Соль бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид.

32. Соль по п.31, которая представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид и бромистоводородной кислоты.

33. Соль по п.31 или 32, которая представляет собой кристаллическую форму.

34. Кристаллическая форма по п.33, которая представляет собой сольватированную кристаллическую форму.

35. Кристаллическая форма по п.34, которая представляет собой кристаллическую форму сольвата метанола.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому одному из пп.1-30 и 34, 35 или соль по любому одному из пп.31-33.

37. Композиция по п.36, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

38. Способ ингибирования активности киназы PI3K γ , включающий контактирование киназы с кристаллической формой по любому одному из пп.1-30 и 34, 35 или солью по любому одному из пп.31-33.

39. Способ по п.38, отличающийся тем, что указанная кристаллическая форма является селективным ингибитором PI3K γ по сравнению с одним или более из PI3K α , PI3K β и PI3K δ .

40. Способ лечения заболевания или расстройства у пациента, причем указанное заболевание или расстройство связано с аномальной экспрессией киназы PI3K γ , включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому одному из пп.1-30 и 34, 35 или соли по любому одному из пп.31-33.

41. Способ по п.40, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство, злокачественное новообразование, сердечно-сосудистое заболевание или нейродегенеративное заболевание.

42. Способ по п.40, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак

легких (например, немелкоклеточный рак легкого), меланому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак матки, рак почки, рак желудка, семиному, тератокарциному, астроцитому, нейробластому, глиому или саркому.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что саркома представляет собой опухоль Аскина, гроздевидную саркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гемангиоэндотелиому, злокачественную шванному, остеосаркому, альвеолярную мягкотканную саркому, ангиосаркому, филоидную кистосаркому, взбухающую дерматофибросаркому, десмоидную опухоль, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, внескелетную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, фибросаркому, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гемангиоперицитому, гемангиосаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, лимфосаркому, злокачественную опухоль периферических нервных оболочек (MPNST), нейрофибросаркому, рабдомиосаркому, синовиальную саркому или недифференцированную плеоморфную саркому.

44. Способ по п.40, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, малую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), множественную миелому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), кожную Т-клеточную лимфому, крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, новообразование из зрелых периферических Т-клеток (ПТКЛ), анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ) или лимфобластную лимфому.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что новообразование из зрелых периферических Т-клеток (ПТКЛ) представляет собой Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз, агрессивный лейкоз из NK-клеток, грибовидный микоз/синдром Сезари, анапластическую крупноклеточную лимфому Т-клеточного типа, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых или ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому.

46. Способ по п.44, отличающийся тем, что анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) представляет собой системную АККЛ или первичную кожную АККЛ.

47. Способ по п.40, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой лимфому Беркитта, острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, волосатоклеточный лейкоз, мантийноклеточную лимфому, малую лимфоцитарную лимфому, фолликулярную лимфому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, лимфоплазматическую лимфому, экстранодальную лимфому из клеток маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема, пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелофиброз, лимфому, связанную с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT), В-крупноклеточную лимфому средостения или тимуса, лимфогранулематоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, первичную выпотную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, плазмноклеточный лейкоз, экстрамедуллярную плазмацитому, тлеющую миелому, также известную как бессимптомная миелома, моноклональную гаммапатию неустановленной этиологии (МГНЭ) или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

48. Способ по п.47, отличающийся тем, что неходжкинская лимфома (НХЛ) представляет собой рецидивирующую НХЛ, рефрактерную НХЛ, рецидивирующую фолликулярную НХЛ, вялотекущую НХЛ (вНХЛ) или агрессивную НХЛ (аНХЛ).

49. Способ по п.47, отличающийся тем, что диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому из клеток типа активированных В-клеток (АВС) или диффузную В-крупноклеточную лимфому из В-клеток зародышевого центра (GCB).

50. Способ по п.47, отличающийся тем, что лимфома Беркитта представляет собой эндемическую лимфому Беркитта, спорадическую лимфому Беркитта или лимфому, подобную лимфоме Беркитта.

51. Способ по п.40, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, астму, аллергию, аллергический ринит, панкреатит, псориаз, анафилаксию, гломерулонефрит, воспалительное заболевание кишечника, тромбоз, менингит, энцефалит, диабетическую ретинопатию, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, миастению гравис, синдром Шегрена, остеоартрит, рестеноз или атеросклероз.

52. Способ по п.40, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой гипертрофию сердца, дисфункцию кардиомиоцитов, острый коронарный синдром, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, повышенное артериальное давление, ишемию, ишемию-реперфузию, сужение сосудов, анемию, бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, отторжение трансплантата, заболевание почек, анафилактический шок, фиброз, атрофию скелетных мышц, гипертрофию скелетных мышц, ангиогенез, сепсис, реакцию трансплантат против хозяина, аллогенную или ксеногенную трансплантацию, гломерулосклероз, прогрессирующий фиброз почек, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), аутоиммунную гемолитическую анемию, васкулит, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, пузырчатку или мембранозную нефропатию.

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) представляет собой рецидивирующую ИТП или рефрактерную ИТП.

54. Способ по п.52, отличающийся тем, что васкулит представляет собой болезнь Бехчета, синдром

Когана, гигантоклеточный артериит, ревматическую полимиалгию (РПМ), артериит Такаясу, болезнь Бюргера или облитерирующий тромбангиит, васкулит центральной нервной системы, болезнь Кавасаки, узелковый полиартериит, синдром Черджа-Стросса, смешанный криоглобулинемический васкулит, такой как эссенциальный или вызванный вирусом гепатита С (ВГС), пурпуру Шенлейна-Геноха (ПШГ), гиперчувствительный васкулит, микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера или связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системный васкулит (ААСВ).

