



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0041448

(51)^{2020.01} C07D 487/04; A61K 31/435; A61K 31/4353; A61K 31/437; A61K 31/4985; C07D 471/02; C07D 471/04; A61K 31/395; A61K 31/495 (13) B

-
- (21) 1-2021-01714 (22) 04/09/2019
(86) PCT/US2019/049419 04/09/2019 (87) WO2020/051169 12/03/2020
(30) 62/727,321 05/09/2018 US; 62/727,328 05/09/2018 US; 62/727,339 05/09/2018 US; 62/746,928 17/10/2018 US
(45) 25/10/2024 439 (43) 25/10/2021 403
(73) Incyte Corporation (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America
(72) DOUTY, Brent (US); BURNS, David M. (US); COMBS, Andrew P. (US); JIA, Zhongjiang (US); LEVY, Daniel (US); YUE, Eddy W. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) DẠNG TINH THỂ VÀ MUỐI CỦA CHẤT ỨC CHẾ PHOSPHOINOSITIT 3-KINAZA (PI3K), CHẾ PHẨM CHỨA DẠNG TINH THỂ HOẶC MUỐI NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ DẠNG TINH THỂ NÀY

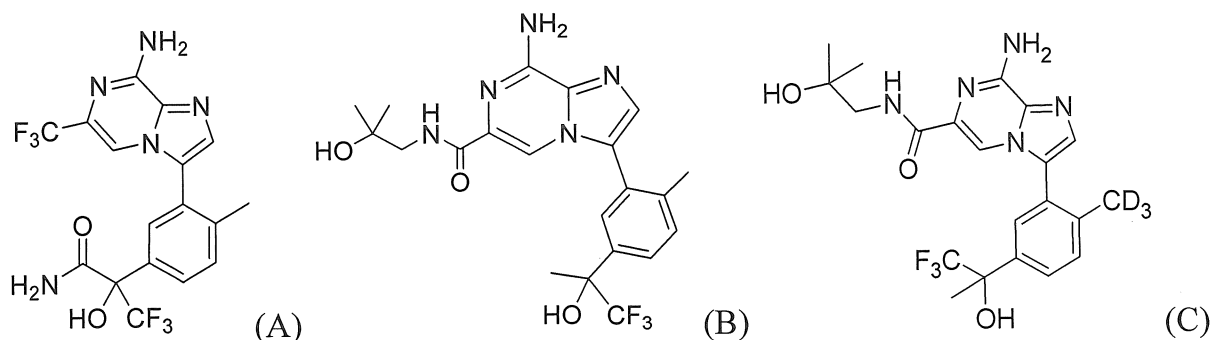
(57) Sáng chế đề cập đến các muối và các dạng tinh thể của 2-(3-(8-Amino-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, các dạng tinh thể của 8-amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-methyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, và các dạng tinh thể của 8-amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-(methyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, mà là các chất ức chế PI3K hữu ích trong việc điều trị ung thư và các bệnh khác. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm bao gồm muối hoặc dạng tinh thể này và quy trình điều chế dạng tinh thể này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các muối và các dạng tinh thể của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit và 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit mà là các chất ức chế PI3K hữu ích trong việc điều trị ung thư và các bệnh khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit có Công thức A, 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit có Công thức B và 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit có Công thức C:

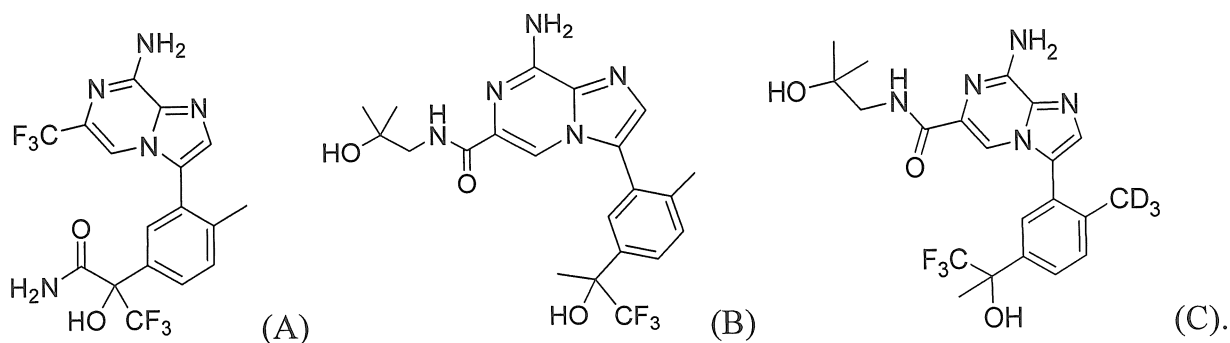


là các chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) hữu ích trong điều trị nhiều bệnh bao gồm ung thư. Để phát triển được chất, thường có lợi khi sử dụng dạng dược chất có các đặc tính mong muốn liên quan đến việc điều chế, tinh chế, khả năng tái sản xuất, tính ổn định, tính khả dụng sinh học của dược chất này, và các đặc trưng khác của nó. Theo đó, các muối và các dạng tinh thể của các hợp chất có Công thức A, Công thức B và Công thức

C được đề xuất trong bản mô tả này giải quyết các nhu cầu liên tục về việc phát triển các chất ức chế PI3K để điều trị các bệnh nghiêm trọng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các muối và các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức B và dạng tinh thể của hợp chất có Công thức C:



Sáng chế còn đề xuất chế phẩm bao gồm các muối và các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A được đề xuất trong bản mô tả này và ít nhất một chất mang dược dụng. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm bao gồm dạng tinh thể của hợp chất có Công thức B và ít nhất một chất mang dược dụng. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm bao gồm dạng tinh thể của hợp chất có Công thức C và ít nhất một chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh liên quan đến biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của PI3K kinaza ở bệnh nhân, bao gồm việc dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu điều trị của muối hoặc dạng tinh thể theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện mẫu XRPD cho 2-(3-(8-amino-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamid, dạng tinh thể IA.

Hình 2 thể hiện các kết quả của thực nghiệm DSC cho 2-(3-(8-amino-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamid, dạng tinh thể IA.

Hình 3 thể hiện các kết quả của thực nghiệm TGA cho 2-(3-(8-amino-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamid, dạng tinh thể IA.

Hình 4 thể hiện mẫu XRPD cho 2-(3-(8-amino-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamid, dạng tinh thể IIA.

Hình 5 thể hiện các kết quả của thực nghiệm DSC cho 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, dạng tinh thể IIA.

Hình 6 thể hiện các kết quả của thực nghiệm TGA cho 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, dạng tinh thể IIA.

Hình 7 thể hiện mẫu XRPD cho 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, dạng tinh thể IIIA.

Hình 8 thể hiện các kết quả của thực nghiệm DSC cho 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, dạng tinh thể IIIA.

Hình 9 thể hiện các kết quả của thực nghiệm TGA cho 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, dạng tinh thể IIIA.

Hình 10 thể hiện mẫu XRPD cho 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, dạng tinh thể IB.

Hình 11 thể hiện các kết quả của thực nghiệm DSC cho 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, dạng tinh thể IB.

Hình 12 thể hiện mẫu XRPD cho 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, dạng tinh thể IIB.

Hình 13 thể hiện các kết quả của thực nghiệm DSC cho 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, dạng tinh thể IIB.

Hình 14 thể hiện mẫu XRPD cho 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, dạng tinh thể IC.

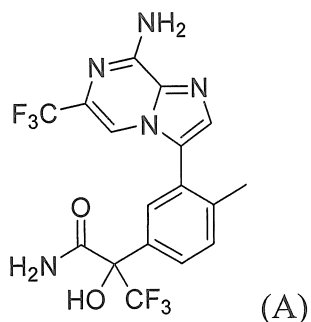
Hình 15 thể hiện các kết quả của thực nghiệm DSC cho 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, dạng tinh thể IC.

Hình 16A thể hiện đơn vị tinh thể bất đối xứng của muối axit hydrobromic của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, dạng solvat metanol, với các elipxoit nhiệt được vẽ đến mức xác suất 30%.

Hình 16B thể hiện đơn vị tinh thể của muối axit hydrobromic của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, với các elipxoit nhiệt được vẽ đến mức xác suất 30%.

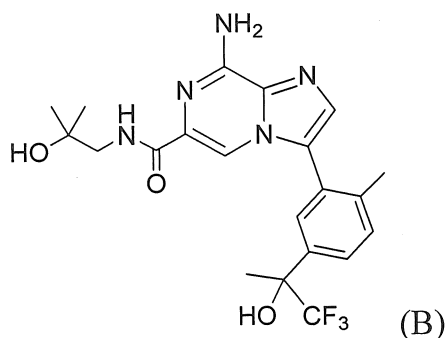
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến, *không kể những cái khác*, các muối và các dạng tinh thể của chất ức chế PI3K 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit có Công thức A:

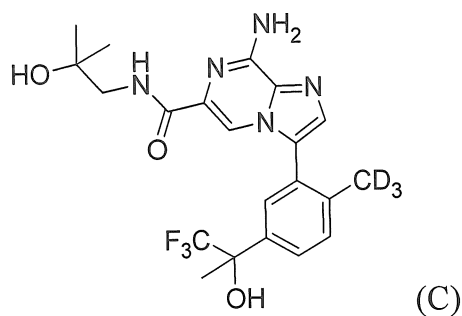


mà hữu ích, ví dụ, trong việc điều chế các dạng liều rắn của hợp chất trên để điều trị nhiều bệnh, bao gồm ung thư.

Sáng chế cũng đề cập đến, *không kể những cái khác*, các dạng tinh thể của chất ức chế PI3K 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit có Công thức B:



Sáng chế cũng đề cập đến, *không kể những cái khác*, các dạng tinh thể của chất ức chế PI3K 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamit có Công thức C:



Thông thường, các dạng tinh thể khác nhau của cùng một chất có các đặc tính khối khác nhau liên quan đến, ví dụ, độ hút ẩm, độ hòa tan, tính ổn định, và các loại tương tự. Các dạng có điểm nóng chảy cao thường có tính ổn định nhiệt động học tốt mà có lợi trong việc kéo dài thời hạn sử dụng của các dạng bào chế dược chất bao gồm dạng rắn. Các dạng có điểm nóng chảy thấp hơn thường có tính bền nhiệt động kém hơn, mà có ưu điểm ở chỗ làm tăng khả năng hòa tan trong nước, biến đổi cho tính khả dụng sinh học dược chất tăng lên. Các dạng mà có tính hút ẩm yếu được mong muốn vì tính ổn định của chúng đối với nhiệt và độ ẩm và có khả năng chống phân hủy trong thời gian bảo quản dài. Các dạng khan thường được mong muốn vì chúng có thể được tạo ra một cách nhất quán mà không quan tâm đến sự thay đổi về trọng lượng hoặc hợp phần do sự thay đổi hàm lượng dung môi hoặc nước. Mặt khác, các dạng ngậm nước hoặc solvat hóa có thể có lợi ở chỗ chúng ít có khả năng hút ẩm hơn và có thể thể hiện tính ổn định được cải thiện đối với độ ẩm trong các điều kiện bảo quản.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “dạng tinh thể” có nghĩa là để chỉ kết cấu mạng nhất định của chất kết tinh. Các dạng tinh thể khác nhau của cùng một chất thông thường có các mạng tinh thể khác nhau (ví dụ, các ô đơn vị) mà được cho là do các tính chất vật lý khác nhau mà đặc trưng cho mỗi dạng tinh thể. Trong một số trường hợp, các kết cấu mạng khác nhau có hàm lượng nước hoặc dung môi khác nhau. Các mạng tinh thể khác nhau có thể được nhận biết bằng các phương pháp mô tả đặc điểm trạng thái rắn như bằng phương pháp nhiễu xạ bột tia X (XRPD- X-ray powder diffraction). Các phương pháp mô tả đặc điểm khác như phân tích nhiệt quét vi sai (DSC- differential scanning calorimetry), phân tích nhiệt trọng lượng (TGA- thermogravimetric analysis), hấp phụ hơi động lực (DVS- dynamic vapor sorption), NMR trạng thái rắn, và các loại tương tự còn giúp nhận biết dạng tinh thể cũng như giúp xác định tính ổn định và hàm lượng dung môi/nước.

Các dạng tinh thể của một chất bao gồm cả dạng solvat hóa (ví dụ, hydrat hóa) và không solvat hóa (ví dụ, khan). Dạng hydrat hóa là dạng tinh thể mà chứa nước trong mạng

tinh thể. Các dạng hydrat hóa có thể là các hydrat hợp thức, mà nước có trong mạng theo tỷ lệ nước/phân tử nhất định như đối với hemihydrat, monohydrat, dihydrat, v.v.... Các dạng hydrat hóa có thể cũng là không hợp thức, mà hàm lượng nước thay đổi và phụ thuộc vào các điều kiện bên ngoài như độ ẩm.

Các dạng tinh thể thường được đặc trưng bởi XRPD. Mẫu XRPD của các ánh xạ (các đỉnh) thường được coi là dấu tay của dạng tinh thể cụ thể. Đã biết rằng các cường độ tương đối của các đỉnh XRPD có thể rất khác nhau tùy thuộc vào, *không kể những cái khác*, kỹ thuật điều chế mẫu, sự phân bố kích thước tinh thể, bộ lọc, quy trình gắn mẫu, và trang thiết bị cụ thể được dùng. Trong một số trường hợp, các đỉnh mới có thể được quan sát hoặc các đỉnh hiện có có thể biến mất, tùy thuộc vào loại trang thiết bị hoặc các cách cài đặt (ví dụ, có sử dụng bộ lọc Ni hay không). Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đỉnh” để chỉ ánh xạ có độ cao/cường độ tương đối ít nhất bằng khoảng 4% của độ cao/cường độ đỉnh cực đại. Hơn nữa, sự thay đổi trang thiết bị và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến các giá trị 2-theta. Do đó, sự phân bố đỉnh, như được báo cáo trong bản mô tả này, có thể thay đổi bằng cách cộng hoặc trừ khoảng $0,2^\circ$ (2-theta), và thuật ngữ “về cơ bản” như được sử dụng trong trường hợp của XRPD trong bản mô tả này có nghĩa là bao gồm các cách thay đổi được đề cập ở trên.

Theo cách tương tự, các số đọc nhiệt độ liên quan đến DSC, TGA, hoặc các thực nghiệm nhiệt khác có thể thay đổi khoảng $\pm 4^\circ\text{C}$ phụ thuộc vào trang thiết bị, các cài đặt cụ thể, điều chế mẫu, v.v.... Ví dụ, với DSC đã biết rằng các nhiệt độ được quan sát sẽ phụ thuộc vào tốc độ thay đổi nhiệt độ cũng như kỹ thuật điều chế mẫu và trang thiết bị cụ thể được dùng. Do đó, các trị số được báo cáo trong bản mô tả này liên quan đến các biểu đồ nhiệt DSC có thể thay đổi, như được chỉ ra ở trên, là $\pm 4^\circ\text{C}$. Theo đó, dạng tinh thể có thể được báo cáo trong bản mô tả này có biểu đồ nhiệt DSC “về cơ bản” như được thể hiện trong hình bất kỳ được hiểu là phù hợp với sự thay đổi đó.

Các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A

Hợp chất có Công thức A có thể được phân tách ở nhiều dạng tinh thể, bao gồm, ví dụ, các dạng tinh thể mà ở dạng khan, và/hoặc dạng không solvat hóa hoặc solvat hóa. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A là dạng solvat hóa. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A là dạng khan. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A là dạng không solvat

hóa. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A là dạng khan và không solvat hóa. Bởi “khan” có nghĩa là dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A về cơ bản không chứa nước liên kết trong cấu trúc mạng tinh thể, *tức là*, hợp chất không tạo thành hydrat kết tinh.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng tinh thể của hợp chất 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit. Theo một số phương án, quy trình này bao gồm bước hòa tan 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit trong dung môi để tạo ra hỗn hợp và làm kết tinh hợp chất từ hỗn hợp này.

Theo một số phương án, dung môi này chứa isopropyl axetat. Theo một số phương án, dung môi này còn chứa heptan.

Theo một số phương án, dung môi này chứa metanol.

Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C.

Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 70°C.

Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng.

Sáng chế còn đề xuất dạng tinh thể của hợp chất 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, mà được điều chế theo quy trình được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dạng tinh thể là Dạng IA như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dạng tinh thể là Dạng IIA như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dạng tinh thể là Dạng IIIA như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối axit hydrobromic của hợp chất 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit. Theo một số phương án, quy trình bao gồm bước hòa tan hợp chất có Công thức A trong dung môi để tạo thành hỗn hợp và bổ sung axit hydrobromic vào hỗn hợp này.

Theo một số phương án về quy trình điều chế muối axit hydrobromic, dung môi này chứa metanol.

Theo một số phương án về quy trình điều chế muối axit hydrobromic, axit hydrobromic được bổ sung vào hỗn hợp làm dung dịch chứa nước của axit hydrobromic.

Theo một số phương án về quy trình điều chế muối axit hydrobromic, lượng dư của axit hydrobromic được bổ sung vào hỗn hợp này trên cơ sở 1 đương lượng của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit.

Theo một số phương án về quy trình điều chế muối axit hydrobromic, bổ sung khoảng từ 1,1 đến 1,5 đương lượng của axit hydrobromic vào hỗn hợp này trên cơ sở 1 đương lượng của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit.

Theo một số phương án về quy trình điều chế muối axit hydrobromic, quy trình còn bao gồm về cơ bản bước phân tách muối axit hydrobromic của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit.

Theo một số phương án về quy trình điều chế muối axit hydrobromic, muối axit hydrobromic của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit được phân tách dưới dạng tinh thể.

Theo một số phương án về quy trình điều chế muối axit hydrobromic, muối axit hydrobromic của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit được phân tách dưới dạng tinh thể metanol solvat.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất muối axit hydrobromic của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, mà được điều chế theo quy trình được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, muối axit hydrobromic có dạng tinh thể. Theo một số phương án, muối axit hydrobromic có dạng tinh thể được solvat hóa. Theo một số phương án, muối axit hydrobromic có dạng tinh thể metanol solvat.

Theo một số phương án, các dạng tinh thể theo sáng chế về cơ bản được phân tách. “Về cơ bản được phân tách” có nghĩa là dạng tinh thể cụ thể của hợp chất có Công thức A được phân tách ít nhất một phần khỏi các tạp chất. Ví dụ, theo một số phương án dạng tinh thể theo sáng chế chứa ít hơn khoảng 50%, ít hơn khoảng 40%, ít hơn khoảng 30%, ít hơn khoảng 20%, ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng

2,5%, ít hơn khoảng 1%, hoặc ít hơn khoảng 0,5% tạp chất. Các tạp chất thường bao gồm bất kỳ thứ gì mà không phải là dạng tinh thể gần như được phân tách bao gồm, ví dụ, các dạng tinh thể khác và các chất khác.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A về cơ bản không chứa các dạng tinh thể khác. Cụm từ “về cơ bản không chứa các dạng tinh thể khác” có nghĩa là dạng tinh thể cụ thể của hợp chất có Công thức A chứa lớn hơn khoảng 80%, lớn hơn khoảng 90%, lớn hơn khoảng 95%, lớn hơn khoảng 98%, lớn hơn khoảng 99% hoặc lớn hơn khoảng 99,5% theo trọng lượng của dạng tinh thể cụ thể.

Dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A

Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A là Dạng IA. Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A là dạng khan và không được solvat hóa. Việc điều chế hợp chất có Dạng IA của hợp chất có Công thức A được mô tả trong Ví dụ 1. Dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A có thể thường được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 2.

Dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A có thể được xác định bởi các ký hiệu duy nhất liên quan đến, ví dụ, nhiễu xạ bột tia X (XRPD), phân tích nhiệt quét vi sai (DSC), và phân tích nhiệt trọng lượng (TGA). Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 1. Các đỉnh từ mẫu XRPD được liệt kê trong Bảng 1.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ$

$\pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$; và $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; và $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$; và $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; và $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng IA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC bao gồm đỉnh thu nhiệt có cực đại ở khoảng 193°C . Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 2.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IA của hợp chất có Công thức A có vết TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 3.

Dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A

Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A là Dạng IIA. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A có dạng khan và không được solvat hóa. Dạng tinh thể này có thể thường được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 3.

Dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A có thể được nhận biết bằng các ký hiệu duy nhất liên quan đến, ví dụ, nhiễu xạ bột tia X (XRPD), phân tích nhiệt quét vi sai (DSC), và phân tích nhiệt trọng lượng (TGA). Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA

của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 4. Các đỉnh từ mẫu XRPD được liệt kê trong Bảng 2.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $9,1 \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; và $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; và $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; và $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của

hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng IIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC bao gồm đỉnh thu nhiệt có cực đại ở khoảng 180°C . Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 5.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIA của hợp chất có Công thức A có vết TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 6.

Dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A

Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất có Công thức A là Dạng IIIA. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A có dạng khan và không được solvat hóa. Dạng tinh thể này có thể thường được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 4.

Dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A có thể được xác định bởi các ký hiệu duy nhất liên quan đến, ví dụ, nhiễu xạ bột tia X (XRPD), phân tích nhiệt quét vi sai (DSC), và phân tích nhiệt trọng lượng (TGA). Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 7. Các đỉnh từ mẫu XRPD được liệt kê trong Bảng 3.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; và $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A có

mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,8^\circ \pm 0,2^\circ$; và $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; và $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,8^\circ \pm 0,2^\circ$; và $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; và $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng IIIA của hợp chất có Công thức A được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC bao gồm đỉnh thu nhiệt có cực đại ở khoảng 143°C . Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 8.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIIA của hợp chất có Công thức A có vết TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 9.