55. Способ по п.40, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера, травму центральной нервной системы или инсульт.

56. Способ получения кристаллической формы соединения 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид, включающий растворение соединения в системе растворителей с образованием раствора и кристаллизацию соединения из раствора.

57. Способ по п.56, отличающийся тем, что система растворителей представляет собой изопропил-ацетат и гептан.

58. Способ по п.56 или 57, отличающийся тем, что указанный процесс дополнительно включает нагревание раствора до температуры от 70 до 90°C.

59. Способ по п.58, отличающийся тем, что указанный процесс дополнительно включает охлаждение раствора до комнатной температуры.

60. Способ по п.56, отличающийся тем, что система растворителей представляет собой метанол.

61. Способ по п.56, отличающийся тем, что указанный процесс дополнительно включает нагревание раствора до температуры от 50 до 70°C.

62. Способ по п.61, отличающийся тем, что указанный процесс дополнительно включает охлаждение раствора до комнатной температуры.

63. Способ получения кристаллической формы соединения 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид, включающий растворение соединения в системе растворителей с образованием раствора и кристаллизацию соединения из раствора.

64. Способ по п.63, отличающийся тем, что указанный процесс дополнительно включает нагревание раствора до температуры от 70 до 90°C.

65. Способ по п.63, отличающийся тем, что указанный процесс дополнительно включает охлаждение раствора до комнатной температуры.

66. Способ по любому одному из пп.63-65, отличающийся тем, что система растворителей представляет собой изопропилацетат и гептан.

67. Способ получения кристаллической формы соединения 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид, включающий растворение соединения в системе растворителей с образованием раствора и кристаллизацию соединения из раствора.

68. Способ по п.67, отличающийся тем, что указанный процесс дополнительно включает нагревание раствора до температуры от 70 до 90°C.

69. Способ по п.67, отличающийся тем, что указанный процесс дополнительно включает охлаждение раствора до комнатной температуры.

70. Способ по любому одному из пп.67-69, отличающийся тем, что система растворителей представляет собой изопропилацетат и гептан.

71. Способ получения соли бромистоводородной кислоты соединения 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид, включающий растворение соединения в системе растворителей с образованием раствора и добавление к раствору бромистоводородной кислоты.

72. Способ по п.71, отличающийся тем, что система растворителей представляет собой метанол.

73. Способ по п.71 или 72, отличающийся тем, что бромистоводородную кислоту добавляют к раствору в виде водного раствора бромистоводородной кислоты.

74. Способ по любому одному из пп.71-73, отличающийся тем, что к раствору добавляют избыточное количество бромистоводородной кислоты из расчета на 1 экв. 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид.

75. Способ по любому одному из пп.71-74, отличающийся тем, что к раствору добавляют от 1,1 до 1,5 экв. бромистоводородной кислоты из расчета на 1 экв. 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид.

76. Способ по любому одному из пп.71-75, дополнительно включающий выделение соли бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид.

77. Способ по п.76, отличающийся тем, что соль бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид выделяют в кристаллической форме.

78. Способ по п.76 или 77, отличающийся тем, что соль бромистоводородной кислоты 2-(3-(8-

амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида выделяют в виде кристаллической формы сольвата метанола.

79. Применение кристаллической формы по любому одному из пп.1-30 и 34, 35 или соли по любому одному из пп.31-33 для ингибирования активности киназы РІЗК γ путем контактирования киназы с кристаллической формой по любому одному из пп.1-30 и 34, 35 или солью по любому одному из пп.31-33.

80. Применение по п.79, где указанная кристаллическая форма является селективным ингибитором РІЗК γ по сравнению с одним или более из РІЗК α , РІЗК β и РІЗК δ .

81. Применение кристаллической формы по любому одному из пп.1-30 и 34, 35 или соли по любому одному из пп.31-33 для лечения заболевания или расстройства у пациента, причем указанное заболевание или расстройство связано с аномальной экспрессией или активностью киназы РІЗК γ .

82. Применение по п.81, где заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство, злокачественное новообразование, сердечно-сосудистое заболевание или нейродегенеративное заболевание.

83. Применение по п.81, где заболевание или расстройство представляет собой рак легких (например, немелкоклеточный рак легкого), меланому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак матки, рак почки, рак желудка, семиному, тератокарциному, астроцитому, нейробластому, глиому или саркому.

84. Применение по п.83, где саркома представляет собой опухоль Аскина, гроздевидную саркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гемангиоэндотелиому, злокачественную шванному, остеосаркому, альвеолярную мягкотканную саркому, ангиосаркому, филоидную кистосаркому, выбухающую дерматофибросаркому, десмоидную опухоль, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, внескелетную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, фибросаркому, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гемангиоперицитому, гемангиосаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, лимфосаркому, злокачественную опухоль периферических нервных оболочек (MPNST), нейрофибросаркому, рабдомиосаркому, синовиальную саркому или недифференцированную плеоморфную саркому.

85. Применение по п.81, где заболевание или расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, малую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), множественную миелому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), кожную Т-клеточную лимфому, крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, новообразование из зрелых периферических Т-клеток (ПТКЛ), анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ) или лимфобластную лимфому.