Muối axit hydrobromic có Công thức A

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối axit hydrobromic của hợp chất có Công thức A. Theo một số phương án, muối axit hydrobromic của hợp chất có Công thức A có hệ số tỷ lệ 1:1 của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit với axit hydrobromic. Dạng muối axit hydrobromic có thể thường được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 11.

Theo một số phương án, muối axit hydrobromic của hợp chất có Công thức A có dạng tinh thể. Theo một số phương án, muối axit hydrobromic của hợp chất có Công thức

A là dạng tinh thể được solvat hóa. Theo một số phương án, muối axit hydrobromic của hợp chất có Công thức A là dạng tinh thể metanol solvat.

Các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức B

Hợp chất có Công thức B có thể được phân tách ở nhiều dạng tinh thể, bao gồm, ví dụ, các dạng tinh thể mà có dạng khan và/hoặc không được solvat hóa. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức B có dạng khan. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức B không được solvat hóa. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức B có dạng khan và không được solvat hóa. “Khan” có nghĩa là dạng tinh thể của hợp chất có Công thức B về cơ bản không chứa nước liên kết trong cấu trúc mạng tinh thể, *tức là*, hợp chất không tạo thành hydrat kết tinh.

Theo một số phương án, các dạng tinh thể được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế, ví dụ, bằng quy trình bao gồm bước hòa tan 8-amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-methyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamid trong dung môi để tạo thành hỗn hợp và làm kết tinh hợp chất này từ hỗn hợp.

Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến khoảng 90°C. Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng.

Theo một số phương án, dung môi này bao gồm isopropyl axetat. Theo một số phương án, dung môi này còn chứa heptan.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng tinh thể của hợp chất 8-amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-methyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamid, mà được điều chế theo quy trình được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dạng tinh thể này có Dạng IB như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dạng tinh thể này có Dạng IIB như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, các dạng tinh thể theo sáng chế về cơ bản được phân tách. “Về cơ bản được phân tách” có nghĩa là dạng tinh thể cụ thể của hợp chất có Công thức B được phân tách ít nhất một phần khỏi các tạp chất. Ví dụ, theo một số phương án dạng tinh thể theo sáng chế chứa ít hơn khoảng 50%, ít hơn khoảng 40%, ít hơn khoảng 30%, ít hơn khoảng 20%, ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng

2,5%, ít hơn khoảng 1%, hoặc ít hơn khoảng 0,5% tạp chất. Các tạp chất thường bao gồm chất bất kỳ mà không phải dạng tinh thể gần như được phân tách bao gồm, ví dụ, các dạng tinh thể khác và các chất khác.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất có Công thức B về cơ bản không chứa các dạng tinh thể khác. Cụm từ “về cơ bản không chứa các dạng tinh thể khác” có nghĩa là dạng tinh thể cụ thể của hợp chất có Công thức B chứa lớn hơn khoảng 80%, lớn hơn khoảng 90%, lớn hơn khoảng 95%, lớn hơn khoảng 98%, lớn hơn khoảng 99% hoặc lớn hơn khoảng 99,5% theo trọng lượng của dạng tinh thể cụ thể.

Dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B

Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất có Công thức B có Dạng IB. Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có dạng khan và không được solvat hóa. Việc điều chế hợp chất có Công thức B được mô tả trong Các ví dụ 5 và 6. Dạng tinh thể IB có thể thường được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 7.

Dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có thể được xác định bởi các ký hiệu duy nhất liên quan đến, ví dụ, Nhiễu xạ bột tia X (XRPD) và phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 10. Các đỉnh từ mẫu XRPD được liệt kê trong Bảng 4.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; và $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; và $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và $27,1^\circ$.

$\pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; và $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; và $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và $27,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; và $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$; và $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng IB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC bao gồm đỉnh thu nhiệt có cực đại ở nhiệt độ khoảng 174°C . Theo một số phương án, dạng tinh thể IB của hợp chất có Công thức B có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 11.

Dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B

Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất có Công thức B là Dạng IIB. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B có dạng khan và không được solvat hóa. Dạng tinh thể này có thể thường được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 8.

Dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B có thể được xác định bởi các ký hiệu duy nhất liên quan đến, ví dụ, Nhiễu xạ bột tia X (XRPD) và phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 12. Các đỉnh từ mẫu XRPD được liệt kê trong Bảng 5.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $4,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; và $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; và $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; và $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng IIB của hợp chất có Công thức B được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC bao gồm đỉnh thu nhiệt có cực đại ở nhiệt độ khoảng 165°C . Theo một số phương án, dạng tinh thể IIB của hợp chất có Công thức B có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 13.

Các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức C

Hợp chất có Công thức C có thể được phân tách ở nhiều dạng tinh thể, bao gồm, ví dụ, các dạng tinh thể mà có dạng khan và/hoặc không được solvat hóa. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức C có dạng khan. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức C không được solvat hóa. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức C có dạng khan và không được solvat hóa. “Khan” có nghĩa là dạng tinh thể của hợp chất có Công thức C về cơ bản không chứa nước liên kết trong cấu trúc mạng tinh thể, *tức là*, hợp chất không tạo thành hydrat kết tinh.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng tinh thể của hợp chất 8-amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-(methyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit. Theo một số phương án, quy trình này bao gồm bước hòa tan 8-amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-(methyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit trong dung môi để tạo thành hỗn hợp và làm kết tinh hợp chất này từ hỗn hợp.

Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C. Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng.

Theo một số phương án, dung môi này bao gồm isopropyl axetat. Theo một số phương án, dung môi này còn chứa heptan.

Sáng chế còn đề xuất dạng tinh thể của hợp chất 8-amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-(methyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, mà được điều chế theo quy trình được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dạng tinh thể là Dạng IC như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, các dạng tinh thể theo sáng chế về cơ bản được phân tách. “Về cơ bản được phân tách” có nghĩa là dạng tinh thể cụ thể của hợp chất có Công thức C được phân tách ít nhất một phần khỏi các tạp chất. Ví dụ, theo một số phương án dạng tinh thể theo sáng chế chứa ít hơn khoảng 50%, ít hơn khoảng 40%, ít hơn khoảng 30%, ít hơn khoảng 20%, ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 2,5%, ít hơn khoảng 1%, hoặc ít hơn khoảng 0,5% tạp chất. Các tạp chất thường bao gồm

chất bất kỳ mà không phải dạng tinh thể gần như được phân tách bao gồm, ví dụ, các dạng tinh thể khác và các chất khác.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất có Công thức C về cơ bản không chứa các dạng tinh thể khác. Cụm từ “về cơ bản không chứa các dạng tinh thể khác” có nghĩa là dạng tinh thể cụ thể của hợp chất có Công thức C chứa lớn hơn khoảng 80%, lớn hơn khoảng 90%, lớn hơn khoảng 95%, lớn hơn khoảng 98%, lớn hơn khoảng 99% hoặc lớn hơn khoảng 99,5% theo trọng lượng của dạng tinh thể cụ thể.

Dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C

Theo một số phương án, dạng tinh thể của hợp chất có Công thức C là dạng tinh thể IC. Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C có dạng khan và không được solvat hóa. Việc điều chế hợp chất có Công thức C của hợp chất có Công thức C được mô tả trong Ví dụ 9. Dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C có thể thường được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 10.

Dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C có thể được xác định bởi các ký hiệu duy nhất liên quan đến, ví dụ, nhiễu xạ bột tia X (XRPD) và phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 14. Các đỉnh từ mẫu XRPD được liệt kê trong Bảng 6.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C được đặc trưng bởi mẫu XRPD bao gồm đỉnh, tính theo 2θ , ở $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$; và $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $22,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C có mẫu XRPD bao gồm 2 hoặc nhiều hơn, 3 hoặc nhiều hơn, hoặc 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng IC của hợp chất có Công thức C được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC bao gồm đỉnh thu nhiệt có cực đại ở nhiệt độ khoảng 179°C . Theo một số phương án, dạng tinh thể IC của hợp chất có Công thức C có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 15.

Phương pháp sử dụng

Các hợp chất (ví dụ, các muối và các dạng tinh thể) theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoạt tính của PI3K γ kinaza. Theo đó, các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong các phương pháp ức chế PI3K γ kinaza bằng cách tiếp xúc với kinaza. Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp ức chế hoạt tính của PI3K γ ở cá thể/bệnh nhân cần ức chế bằng cách dùng lượng hữu hiệu của muối hoặc dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, việc điều biến là ức chế. Theo một số phương án, tiếp xúc trong *in vivo*. Theo một số phương án, tiếp xúc *ex vivo*. Có lợi là, các dạng tinh thể như được mô tả trong bản mô tả này chứng minh hiệu quả và độ an toàn tốt và các hồ sơ độc tính tốt hơn trong các nghiên cứu trên động vật.

Theo một số phương án, PI3K γ bao gồm đột biến. Đột biến có thể là sự thay thế một axit amin bằng cái khác, hoặc xóa một hoặc nhiều axit amin. Theo các phương án này, đột biến này có thể có ở miền kinaza của PI3K γ .

Theo một số phương án, muối hoặc dạng tinh thể này còn ức chế PI3K δ .

Các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được chọn lọc. Bằng cách “chọn lọc” có nghĩa là muối hoặc dạng tinh thể này gắn vào hoặc ức chế PI3K γ với ái lực hoặc hiệu lực lớn hơn, lần lượt, so với ít nhất một kinaza khác. Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo bản mô tả này là các chất ức chế chọn lọc PI3K γ hơn PI3K δ , PI3K α , và PI3K β . Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo bản mô tả này là các chất ức chế chọn lọc PI3K γ hơn PI3K α và PI3K β . Theo một số phương án, độ chọn lọc có thể là ít nhất gấp khoảng 2 lần, 3 lần, 5 lần, 10 lần, hoặc 20 lần so với PI3K δ như được đo bằng các xét nghiệm được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, độ chọn lọc có thể được thử nghiệm ở nồng độ 2 μ M ATP của mỗi enzym. Theo một số phương án, độ chọn lọc của các muối và các dạng tinh thể theo bản mô tả này có thể được xác định bằng các xét nghiệm tế bào liên quan đến hoạt tính PI3K kinaza cụ thể.

Khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến kinaza PI3K γ ở cá thể (ví dụ, người bệnh) bằng cách dùng cho cá thể cần điều trị như vậy lượng hoặc liều hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều muối hoặc các dạng tinh thể theo sáng chế hoặc được phẩm của chúng. Bệnh hoặc rối loạn liên quan đến PI3K γ có thể bao gồm bất kỳ bệnh, rối loạn hoặc tình trạng nào mà liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến biểu hiện hoặc hoạt tính của PI3K γ , bao gồm biểu hiện quá mức và/hoặc các mức hoạt động bất thường.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh hoặc rối loạn tự miễn dịch, ung thư, bệnh tim mạch, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ), khối u ác tính, ung thư tuyến tụy, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư gan, ung thư sắc tố, ung thư nội mạc tử cung, ung thư bàng quang, ung thư da, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư dạ dày, hoặc ung thư mô liên kết. Theo một số phương án, ung thư mô liên kết là khối u Askin, ung thư mô liên kết dạng chùm, sacôm sụn, ung thư mô liên kết Ewing, u nội mô mạch máu ác tính, u bao sợi thần kinh ác tính, sacôm xương, sacôm phần mềm phế nang, sacôm mạch máu, bướu diệp thể, ung thư biểu mô tế bào da, u xơ, u tế bào tròn nhỏ tạo mô sợi dính, sacôm biểu mô, sacôm sụn ngoài xương, sacôm xương ngoài xương, sacôm xơ, u mô đệm đường tiêu hóa (GIST- gastrointestinal stromal tumor), u tế bào quanh mao mạch, sacôm mạch, sacôm Kaposi, sacôm cơ trơn, sacôm mỡ, sacôm bạch huyết, sacôm lymphô, u vỏ bao thần kinh ngoại biên ác tính

(MPNST- malignant peripheral nerve sheath tumor), sacôm sợi thần kinh, sacôm cơ vân, sacôm hoạt dịch, hoặc sacôm đa dạng không biệt hóa.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là u trung biểu mô hoặc ung thư biểu mô tuyến. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là u trung biểu mô. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là ung thư biểu mô tuyến.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là bạch cầu cấp tính dòng tủy (ví dụ, bạch cầu đơn nhân cấp tính), u lympho tế bào nhỏ, bạch cầu lympho mãn tính (CLL- chronic lymphocytic leukemia), bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML- chronic myelogenous leukemia), đa u tủy xương, bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL- T-cell acute lymphoblastic leukemia), u lympho tế bào T ở da, bạch cầu dòng tế bào lympho hạt lớn, u tế bào t (ngoại biên) trưởng thành (PTCL- mature (peripheral) t-cell neoplasm), u lympho tế bào lớn thoái biến (ALCL- anaplastic large cell lymphoma), hoặc u lympho nguyên bào lympho. Theo một số phương án, u tế bào t (ngoại biên) trưởng thành (PTCL) là bạch cầu dòng tế bào tiền lympho tế bào T, bạch cầu dòng tế bào lympho dạng hạt tế bào T, bạch cầu tế bào NK tiến triển nhanh, hội chứng u sỏi dạng nấm/Sezary, u lympho tế bào lớn thoái biến (tế bào T), u lympho tế bào T loại ở ruột, u lympho/bạch cầu tế bào T ở người lớn, hoặc u lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch máu. Theo một số phương án, u lympho tế bào lớn thoái biến (ALCL) là ALCL toàn thân hoặc ALCL nguyên phát ở da.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là u lympho Burkitt, bạch cầu nguyên bào cấp tính, bạch cầu dòng tủy mãn tính, u lympho không Hodgkin, u lympho Hodgkin, bạch cầu tế bào lông, u lympho tế bào vỏ, u lympho dòng lympho bào nhỏ, u lympho thể nang, khô da sắc tố, u quá sản sừng, u lympho tương bào lympho, u lympho vùng rìa ngoài hạch, Macroglobulin huyết Waldenstrom, bạch cầu dòng tế bào tiền lympho, bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, xơ hóa tủy xương, u lympho mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc (MALT- mucosa-associated lymphatic tissue), u lympho tế bào B lớn trung thất (tuyến ức), u hạt dạng lympho, u lympho vùng rìa lách, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho tế bào lớn B trong mạch, bạch cầu tương bào, u tương bào ngoài tủy, u tủy tiềm tàng (u tủy không triệu chứng), gamma đơn dòng chưa xác định triệu chứng (MGUS- monoclonal gammopathy of undetermined significance), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

MDSC (myeloid-derived suppressor cells-các tế bào ức chế xuất phát từ dạng tủy) là nhóm tế bào miễn dịch dị thể từ dòng tủy (họ tế bào mà có nguồn gốc từ các tế bào gốc tủy xương). Các MDSC mở rộng mạnh mẽ ở các tình trạng bệnh lý như nhiễm trùng mãn tính và ung thư, là kết quả của sự thay đổi hệ tạo máu. Các MDSC được phân biệt với các loại tế bào tủy khác trong đó chúng có các hoạt tính ức chế miễn dịch mạnh hơn là các đặc tính kích thích miễn dịch. Tương tự như các tế bào dạng tủy khác, các MDSC tương tác với các loại tế bào miễn dịch khác bao gồm các tế bào T, các tế bào tua, các đại thực bào và các tế bào tiêu diệt tự nhiên để điều chỉnh các chức năng của chúng. Theo một số phương án, các hợp chất, v.v.... được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng theo các phương pháp liên quan đến mô ung thư (ví dụ, các khối u) với sự xâm nhập cao của các MDSC, bao gồm các khối u rắn có mức cơ bản cao của xâm nhập đại thực bào và/hoặc MDSC.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là u lympho Burkitt, bạch cầu nguyên tủy bào cấp tính, bạch cầu dòng tủy mãn tính, u lympho không Hodgkin, u lympho Hodgkin, bạch cầu tế bào lông, u lympho tế bào vỏ, u lympho dòng lympho bào nhỏ, u lympho thể nang, u lympho tương bào lympho, u lympho vùng rìa ngoài hạch, Macroglobulin huyết Waldenstrom, bạch cầu dòng tế bào tiền lympho, bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, xơ hóa tủy xương, u lympho mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc (MALT), u lympho tế bào B lớn trung thất (tuyến ức), u hạt dạng lympho, u lympho vùng rìa lách, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho tế bào lớn B trong mạch, bạch cầu tương bào, u tương bào ngoài tủy, u tủy tiềm tàng (u tủy không triệu chứng), gamma đơn dòng chưa xác định triệu chứng (MGUS), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

Theo một số phương án, u lympho không Hodgkin (NHL) là NHL tái phát, NHL kháng trị, NHL nang tái hồi, NHL tiến triển chậm (iNHL- indolent NHL), hoặc NHL tiến triển nhanh (aNHL-aggressive NHL).

Theo một số phương án, u lympho tế bào B lớn lan tỏa là u lympho tế bào B lớn lan tỏa dạng tế bào B hoạt hóa (ABC-activated B-cell like), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa dạng tế bào B tâm mầm (GCB-germinal center B).

Theo một số phương án, u lympho Burkitt là u lympho Burkitt lan rộng, u lympho Burkitt lẻ tẻ, hoặc u lympho giống Burkitt.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh suyễn, dị ứng (ví dụ, viêm mũi dị ứng), viêm tụy, bệnh vẩy

nén, sốc phản vệ, viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm ruột (ví dụ, bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), chứng huyết khối, viêm màng não, viêm não, bệnh vồng mạc đại tháo đường, phì đại lạnh tính tiền liệt tuyến, chứng nhược cơ năng, hội chứng Sjögren, thoái hóa khớp, chứng tái phát hẹp, hoặc xơ vữa động mạch.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là phì đại tim, rối loạn chức năng tế bào cơ tim, hội chứng mạch vành cấp tính, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD- chronic obstructive pulmonary disease), viêm phế quản mạn tính, tăng huyết áp, chứng thiếu máu cục bộ, tái đầy máu do thiếu máu cục bộ, chứng co mạch, chứng thiếu máu (ví dụ, chứng thiếu máu tan huyết, chứng thiếu máu không tái tạo, hoặc chứng thiếu máu hồng cầu đơn thuần), sự nhiễm vi khuẩn, nhiễm vi rút, thải ghép, bệnh thận, chứng xơ hóa do sốc phản vệ, teo cơ xương, phì đại cơ xương, chứng tạo mạch, nhiễm khuẩn huyết, bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ, ghép dị sinh hoặc dị phát sinh, chứng xơ cứng tiểu cầu thận, chứng xơ hóa thận tiến triển nhanh, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP- idiopathic thrombocytopenic purpura), xơ hóa phổi tự phát, chứng thiếu máu tan huyết tự miễn dịch, viêm mạch, viêm thận lupus, bệnh pem phi gút, hoặc bệnh thận màng.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là phì đại tim, rối loạn chức năng tế bào cơ tim, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), tăng huyết áp, chứng thiếu máu cục bộ, tái đầy máu do thiếu máu cục bộ, chứng co mạch, chứng thiếu máu (ví dụ, chứng thiếu máu tan huyết, chứng thiếu máu không tái tạo, hoặc chứng thiếu máu hồng cầu đơn thuần), sự nhiễm vi khuẩn, nhiễm vi rút, thải ghép, bệnh thận, chứng xơ hóa do sốc phản vệ, teo cơ xương, phì đại cơ xương, chứng tạo mạch, nhiễm khuẩn huyết, thải ghép, chứng xơ cứng tiểu cầu thận, chứng xơ hóa thận tiến triển nhanh, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), chứng thiếu máu tan huyết tự miễn dịch, viêm mạch, lupus ban đỏ hệ thống, viêm thận lupus, bệnh pem phi gút, hoặc bệnh thận màng.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn này là bệnh Alzheimer, chấn thương hệ thần kinh trung ương, hoặc đột quỵ.

Theo một số phương án, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP) là ITP tái phát hoặc ITP kháng trị.

Theo một số phương án, viêm mạch là bệnh Behçet, hội chứng Cogan, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm đa cơ do thấp khớp (PMR- polymyalgia rheumatica), viêm động mạch Takayasu, bệnh Buerger (viêm thuyên tắc mạch máu), viêm mạch hệ thần kinh trung ương, bệnh Kawasaki, viêm đa động mạch nút, hội chứng Churg-Strauss, viêm mạch

do crioglobulin huyết hỗn hợp (bản chất hoặc do vi rút viêm gan C (HCV) gây ra), ban xuất huyết Henoch-Schönlein (HSP- Henoch-Schönlein purpura), viêm mạch quá mẫn, viêm đa vi mạch, bệnh u hạt Wegener, hoặc viêm mạch hệ thống (AASV- hệ thống viêm mạch) liên quan đến kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính (ANCA- anti-neutrophil cytoplasm antibody).

Sáng chế còn đề xuất muối hoặc dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất cách sử dụng dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, để điều chế được phẩm sử dụng theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tiếp xúc” để chỉ việc gắn kết các gốc chỉ định trong hệ thống *in vitro* hoặc hệ thống *in vivo*. Ví dụ, cho PI3K “tiếp xúc” với muối hoặc dạng tinh thể theo bản mô tả này bao gồm việc dùng dạng tinh thể theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như con người, có PI3K, cũng như, ví dụ, đưa muối hoặc dạng tinh thể theo bản mô tả này vào mẫu chứa tế bào hoặc chế phẩm làm sạch chứa PI3K.