86. Применение по п.85, где новообразование из зрелых периферических Т-клеток (ПТКЛ) представляет собой Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз, агрессивный лейкоз из НК-клеток, грибовидный микоз/синдром Сезари, анапластическую крупноклеточную лимфому Т-клеточного типа, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых или ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому.

87. Применение по п.85, где анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) представляет собой системную АККЛ или первичную кожную АККЛ.

88. Применение по п.81, где заболевание или расстройство представляет собой лимфому Беркитта, острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, волосатоклеточный лейкоз, мантийноклеточную лимфому, малую лимфоцитарную лимфому, фолликулярную лимфому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, лимфоплазматическую лимфому, экстранодальную лимфому из клеток маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема, пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелофиброз, лимфому, связанную с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT), В-крупноклеточную лимфому средостения или тимуса, лимфогранулематоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, первичную выпотную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, плазмноклеточный лейкоз, экстрамедуллярную плазмацитому, тлеющую миелому, также известную как бессимптомная миелома, моноклональную гаммапатию неустановленной этиологии (МГНЭ) или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

89. Применение по п.88, где неходжкинская лимфома (НХЛ) представляет собой рецидивирующую НХЛ, рефрактерную НХЛ, рецидивирующую фолликулярную НХЛ, вялотекущую НХЛ (вНХЛ) или агрессивную НХЛ (аНХЛ).

90. Применение по п.88, где диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому из клеток типа активированных В-клеток (АВС) или диффузную В-крупноклеточную лимфому из В-клеток зародышевого центра (GCB).

91. Применение по п.88, где лимфома Беркитта представляет собой эндемическую лимфому Беркитта, спорадическую лимфому Беркитта или лимфому, подобную лимфоме Беркитта.

92. Применение по п.81, где заболевание или расстройство представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, астму, аллергию, аллергический ринит, панкреатит, псориаз, анафилаксию, гломерулонефрит, воспалительное заболевание кишечника, тромбоз, менин-

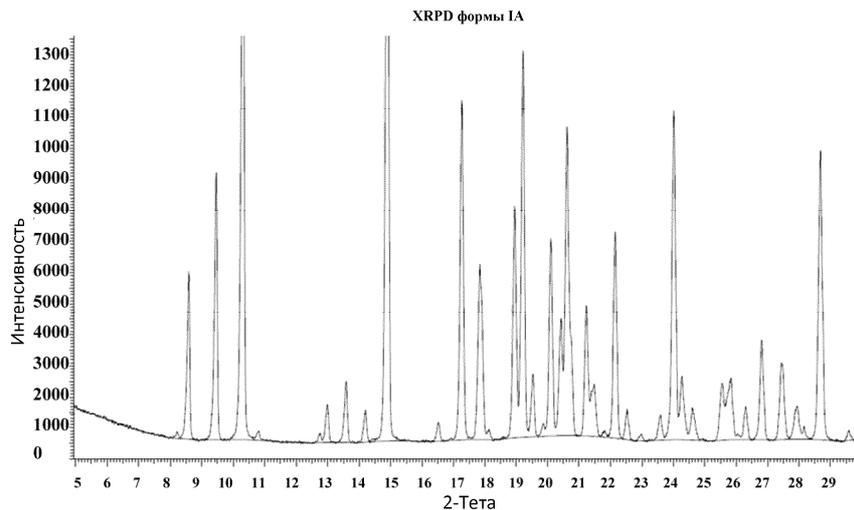
гит, энцефалит, диабетическую ретинопатию, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, миастению гравис, синдром Шегрена, остеоартрит, рестеноз или атеросклероз.

93. Применение по п.81, где заболевание или расстройство представляет собой гипертрофию сердца, дисфункцию кардиомиоцитов, острый коронарный синдром, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, повышенное артериальное давление, ишемию, ишемию-реперфузию, сужение сосудов, анемию, бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, отторжение трансплантата, заболевание почек, анафилактический шок, фиброз, атрофию скелетных мышц, гипертрофию скелетных мышц, ангиогенез, сепсис, реакцию трансплантат против хозяина, аллогенную или ксеногенную трансплантацию, гломерулосклероз, прогрессирующий фиброз почек, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), аутоиммунную гемолитическую анемию, васкулит, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, пузырчатку или мембранозную нефропатию.

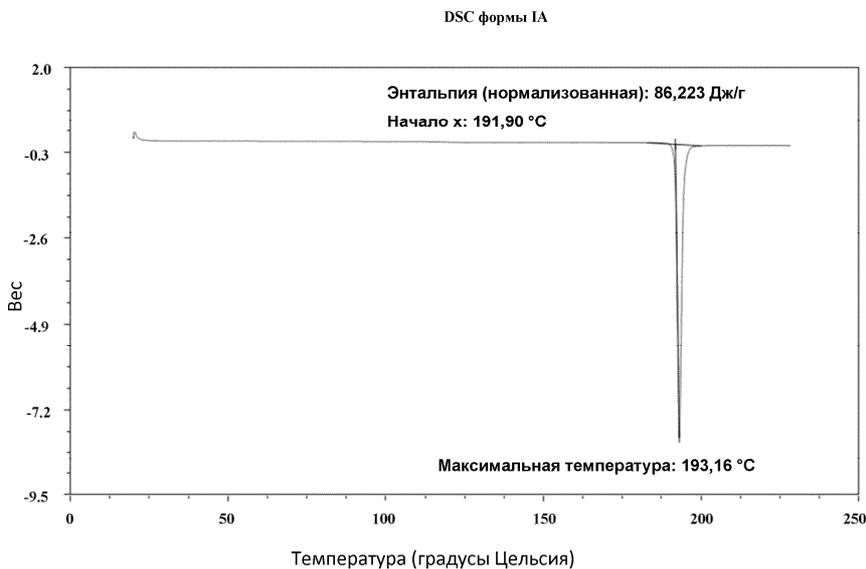
94. Применение по п.93, где идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) представляет собой рецидивирующую ИТП или рефрактерную ИТП.

95. Применение по п.93, где васкулит представляет собой болезнь Бехчета, синдром Когана, гигантоклеточный артериит, ревматическую полимиалгию (РПМ), артериит Такаясу, болезнь Бюргера или облитерирующий тромбангиит, васкулит центральной нервной системы, болезнь Кавасаки, узелковый полиартериит, синдром Черджа-Стросса, смешанный криоглобулинемический васкулит, такой как эссенциальный или вызванный вирусом гепатита С (ВГС), пурпуру Шенлейна-Геноха (ПШГ), гиперчувствительный васкулит, микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера или связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системный васкулит (ААСВ).

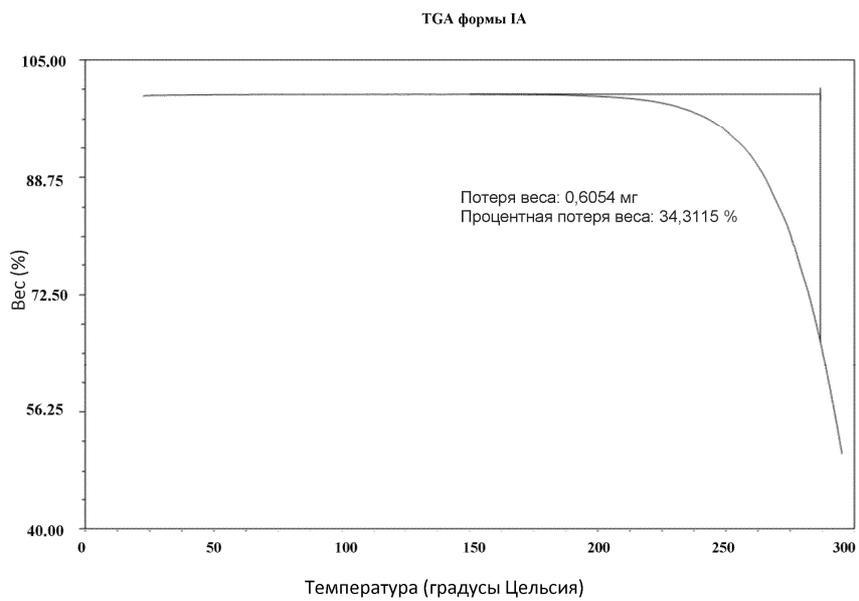
96. Применение по п.81, где заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера, травму центральной нервной системы или инсульт.