Được cho rằng các muối và các dạng tinh thể được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc bất kỳ phương án nào trong số các phương án của chúng, có thể có hồ sơ dược lý thỏa mãn và các tính chất sinh dược hứa hẹn, như hồ sơ độc tính, sự chuyển hóa và các tính chất dược động học, độ hòa tan, và tính thấm được. Cần phải hiểu rằng việc xác định các đặc tính sinh dược thích hợp nằm trong tầm hiểu biết của chuyên gia trong lĩnh vực này, ví dụ, xác định độc tính tế bào trong các tế bào hoặc ức chế các đích hoặc các kênh nhất định để xác định độc tính tiềm tàng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “cá thể” hoặc “người bệnh”, được sử dụng có thể thay thế cho nhau, để chỉ bất kỳ động vật nào, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột, chuột cống, các loài gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng, và tốt nhất là con người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ “lượng hữu hiệu điều trị” dùng để chỉ lượng muối hoạt tính, dạng tinh thể, hoặc tác nhân được phẩm mà tạo ra phản ứng sinh học hoặc thuốc mà đang được tìm kiếm trong mô, hệ thống, động vật, cá thể hoặc con người bởi các nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y tế hoặc các nhà lâm sàng khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “quá trình điều trị” hoặc “sự điều trị” có thể dùng để chỉ một hoặc nhiều trong số (1) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế một bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà đang gặp hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, làm ngừng lại sự phát triển thêm của bệnh lý và/hoặc triệu chứng); và (2) cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà đang gặp hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, đảo ngược bệnh lý và/hoặc triệu chứng) như làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này; ví dụ, phòng ngừa hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà có thể dễ bị mắc bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng chưa trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh.

Các liệu pháp kết hợp

I. Liệu pháp điểm kiểm soát miễn dịch

Theo một số phương án, các chất ức chế PI3Kγ được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch để điều trị ung thư như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, việc kết hợp một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị khối u ác tính. Các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch làm ví dụ bao gồm các chất ức chế kháng các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginaza, HPK1, CD137 (cũng được biết đến là 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát kích thích được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR và CD137. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT, và VISTA. Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo bản mô tả này được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một

hoặc nhiều tác nhân được chọn từ các chất ức chế KIR, các chất ức chế TIGIT, các chất ức chế LAIR1, các chất ức chế CD160, các chất ức chế 2B4 và các chất ức chế TGFR beta.

Theo một số phương án, các chất ức chế PI3K γ được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều cơ chủ vận của các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch, ví dụ, OX40, CD27, OX40, GITR, và CD137 (cũng được biết đến là 4-1BB).

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là kháng thể kháng PD1, kháng thể kháng PD-L1, hoặc kháng thể kháng CTLA-4.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab, pembrolizumab (cũng được biết đến là MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là MGA012. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là SHR-1210. (Các) tác nhân kháng ung thư khác bao gồm các phương pháp trị liệu bằng kháng thể như 4-1BB (ví dụ urelumab, utomilumab).

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-L1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 là BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (cũng được biết đến là RG7446), hoặc MSB0010718C. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 là MPDL3280A hoặc MEDI4736.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1 và PD-L1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1/PD-L1. Theo một số phương án, kháng PD-1/PD-L1 là MCLA-136.

Theo một số phương án, chất ức chế này là MCLA-145.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CTLA-4, ví dụ, kháng thể kháng CTLA-4. Theo một số phương án, kháng thể kháng CTLA-4 là ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884, hoặc CP-675,206.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế LAG3, ví dụ, kháng thể kháng LAG3. Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG3 là BMS-986016, LAG525, hoặc INCAGN2385.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế TIM3, ví dụ, kháng thể kháng TIM3. Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM3 là INCAGN2390, MBG453, hoặc TSR-022.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế GITR, ví dụ, kháng thể kháng GITR. Theo một số phương án, kháng thể kháng GITR là TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, hoặc MEDI1873.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là cơ chủ vận của OX40, ví dụ, kháng thể cơ chủ vận OX40 hoặc protein dung hợp OX40L. Theo một số phương án, kháng thể kháng OX40 là MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, hoặc BMS-986178. Theo một số phương án, protein dung hợp OX40L là MEDI6383.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CD20, ví dụ, kháng thể kháng CD20. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD20 là obinutuzumab hoặc rituximab.

Các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể đặc hiệu kép. Theo một số phương án, một trong các miền của kháng thể đặc hiệu kép nhắm vào thụ thể PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 hoặc TGF β .

Theo một số phương án, các chất ức chế PI3K γ được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế enzym chuyển hóa. Theo một số phương án, chất ức chế enzym chuyển hóa là chất ức chế IDO1, TDO, hoặc arginaza. Các ví dụ về các chất ức chế IDO1 bao gồm epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 và LY338196.

Như được đề cập trong toàn bộ, các hợp chất bổ sung, các chất ức chế, các tác nhân, v.v.... có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế ở dạng liều đơn hoặc liều liên tục, hoặc chúng có thể được dùng đồng thời hoặc tuần tự dưới dạng các liều dùng riêng biệt.

II. Các liệu pháp ung thư

Sự phát triển và tồn tại tế bào ung thư có thể chịu tác động bởi nhiều con đường truyền tín hiệu. Do đó, việc kết hợp các chất ức chế enzym/protein/thụ thể khác nhau là hữu ích, biểu hiện các ưu tiên khác nhau ở các đích mà chúng điều biến các hoạt tính, để

điều trị các tình trạng đó. Nhắm đích vào nhiều hơn một con đường truyền tín hiệu (hoặc nhiều hơn một phân tử sinh học liên quan đến con đường truyền tín hiệu nhất định) có thể làm giảm khả năng kháng được chất phát sinh trong quần thể tế bào, và/hoặc làm giảm độc tính của việc điều trị.

Các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế enzym/protein/thụ thể khác hoặc một hoặc nhiều liệu pháp để điều trị nhiều bệnh, như ung thư. Các ví dụ về các bệnh và các chỉ định có thể điều trị bằng các liệu pháp kết hợp bao gồm các liệu pháp như được mô tả trong bản mô tả này. Các ví dụ về các bệnh ung thư bao gồm các khối u rắn và các khối u lỏng, như ung thư máu.

Một hoặc nhiều tác nhân được phẩm bổ sung như, ví dụ, các tác nhân hóa trị liệu, các tác nhân chống viêm, xteoit, các chất ức chế miễn dịch, các tác nhân miễn dịch u bướu, các chất ức chế enzym chuyển hóa, các chất ức chế thụ thể chemokin, và các chất ức chế phosphatase, cũng như liệu pháp nhắm đích các chất ức chế kinaza như Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF và FAK như, ví dụ, các chất được mô tả trong WO 2006/056399. Các tác nhân khác như các kháng thể trị liệu có thể được sử dụng kết hợp với các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế để điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến PI3K. Một hoặc nhiều tác nhân được phẩm bổ sung có thể được dùng cho người bệnh đồng thời hoặc tuần tự.

Ví dụ, các muối và các dạng tinh thể như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế của các kinaza sau đây để điều trị ung thư và các bệnh hoặc các rối loạn khác được mô tả trong bản mô tả này: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- α R, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylase kinaza, 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 và B-Raf. Các ví dụ không giới hạn về các chất ức chế mà có thể được kết hợp với các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế để điều trị ung thư và các bệnh và các rối loạn khác được mô tả trong bản mô tả này bao gồm chất ức chế FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 hoặc FGFR4, ví dụ, INCB54828, INCB62079 và INCB63904), chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib, baricitinib hoặc INCB39110), chất ức chế IDO (ví dụ, epacadostat, NLG919, hoặc BMS-986205), chất ức chế LSD1 (ví dụ, INCB59872 và INCB60003), chất ức chế TDO, chất

ức chế PI3K-delta (ví dụ, INCB50797 và INCB50465), chất ức chế Pim, chất ức chế CSF1R, kinaza tyroxin thụ thể TAM (Tyro-3, Axl, và Mer), chất ức chế histon deacetylaza (HDAC- histone deacetylase) như chất ức chế HDAC8, chất ức chế chứng tạo mạch, chất ức chế thụ thể interleukin, các chất ức chế thành viên họ đầu cuối bromo và bổ sung (ví dụ, các chất ức chế miền bromo hoặc các chất ức chế BET như INCB54329 và INCB57643) và chất đối kháng thụ thể adenoxin hoặc các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này được dùng với chất ức chế PI3Kδ. Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này được dùng với chất ức chế JAK. Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này được dùng với chất ức chế JAK1 hoặc JAK2 (ví dụ, barixitinib hoặc ruxolitinib). Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này được dùng với chất ức chế JAK1. Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này được dùng với chất ức chế JAK1, mà được chọn lọc hơn JAK2.

Các kháng thể ví dụ để sử dụng trong liệu pháp kết hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở Trastuzumab (ví dụ, kháng HER2), Ranibizumab (ví dụ, kháng VEGF-A), Bevacizumab (tên thương mại là Avastin, ví dụ kháng VEGF, Panitumumab (ví dụ kháng EGFR), Xetuximab (ví dụ kháng EGFR), Rituxan (kháng CD20) và các kháng thể hướng đến c-MET.

Một hoặc nhiều trong số các tác nhân sau đây có thể được sử dụng kết hợp với các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế và được trình bày dưới dạng danh sách không giới hạn: tác nhân kìm tế bào, cisplatin, doxorubixin, taxotex, taxol, etoposide, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, doxetaxel, epotilon, tamoxifen, 5-fluorouracil, metotrexat, temozolomit, cyclophosphamid, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), các kháng thể với EGFR, intron, ara-C, adriamycin, cytarabine, gemcitabine, methyl uracil, clometin, ifosfamid, melphalan, chlorambucil, pipobroman, trietylenmelamin, triethylthiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozoxin, dacarbazine, floxuridin, cytarabine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, fludarabine phosphate, oxaliplatin, leucovorin, ELOXATIN™ (oxaliplatin), pentostatin, vinblastin, vincristin, vindesine, bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mitomycin, deoxycoformycin, mitomycin-C, L-asparaginase, teniposide, 17.alpha.-ethinylestradiol, diethylstilbestrol, testosterone, Prednisone,

Fluoxymesteron, Dromostanolon propionat, testolacton, megestrolaxetat, methylprednisolon, methyltestosteron, prednisolon, triamxinolon, clorotrianisen, hydroxyprogesteron, aminoglutetimit, estramustin, medroxyprogesteroneaxetat, leuprolit, flutamit, toremifen, goserelin, carboplatin, hydroxyurea, amsacrin, procarbazin, mitotan, mitoxantron, levamisol, navelben, anastrozol, letrazol, capexitabin, reloxafin, droloxafin, hexametylmelamin, avastin, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan), TRISENOX™ (arsenic trioxit), XELODA™ (capexitabin), vinorelbin, porfimer, ERBITUX™ (cetuximab), thiotepa, altretamin, melphalan, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestan, ifosfomit, rituximab, C225 (cetuximab), Campath, (alemtuzumab), clofarabin, cladribin, aphidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezaxitabin, Sml1, fludarabin, pentostatin, triapin, didox, trimidox, amidox, 3-AP, và MDL-101,731.