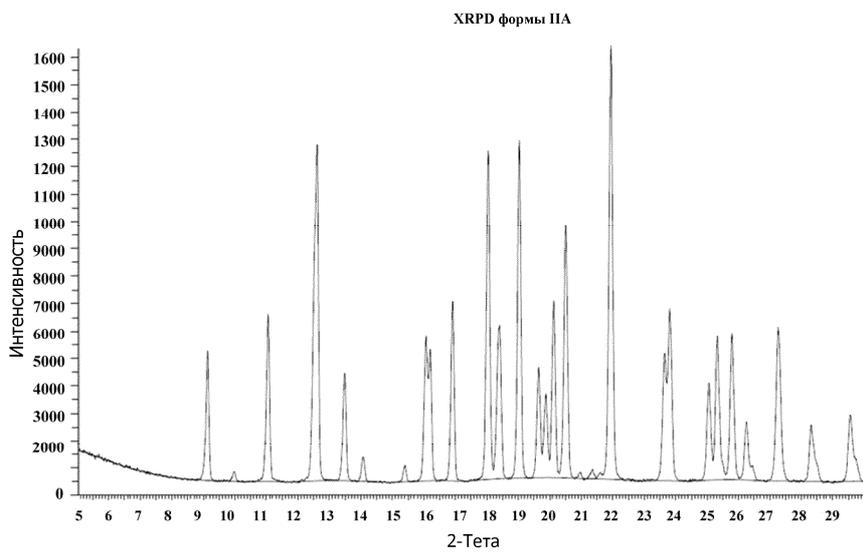
Фиг. 1



Фиг. 2

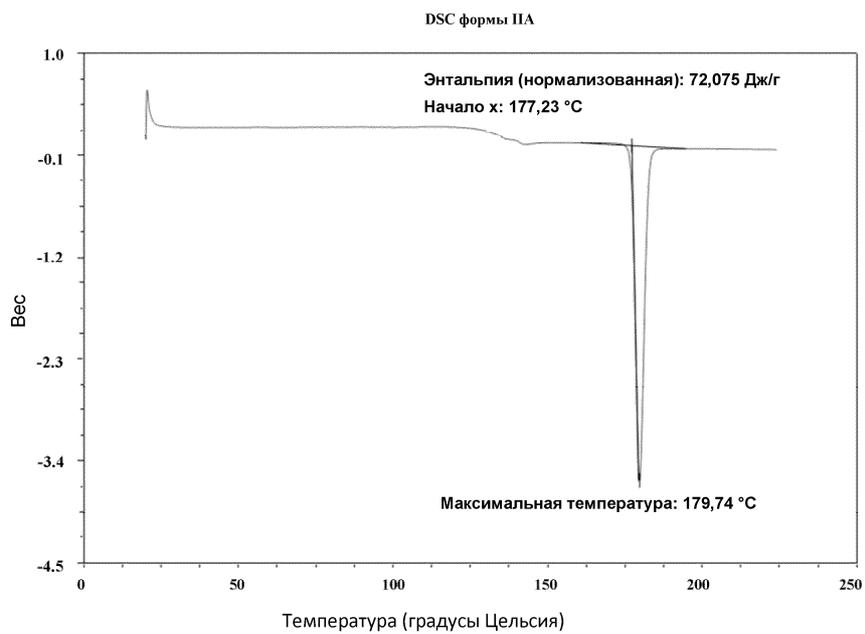


Фиг. 3

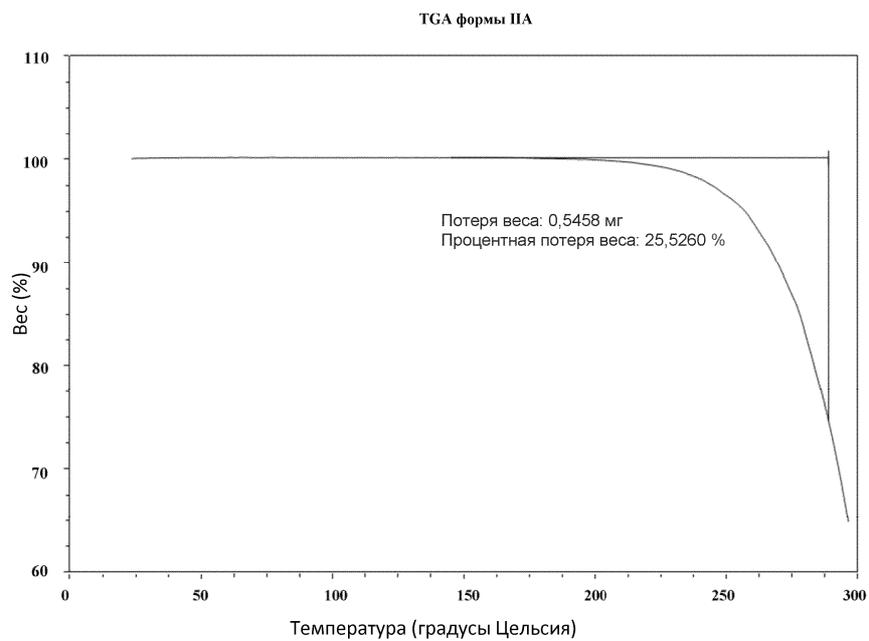


Фиг. 4

044976

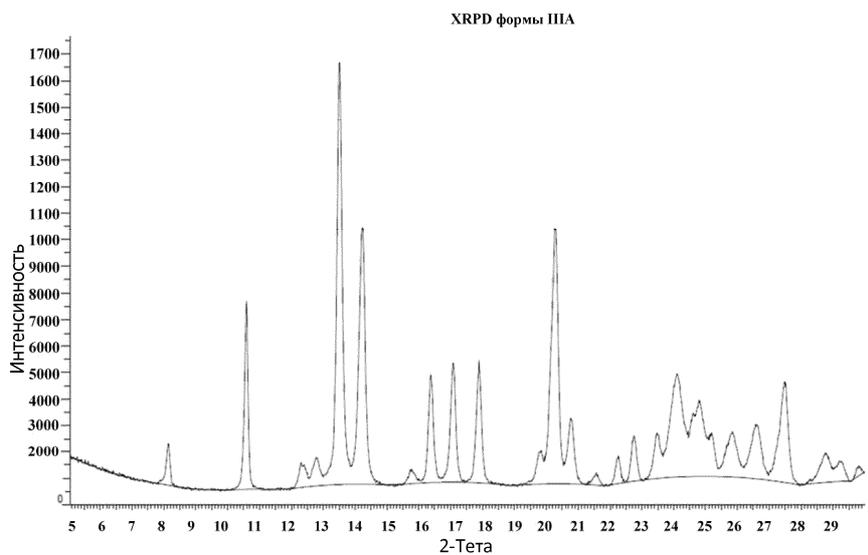


Фиг. 5

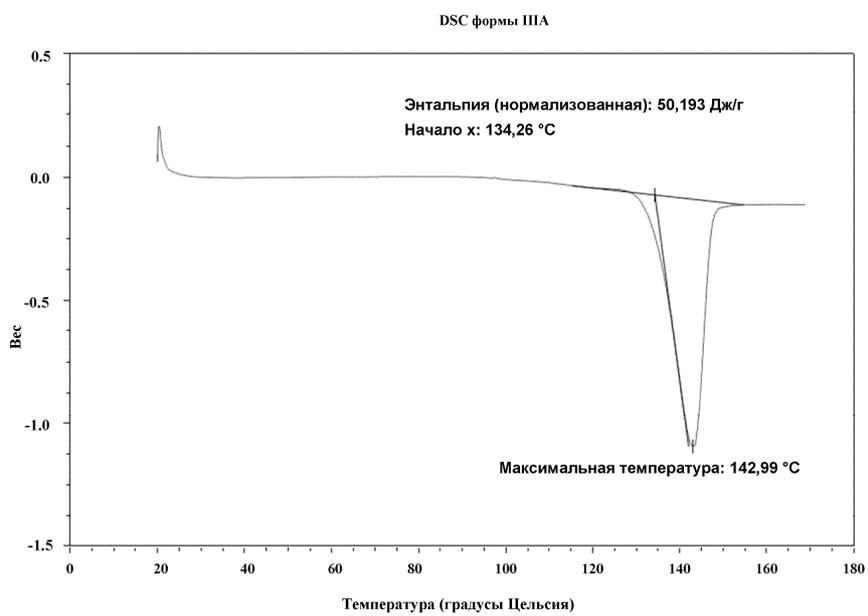


Фиг. 6

044976

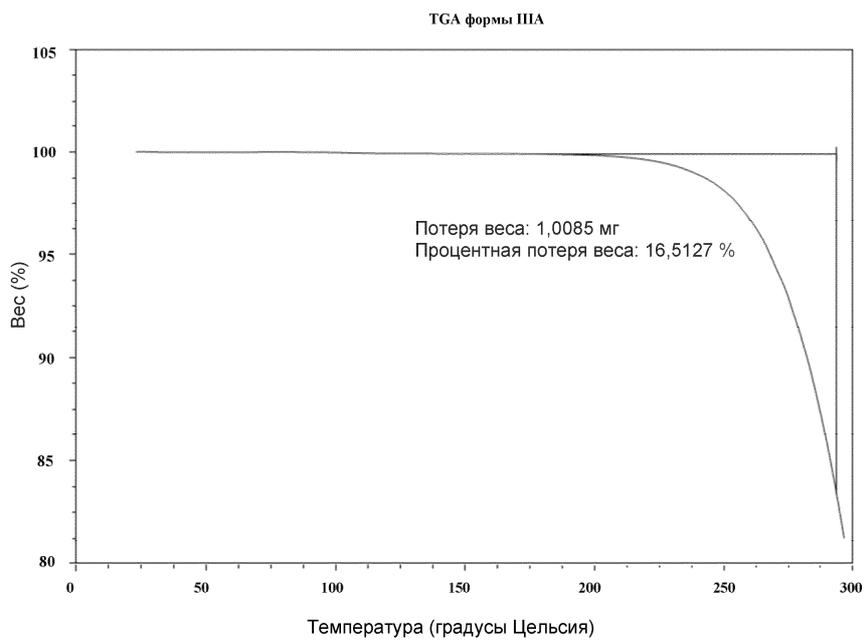


ФИГ. 7

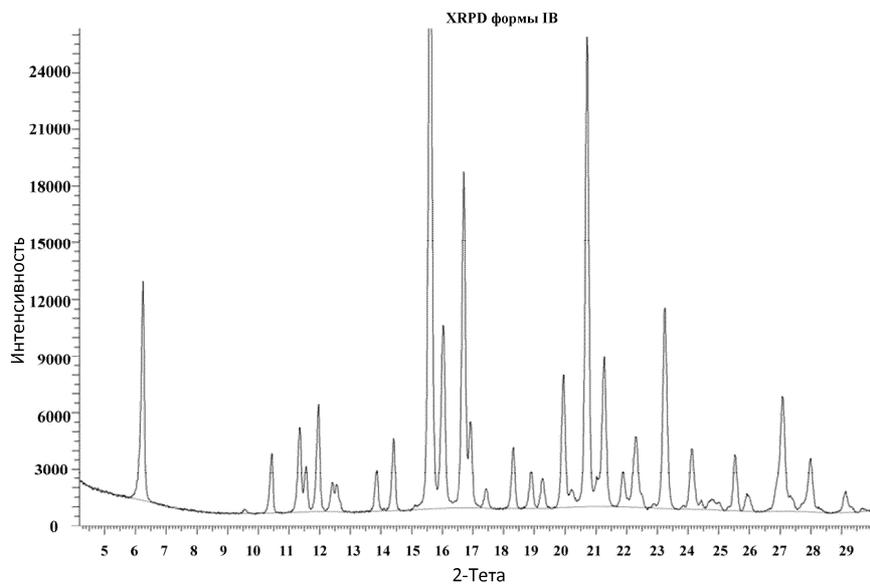


ФИГ. 8

044976



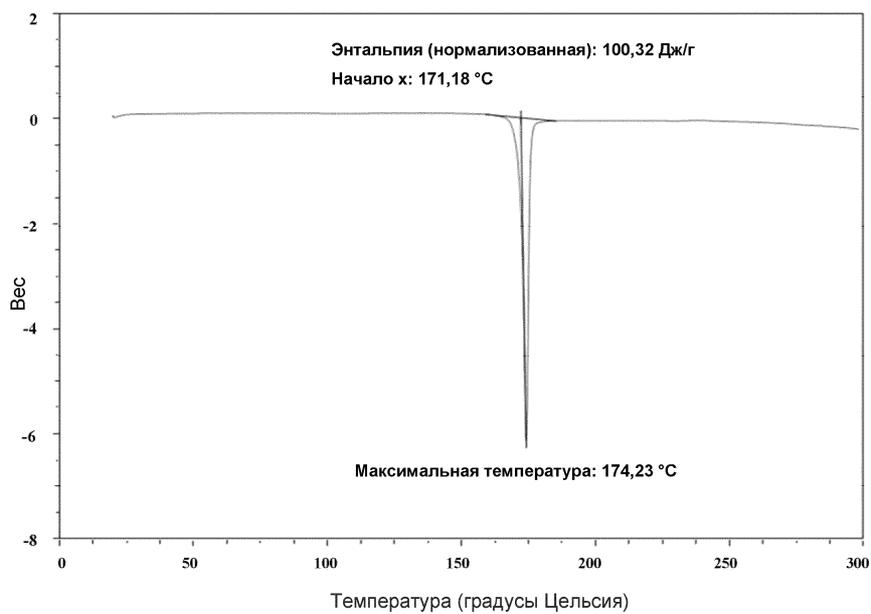
Фиг. 9