Các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế có thể còn được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị ung thư khác, ví dụ bằng phương pháp hóa học trị liệu, xạ trị, liệu pháp nhắm đích khối u, liệu pháp bổ trợ, liệu pháp miễn dịch hoặc phẫu thuật. Các ví dụ về liệu pháp miễn dịch bao gồm điều trị bằng xytokin (ví dụ, interferon, GM-CSF, G-CSF, IL-2), liệu pháp miễn dịch CRS-207, vắc xin ung thư, kháng thể đơn dòng, chuyển tế bào T nuôi, cơ chủ vận thụ thể Toll, cơ chủ vận STING, liệu pháp vi rút hủy u và các phân tử nhỏ điều biến miễn dịch, bao gồm talidomit hoặc chất ức chế JAK1/2 và các loại tương tự. Các muối và các dạng tinh thể có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất kháng ung thư, như các tác nhân hóa trị liệu. Ví dụ các tác nhân hóa trị liệu bao gồm tác nhân bất kỳ trong số: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsenic trioxit, asparaginaza, azaxitidin, bevaxizumab, bexaroten, barixitinib, bleomycin, bortezomib, bortezomib, busulfan tiêm tĩnh mạch, busulfan dùng qua đường miệng, calusteron, capexitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, clorambuxin, cisplatin, cladribin, clofarabin, cyclophosphamid, cytarabin, dacarbazin, dactinomycin, natri dalteparin, daunorubicin, dexetabin, denileukin, denileukin diftitox, dexrazoxan, doxorubicin, doxorubicin, Dromostanolon propionat, ecilizumab, epirubicin, erlotinib, estramustin, etoposid phosphat, etoposid, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, flurouraxin, fulvestrant, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab, ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomit, letrozol,

leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, mecloretamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, metoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, olapariboxaliplatin, paxlitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed dinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazin, quinacrin, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, streptozoxin, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, talidomit, tioguanin, tiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, mù tạt uraxin, valrubixin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib và zoledronat.

Các ví dụ bổ sung về các tác nhân hóa trị liệu bao gồm các chất ức chế proteosom (ví dụ, bortezomib), talidomit, revlimid, và các tác nhân hủy ADN như melphalan, doxorubixin, xyclophosphamit, vincristin, etoposit, carmustin, và các loại tương tự.

Ví dụ xteoit bao gồm corticosteoit như dexametason hoặc prednison.

Ví dụ các chất ức chế Bcr-Abl bao gồm imatinib mesylat (GLEEVACTM), nilotinib, dasatinib, bosutinib, và ponatinib, và các muối được dụng. Ví dụ khác về các chất ức chế Bcr-Abl thích hợp bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, của các chi và loài được bộc lộ trong Bằng sáng chế Mỹ số 5,521,184, WO 04/005281, và Đơn sáng chế Mỹ số 60/578,491.

Ví dụ các chất ức chế Flt-3 thích hợp bao gồm midostaurin, lestaurtinib, linifanib, sunitinib, sunitinib, maleat, sorafenib, quizartinib, crenolanib, pacritinib, tandutinib, PLX3397 và ASP2215, và các muối được dụng của chúng. Ví dụ khác về các chất ức chế Flt-3 thích hợp bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như được bộc lộ trong WO 03/037347, WO 03/099771, và WO 04/046120.

Ví dụ về các chất ức chế RAF thích hợp bao gồm dabrafenib, sorafenib, và vemurafenib, và các muối được dụng của chúng. Ví dụ khác về các chất ức chế RAF thích hợp bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như được bộc lộ trong WO 00/09495 và WO 05/028444.

Ví dụ về các chất ức chế FAK thích hợp bao gồm VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520, và GSK2256098, và các muối được dụng của chúng. Ví dụ khác về các chất ức chế FAK thích hợp bao gồm các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, như được bộc lộ trong WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, và WO 01/014402.

Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kinaza khác bao gồm imatinib, cụ thể để điều trị các bệnh nhân kháng imatinib hoặc các chất ức chế kinaza khác.

Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với hóa học trị liệu trong điều trị ung thư, và có thể cải thiện đáp ứng điều trị so với đáp ứng đối với tác nhân hóa học trị liệu đơn thuần, mà không làm trầm trọng thêm tác dụng độc hại của nó. Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với hóa học trị liệu được đề xuất trong bản mô tả này. Ví dụ, các tác nhân được phẩm bổ sung được sử dụng trong việc điều trị đa u tủy xương, có thể bao gồm, mà không giới hạn, melphalan, melphalan cộng với Prednison [MP], doxorubixin, dexametason, và Velcade (bortezomib). Các tác nhân bổ sung khác được sử dụng trong việc điều trị đa u tủy xương bao gồm chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK. Theo một số phương án, tác nhân này là tác nhân alkyl hóa, chất ức chế proteasom, corticosteroid, hoặc tác nhân điều biến miễn dịch. Các ví dụ về tác nhân alkyl hóa bao gồm xyclophosphamit (CY-cyclophosphamide), melphalan (MEL-melphalan), và bendamustin. Theo một số phương án, chất ức chế proteasom là carfilzomib. Theo một số phương án, corticosteroid là dexametason (DEX-dexametason). Theo một số phương án, tác nhân điều biến miễn dịch là lenalidomit (LEN-lenalidomide) hoặc pomalidomit (POM-pomalidomide). Các tác dụng cộng hưởng hoặc hiệp đồng là các kết quả mong muốn của việc kết hợp chất ức chế PI3K theo sáng chế với tác nhân bổ sung.

Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế JAK hoặc PI3Kδ.

Các tác nhân có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế ở dạng liều đơn hoặc liều liên tục, hoặc các tác nhân có thể được dùng đồng thời hoặc tuần tự ở các dạng liều riêng biệt.

Các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế khác hoặc một hoặc nhiều liệu pháp để điều trị các bệnh lây nhiễm. Các ví dụ về các bệnh lây nhiễm bao gồm nhiễm vi rút, nhiễm vi khuẩn, nhiễm nấm hoặc các bệnh lây nhiễm ký sinh trùng.

Theo một số phương án, corticosteroid như dexametason được dùng cho người bệnh kết hợp với các hợp chất theo bản mô tả này mà dexametason được dùng gián đoạn chứ không phải liên tục.

Các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế như được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với tác nhân gây miễn dịch khác, như các tế bào ung thư, các kháng nguyên khối u tinh khiết (bao gồm các protein tái tổ hợp, các peptit, và các phân tử carbohydrat), các tế bào, và các tế bào được chuyển nhiễm bằng các xytokin kích thích miễn dịch mã hóa gen. Các ví dụ không giới hạn về các vắc xin khối u mà có thể được sử dụng bao gồm các peptit của các kháng nguyên khối u ác tính, như các peptit của gp100, các kháng nguyên MAGE, Trp-2, MARTI và/hoặc tyrosinaza, hoặc các tế bào khối u đã chuyển nhiễm để biểu hiện xytokin GM-CSF.

Các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với nguyên mẫu tiêm vắc xin để điều trị ung thư. Theo một số phương án, các tế bào ung thư được tải nạp để biểu hiện GM-CSF. Theo một số phương án, các vắc xin khối u bao gồm các protein từ các vi rút liên quan đến các bệnh ung thư ở người như vi rút papilloma ở người (HPV- Human Papilloma Viruses), vi rút viêm gan (HBV và HCV) và Vi rút Herpes Sarcôm Kaposi (KHSV- Kaposi's Herpes Sarcoma Virus). Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với kháng nguyên đặc hiệu khối u như protein sốc nhiệt được phân tách từ chính mô khối u đó. Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể có thể được kết hợp với sự miễn dịch hóa các tế bào tua để kích hoạt các phản ứng kháng khối u hiệu nghiệm.

Các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các peptit vòng lớn đặc hiệu kép mà nhắm đích các tế bào biểu hiện thụ thể Fe alpha hoặc Fe gamma với các tế bào ung thư. Các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế có thể cũng được kết hợp với các peptit vòng lớn mà kích hoạt khả năng đáp ứng miễn dịch của vật chủ.

Theo một số phương án khác, các dạng kết hợp của các muối và các dạng tinh thể theo bản mô tả này với các tác nhân trị liệu khác có thể được dùng cho người bệnh trước, trong, và/hoặc sau cấy ghép tủy xương hoặc cấy ghép tế bào gốc. Các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với cấy ghép tủy xương để điều trị nhiều loại khối u có nguồn gốc tạo máu.

Các muối và các dạng tinh thể có thể được sử dụng kết hợp với vắc xin, để kích thích đáp ứng miễn dịch với mầm bệnh, độc tố, và kháng nguyên tự thân. Các ví dụ về các mầm gây bệnh mà liệu pháp điều trị này có thể đặc biệt hữu ích, bao gồm các mầm gây bệnh mà hiện chưa có vắc xin hiệu quả, hoặc các mầm bệnh mà vắc xin thông thường ít hiệu quả

hoàn toàn. Các mầm bệnh này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HIV, viêm gan (A, B, & C), bệnh cúm, Herpes, Giardia, bệnh sốt rét, Leishmania, tụ cầu vàng, trực khuẩn mủ xanh.

Các vi rút gây các bệnh lây nhiễm có thể điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở vi rút papilloma ở người, bệnh cúm, viêm gan A, các vi rút B, C hoặc D, adenovirut, poxvirut, bệnh Herpes đơn dạng do vi rút, xytomegalovirut ở người, vi rút gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng, vi rút ebola, vi rút sởi, vi rút herpes (ví dụ, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, vi rút Epstein Barr), vi rút flavi, vi rút echo, vi rút rhino, vi rút coxsackie, vi rút corno, vi rút hợp bào hô hấp, vi rút quai bị, vi rút rota, vi rút sởi, vi rút sởi Đức, vi rút parvo, vi rút đậu mùa, vi rút HTLV, vi rút bệnh sốt xuất huyết, vi rút papilloma, vi rút u mềm, vi rút bại liệt, vi rút bệnh dại, vi rút JC và Vi rút viêm não do virus Arbo.

Vi khuẩn gây bệnh gây ra các bệnh lây nhiễm có thể điều trị bằng các phương pháp theo bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chlamydia, vi khuẩn rickettsial, vi khuẩn hiếu khí Gram dương hình que, khuẩn cầu chùm, khuẩn cầu chuỗi, phế cầu khuẩn, khuẩn cầu màng não và lậu cầu, klebsiella, vi khuẩn protêut, serratia, trực khuẩn mủ xanh, legionella, bệnh bạch hầu, khuẩn salmonela, khuẩn que, bệnh dịch tả, bệnh uốn ván, bệnh ngộ độc clostridium, bệnh than, dịch hạch, bệnh trùng xoắn móc câu, và vi khuẩn bệnh Lyme.

Nấm gây bệnh gây ra các bệnh lây nhiễm có thể điều trị bằng các phương pháp theo bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, v.v....), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, chủng niger, v.v....), Genus Mucorales (nấm mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis và Histoplasma capsulatum. Ký sinh trùng gây bệnh gây ra các bệnh lây nhiễm có thể điều trị bằng các phương pháp theo bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trùng kiết lị (Entamoeba histolytica), Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, và Nippostrongylus brasiliensis.