Фиг. 10

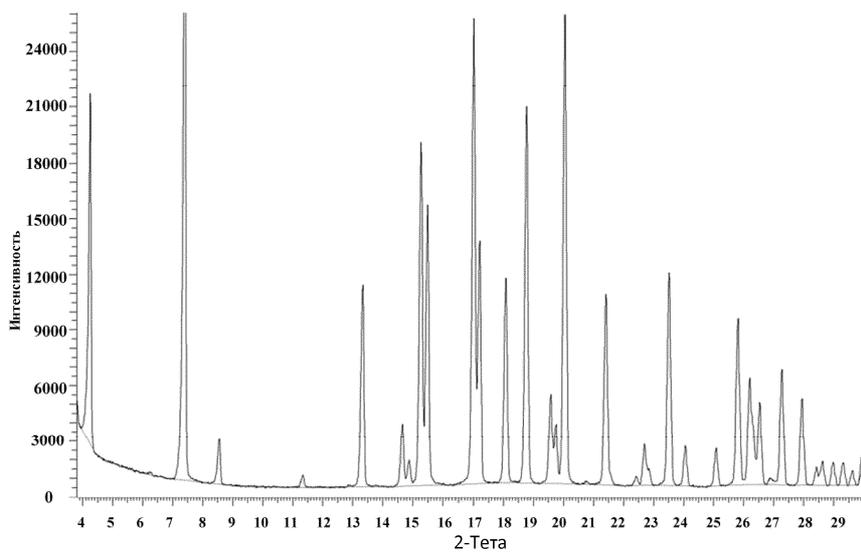
044976

DSC формы IB



Фиг. 11

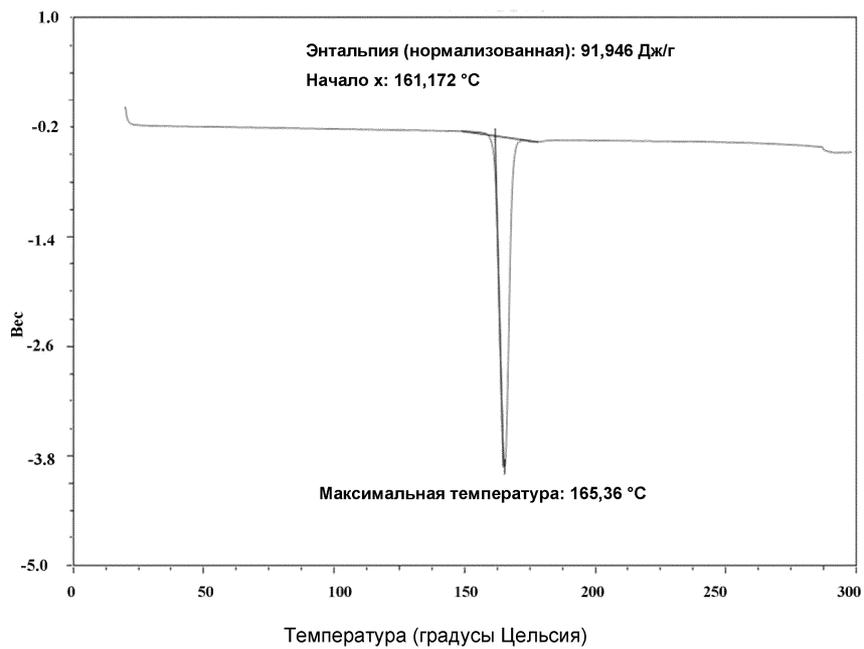
XRPD формы IB



Фиг. 12

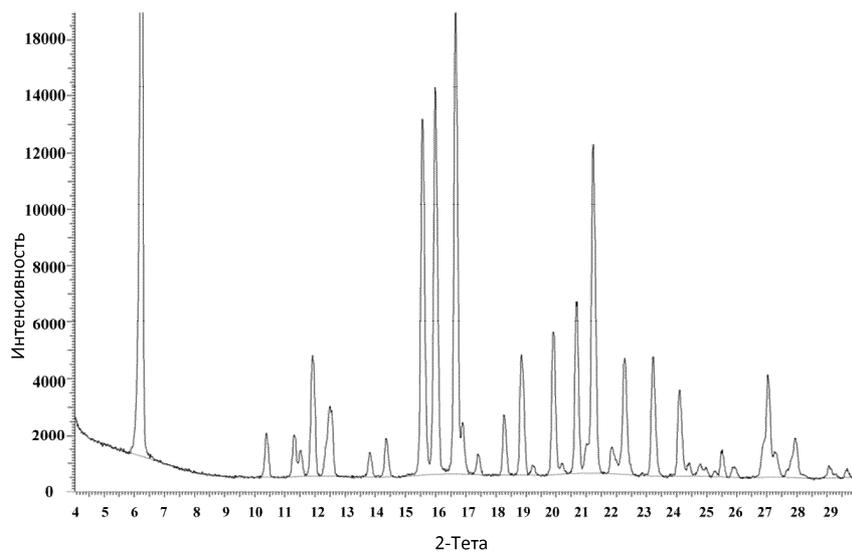
044976

DSC формы IIВ