Các phương pháp để dùng an toàn và hiệu quả nhất các tác nhân hóa học trị liệu này đã được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này. Ngoài ra, cách dùng của chúng được mô tả trong tài liệu tiêu chuẩn. Ví dụ, việc dùng nhiều các tác nhân hóa học trị liệu

được mô tả trong "Tài liệu tham khảo tại bàn của Bác sĩ (Physicians' Desk Reference)" (PDR, ví dụ, ấn bản năm 1996, Công ty Kinh tế Y tế, Montvale, NJ), sự bộc lộ của chúng được đưa vào trong bản mô tả này bằng các viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó.

Chế phẩm dược và các dạng liều dùng

Khi được sử dụng làm dược phẩm, các hợp chất (ví dụ, các muối và các dạng tinh thể) theo bản mô tả này có thể được dùng ở dạng dược phẩm. Các chế phẩm này có thể được điều chế theo các đã biết trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng bằng nhiều đường khác nhau, tùy thuộc vào việc điều trị tại chỗ hay toàn thân và khu vực được điều trị. Việc dùng có thể là tại chỗ (bao gồm thẩm thấu qua da, biểu bì, mắt và màng nhầy bao gồm qua đường mũi, âm đạo và trực tràng), phổi (ví dụ, bằng cách hít hoặc bơm bột hoặc sol khí, kể cả bằng máy xông khí dung; đặt trong khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc tiêm. Dùng qua đường tiêm bao gồm tiêm trong tĩnh mạch, trong động mạch, tiêm dưới da, tiêm bắp trong màng bụng hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc dùng qua đường trong hộp sọ, ví dụ, nội tủy mạc hoặc trong tâm thất. Dùng qua đường tiêm có thể ở dạng một liều duy nhất, hoặc có thể là, ví dụ, bằng cách bơm truyền dịch liên tục. Các dược phẩm và cách bào chế để dùng tại chỗ có thể bao gồm miếng dán thẩm thấu qua da, thuốc mỡ, thuốc xức ngoài da, kem, gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, dạng lỏng và bột. Có thể cần hoặc mong muốn chất mang dược phẩm thông thường, dung dịch nước, bột hoặc gốc dầu, chất làm đặc và các loại tương tự.

Bản mô tả này cũng bao gồm các dược phẩm mà chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất theo bản mô tả này hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (tá dược). Theo một số phương án, chế phẩm này là thích hợp để dùng tại chỗ. Khi tạo ra các chế phẩm theo bản mô tả này, thành phần hoạt tính thường được trộn với tá dược, được pha loãng bằng tá dược hoặc được bọc trong chất mang ở dạng, ví dụ, viên nang, gói, giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược đóng vai trò là chất pha loãng, nó có thể là chất rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà đóng vai trò làm chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Do đó, các chế phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên hình thoi, gói, viên nhộng, cốm ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, sirô, son khí (ở dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, lên tới 10% theo trọng lượng hợp chất hoạt tính, viên nang gelatin mềm hoặc cứng, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng, và bột đóng gói vô trùng.

Khi điều chế dạng bào chế, hợp chất hoạt tính có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hợp chất hoạt tính về cơ bản không tan được, nó có thể được nghiền đến cỡ hạt nhỏ hơn 200 mesh (1 mesh bằng 2,54 cm). Nếu hợp chất hoạt tính về cơ bản tan được trong nước, thì cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra sự phân bố gần như đồng đều về cơ bản trong dạng bào chế này, *ví dụ* khoảng 40 mesh.

Các hợp chất theo bản mô tả này có thể được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để thu được cỡ hạt thích hợp để tạo viên và các dạng bào chế khác. Các chế phẩm được chia mịn (dạng hạt nano) của các hợp chất theo bản mô tả này có thể được điều chế bằng quy trình đã biết trong lĩnh vực này, *ví dụ*, xem Đơn Quốc Tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về các tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, nhựa tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi kết tinh, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, sirô, và metyl xenluloza. Các dạng bào chế này có thể bao gồm thêm: chất bôi trơn như hoạt thạch, magie stearat, và dầu khoáng; chất làm ướt; chất tạo nhũ và chất tạo huyền phù; các chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; chất tạo ngọt; và chất tạo hương. Các chế phẩm theo bản mô tả này có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng nhanh, duy trì hoặc chậm thành phần hoạt tính sau khi dùng cho người bệnh bằng cách dùng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này.

Các chế phẩm có thể được bào chế ở dạng liều dùng đơn vị, mỗi liều dùng chứa thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 5 đến 1000mg (1g), thông thường hơn nằm trong khoảng từ 100 đến 500mg. Thuật ngữ "dạng liều dùng đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị rời rạc về mặt vật lý thích hợp làm liều lượng đơn nhất cho đối tượng người hoặc động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng chất hoạt tính định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn, kết hợp với tá dược được phẩm thích hợp.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo bản mô tả này chứa thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 5 đến 50mg. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng chế phẩm gồm các chế phẩm chứa thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 5 đến 10, khoảng từ 10 đến 15, khoảng từ 15 đến 20, khoảng từ 20 đến 25, khoảng từ 25 đến 30, khoảng từ 30 đến 35, khoảng từ 35 đến 40, khoảng từ 40 đến 45, hoặc khoảng từ 45 đến 50mg.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo bản mô tả này chứa thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 50 đến 500mg. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng chế phẩm gồm các chế phẩm chứa thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 50 đến 100, khoảng từ 100 đến 150, khoảng từ 150 đến 200, khoảng từ 200 đến 250, khoảng từ 250 đến 300, khoảng từ 350 đến 400, hoặc khoảng từ 450 đến 500mg.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo bản mô tả này chứa thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 500 đến 1000mg. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng chế phẩm gồm các chế phẩm chứa thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 500 đến 550, khoảng từ 550 đến 600, khoảng từ 600 đến 650, khoảng từ 650 đến 700, khoảng từ 700 đến 750, khoảng từ 750 đến 800, khoảng từ 800 đến 850, khoảng từ 850 đến 900, khoảng từ 900 đến 950, hoặc khoảng từ 950 đến 1000mg.

Các liều dùng tương tự có thể sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này theo các phương pháp và các cách sử dụng theo bản mô tả này.

Hợp chất hoạt tính có thể có hiệu quả trên phạm vi liều lượng rộng và thường được dùng với lượng được dụng. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng của hợp chất thực sự được dùng sẽ thường được xác định bởi bác sĩ, theo các trường hợp liên quan, bao gồm tình trạng cần được điều trị, đường dùng đã chọn, hợp chất thực tế được dùng, độ tuổi, cân nặng, và phản ứng của từng người bệnh, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng người bệnh, và các yếu tố tương tự.

Để điều chế các chế phẩm rắn như viên nén, thành phần hoạt chất chính được trộn với tá dược dược phẩm để tạo thành chế phẩm sơ chế dạng rắn chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các chế phẩm sơ chế này ở dạng đồng nhất, thành phần hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ chế phẩm sao cho chế phẩm này có thể được chia nhỏ dễ dàng thành các dạng liều dùng đơn vị hiệu quả đồng đều như viên nén, viên tròn và viên nang. Chế phẩm sơ chế dạng rắn này sau đó được chia thành các dạng liều dùng đơn vị của loại được mô tả ở trên chứa khoảng từ, ví dụ, từ 0,1 đến 1000mg thành phần hoạt chất theo sáng chế.

Viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bọc hoặc được pha trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều dùng có ưu điểm là tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể bao gồm thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần bên ngoài ở dạng lớp vỏ phủ lên thành phần bên trong. Hai thành phần này có thể được ngăn cách bằng lớp tan trong ruột mà đóng vai trò ngăn cản sự phân hủy trong dạ dày

và cho phép thành phần bên trong đi nguyên vẹn vào tá tràng hoặc chậm được giải phóng. Nhiều loại vật liệu có thể được sử dụng cho các lớp hoặc lớp phủ tan trong ruột, các vật liệu đó bao gồm số lượng các axit polyme và các hỗn hợp của axit polyme với các vật liệu đó như sen-lắc, rượu xetyl, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp để dùng qua đường miệng hoặc tiêm bao gồm dung dịch chứa nước, sirô có hương vị thích hợp, huyền phù nước hoặc huyền phù dầu, và các nhũ tương có hương vị với dầu thực phẩm như dầu hạt bông, dầu mè, dầu dừa, hoặc dầu đậu phộng, cũng như chất tạo cồn và các chất dẫn thuốc được phẩm tương tự.

Các chế phẩm để hít hoặc bơm vào bao gồm các dung dịch và huyền phù trong các dung môi chứa nước hoặc dung môi hữu cơ được dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Các chế phẩm dạng lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dụng thích hợp như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, các chế phẩm được dùng qua đường hô hấp miệng hoặc mũi để có tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các chế phẩm có thể được phun sương bằng cách sử dụng khí trơ. Dung dịch phun sương có thể được thổi nhẹ trực tiếp từ thiết bị phun sương hoặc thiết bị phun sương có thể được gắn vào mặt nạ, đặt nút gạc, hoặc máy thở áp lực dương ngắt quãng. Các chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc mũi từ thiết bị mà phân phối dạng bào chế này theo cách thích hợp.

Các dạng bào chế dùng tại chỗ có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, thuốc mỡ có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, Vaseline trắng, và các loại tương tự. Các chế phẩm chất mang của kem có thể trên cơ sở nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và xetylstearyl ancól. Các gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropyl và nước, thích hợp kết hợp với các thành phần khác như, ví dụ, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các loại tương tự. Theo một số phương án, các dạng bào chế dùng tại chỗ chứa ít nhất khoảng 0,1, ít nhất khoảng 0,25, ít nhất khoảng 0,5, ít nhất khoảng 1, ít nhất khoảng 2, hoặc ít nhất khoảng 5 % khối lượng của hợp chất theo bản mô tả này. Các dạng bào chế dùng tại chỗ có thể được đóng gói thích hợp trong các ống, ví dụ, 100g mà được kết hợp tùy ý với các hướng dẫn để điều trị chỉ định chọn lọc, ví dụ, bệnh vẩy nến hoặc tình trạng da khác.

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm được dùng cho người bệnh sẽ thay đổi tùy thuộc vào những gì được dùng, mục đích dùng, như phép phòng bệnh hoặc liệu pháp, tình trạng của người bệnh, cách dùng, và các loại tương tự. Trong các ứng dụng trị liệu, các chế phẩm có thể được dùng cho người bệnh đã mắc bệnh với lượng vừa đủ để chữa khỏi hoặc ít nhất làm ngừng một phần các triệu chứng của bệnh và các biến chứng của nó. Các liệu hiệu quả sẽ tùy thuộc vào tình trạng bệnh cần được điều trị cũng như theo đánh giá của bác sĩ lâm sàng phụ thuộc vào các yếu tố như tình trạng bệnh, độ tuổi, trọng lượng và tình trạng chung của người bệnh, và các yếu tố tương tự.