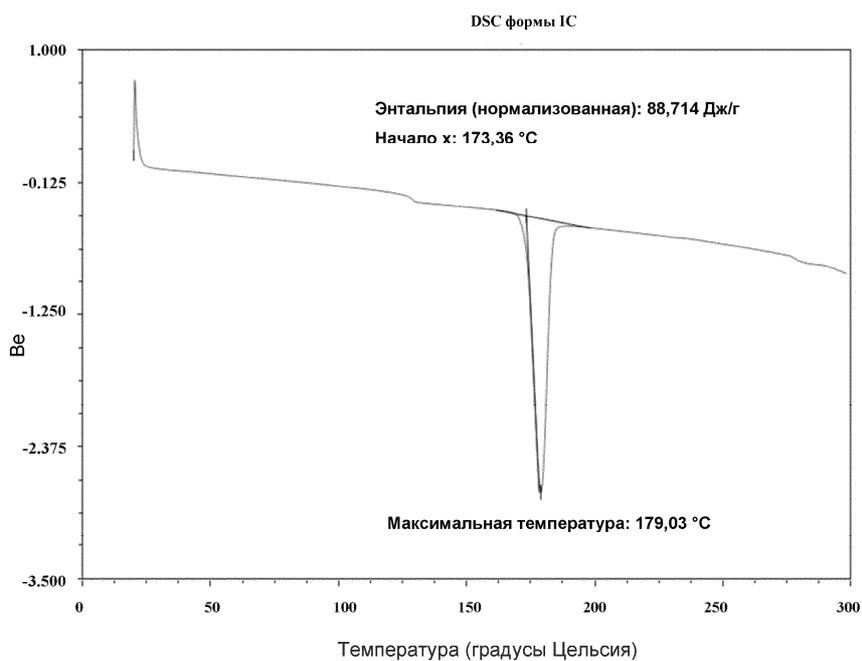


Фиг. 13

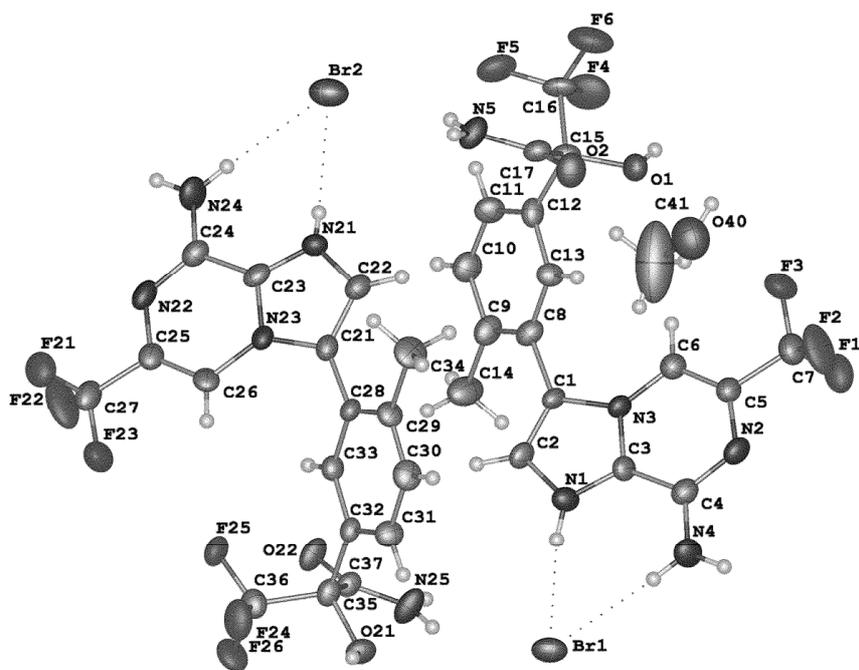
XRPD формы IC



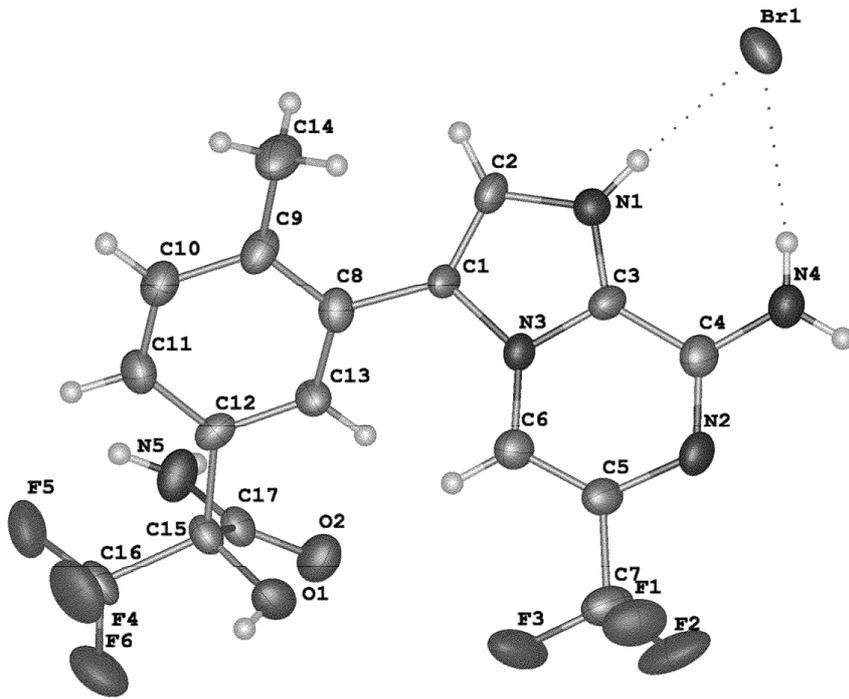
Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16А



Фиг. 16В