Các chế phẩm được dùng cho người bệnh có thể ở dạng các dược phẩm được mô tả ở trên. Các chế phẩm này có thể được khử trùng bằng các kỹ thuật khử trùng thông thường, hoặc có thể được lọc vô trùng. Các dung dịch chứa nước có thể được đóng gói để sử dụng, hoặc được đông khô, chế phẩm đông khô được kết hợp với chất mang chứa nước vô trùng trước khi dùng. Độ pH của các chế phẩm hợp chất thông thường sẽ nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn nữa là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng một số tá dược, chất mang, hoặc chất ổn định nêu trên sẽ dẫn đến việc tạo thành các muối dược phẩm.

Liều trị liệu của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, cách sử dụng cụ thể mà việc điều trị được thực hiện, cách dùng hợp chất, sức khỏe và tình trạng của người bệnh, và nhận định của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo bản mô tả này trong dược phẩm có thể thay đổi tùy thuộc vào một số yếu tố bao gồm liều lượng, các đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo bản mô tả này có thể được tạo ra trong dung dịch đệm sinh lý chứa nước chứa khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng/thể tích của hợp chất để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều dùng thông thường nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 1 g/kg thể trọng mỗi ngày. Theo một số phương án, khoảng liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều dùng có thể phụ thuộc vào các nhân tố thay đổi như loại và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của người bệnh cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, chế phẩm của tá dược, và đường dùng của nó. Các liệu hiệu quả có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng-liều lượng thu được từ hệ thống thử nghiệm mô hình *in vitro* hoặc động vật.

Các chế phẩm theo bản mô tả này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều tác nhân được phẩm bổ sung như hóa học trị liệu, xteoit, hợp chất kháng viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, các ví dụ được liệt kê trong bản mô tả này.

Các hợp chất đánh dấu và các phương pháp xét nghiệm

Khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến các hợp chất đánh dấu (ví dụ, các muối và các dạng tinh thể) theo bản mô tả này (được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, được đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v....) mà sẽ hữu ích không chỉ trong kỹ thuật hình ảnh mà còn trong các xét nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị trí và định lượng PI3K trong các mẫu mô, bao gồm ở người, và để xác định các phối tử PI3K bằng cách ức chế gắn kết của hợp chất đánh dấu. Việc thay thế một hoặc nhiều nguyên tử trong các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc tạo ra ADME khác nhau (Hấp phụ, Phân bố, Chuyển hóa và Bài tiết). Theo đó, sáng chế bao gồm các xét nghiệm PI3K mà chứa các hợp chất đánh dấu hoặc hợp chất thay thế này.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất đánh dấu đồng vị theo bản mô tả này. Hợp chất “đồng vị” hoặc “được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ” là hợp chất theo bản mô tả này mà trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thế hoặc thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thông thường được tìm thấy trong tự nhiên (*tức là*, xảy ra trong tự nhiên). Nuclit phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở ^2H (còn được viết là D đối với đơteri), ^3H (còn được viết là T đối với triti), ^{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 và ^{131}I . Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro theo hợp chất theo sáng chế có thể được thế bằng nguyên tử đơteri (*ví dụ*, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} alkyl có Công thức (I) có thể được thay thế tùy ý bằng nguyên tử đơteri, như $-\text{CD}_3$ được thay thế cho $-\text{CH}_3$). Theo một số phương án, nhóm alkyl có Công thức hoặc Dạng được bộc lộ có thể được đơteri hóa trước.

Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành các hợp chất được trình bày trong bản mô tả này có thể được thế hoặc thay thế bằng các đồng vị của các nguyên tử theo độ phong phú trong tự nhiên hoặc không trong tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đơteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất được trình bày trong bản mô tả này có thể được thế hoặc được thay thế bằng đơteri (*ví dụ*, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng các nguyên tử đơteri,

như $-\text{CD}_3$ được thay thế cho $-\text{CH}_3$). Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, hoặc 1-6 nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, tất cả nguyên tử hydro trong hợp chất có thể được thế hoặc được thay thế bằng nguyên tử đơteri.

Theo một số phương án, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nguyên tử hydro, được gắn vào nguyên tử cacbon của nhóm thế bất kỳ có Công thức A mà mỗi nguyên tử được thế tùy ý bằng nguyên tử đơteri.

Các phương pháp tổng hợp để chứa các đồng vị vào các hợp chất hữu cơ đã được biết đến trong lĩnh vực này (Deuterium Labeling in Organic Chemistry của Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange của Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey và Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. xuất bản năm 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling của James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Các hợp chất đánh dấu đồng vị có thể được sử dụng trong các nghiên cứu khác nhau như quang phổ NMR, thực nghiệm chuyển hóa, và/hoặc xét nghiệm.

Việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn, như đơteri, có thể mang lại những lợi ích trị liệu nhất định do sự ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, thời gian bán hủy *in vivo* tăng lên hoặc yêu cầu liều lượng giảm xuống, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp (xem ví dụ, A. Kerekes và cộng sự. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 201-210; R. Xu và cộng sự. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 308-312). Cụ thể, việc thay thế ở một hoặc nhiều vị trí chuyển hóa có thể mang lại một hoặc nhiều lợi ích điều trị.

Nuclit phóng xạ mà được kết hợp trong các hợp chất đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ tức thời sẽ tùy thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ đó. Ví dụ, đối với các xét nghiệm cạnh tranh và đánh dấu PI3K *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I hoặc ^{35}S có thể hữu ích. Đối với ứng dụng ghi hình ảnh dùng đồng vị phóng xạ ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br có thể hữu ích.

Cần phải hiểu rằng “hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ” hoặc “hợp chất đánh dấu” là hợp chất mà đã kết hợp ít nhất một nuclit phóng xạ. Theo một số phương án, nuclit phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br .

Sáng chế có thể còn bao gồm các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất theo bản mô tả này. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ đã được biết đến trong lĩnh vực này, và người

có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra các phương pháp áp dụng cho các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo bản mô tả này có thể được sử dụng trong xét nghiệm sàng lọc để xác định/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, một hợp chất được tổng hợp hoặc được xác định mới (*tức là*, hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng liên kết PI3K của nó bằng cách theo dõi sự thay đổi nồng độ của nó khi tiếp xúc với PI3K, thông qua theo dõi việc đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó để làm giảm sự liên kết hợp chất khác mà đã biết là liên kết với PI3K (*tức là*, hợp chất chuẩn). Theo đó, khả năng hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với hợp chất chuẩn để liên kết với PI3K trực tiếp liên quan đến ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số xét nghiệm sàng lọc khác, hợp chất chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Theo đó, nồng độ của hợp chất chuẩn được đánh dấu được theo dõi để đánh giá sự cạnh tranh giữa hợp chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm nhờ đó được xác định chắc chắn.

Kit

Sáng chế cũng bao gồm các kit dược phẩm hữu ích, ví dụ, trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến PI3K, như ung thư, mà bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của các muối và các dạng tinh thể theo bản mô tả này. Các kit này có thể còn bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều trong số các thành phần kit dược phẩm thông thường, như, ví dụ, các vật chứa có một hoặc nhiều chất mang dược dụng, các vật chứa bổ sung, v.v., như dễ dàng nhận thấy với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Các hướng dẫn, dưới dạng tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm hoặc dạng nhãn dán, chỉ ra số lượng các thành phần được dùng, hướng dẫn sử dụng, và/hoặc hướng dẫn để trộn các thành phần, có thể cũng được bao gồm trong kit.

Các sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây được đưa ra với mục đích minh họa, và không nhằm làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này cũng dễ dàng nhận biết nhiều thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc cải biến để thu được về cơ bản các kết quả

giống nhau. Các muối và các dạng tinh thể trong các ví dụ đã được phát hiện là các chất ức chế PI3K γ theo ít nhất một xét nghiệm được mô tả trong bản mô tả này.

Các ví dụ thực hiện sáng chế

Việc tinh chế LC-MS sơ bộ một số hợp chất cần điều chế được thực hiện trên hệ thống chung cất phân đoạn định hướng khối lượng Waters. Việc cài đặt thiết bị cơ bản, quy trình chuẩn, và phần mềm điều khiển cho hoạt động của các hệ thống này đã được mô tả chi tiết trong các tài liệu (xem ví dụ, “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); và “Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)). Các hợp chất được tách ra thông thường được đưa vào phân tích bằng phương pháp khối phổ sắc ký lỏng (LCMS-liquid chromatography mass spectrometry) để phân tích độ tinh khiết trong các điều kiện sau: dụng cụ; dòng Agilent 1100, LC/MSD, Cột: Waters SunfireTM C₁₈ 5 μ m, 2,1 x 50mm, Chất đệm: pha động A: TFA 0,025% trong nước và pha động B: axetonitril; gradien từ 2% đến 80% của B trong 3 phút với tốc độ dòng 2,0mL/phút.

Một số hợp chất đã điều chế cũng được tách ra trên thang điều chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC- reverse-phase high performance liquid chromatography) với máy dò MS hoặc sắc ký cột nhanh (gel silic oxit) như được chỉ ra trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Các điều kiện cột sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo điều chế điển hình (RP-HPLC) là như sau:

Tinh chế với độ pH = 2: Waters SunfireTM C₁₈ 5 μ m, 30 x 100mm hoặc Waters XBridgeTM C₁₈ 5 μ m, cột 30 x 100mm, rửa giải với pha động A: TFA 0,1% (axit trifloroaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng 60mL/phút, gradien phân tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình chuẩn Tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu hợp chất như được mô tả trong tài liệu (xem ví dụ “Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)).

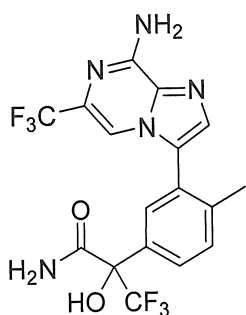
Tinh chế với độ pH = 10: Waters XBridge™ C₁₈ 5μm, cột 30 x 100mm, rửa giải với pha động A: NH₄OH 0,1% trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng 60mL/phút, gradien phân tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình chuẩn Tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu hợp chất như được mô tả trong tài liệu (xem ví dụ " Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization ", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

Trong các ví dụ dưới đây, việc phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện trên thiết bị Nhiễu xạ kế Bột tia X Bruker D8 Advance ECO (XRPD- X-ray Powder Diffractometer) với các thông số sau đây: nguồn bức xạ là Cu ở 1,5418 Å và máy dò LYNXEYETM và bột tia X của 40KV, 25mA. Bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo chung là: Góc bắt đầu – 3°; Góc dừng – 30°; Lấy mẫu – 0,015 độ; và tốc độ quét – 2 độ/phút.

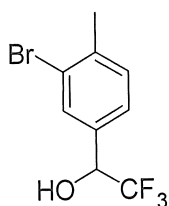
Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) được thực hiện trên máy đo phân tích nhiệt quét vi sai thiết bị TA, Discovery DSC2500 với bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thực nghiệm chung là: 20-300°C ở 10°C/phút, dòng khí nitơ ở 50mL/phút, bằng cách sử dụng khay mẫu nhôm.

Phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) được thực hiện trên Máy phân tích nhiệt trọng lượng thiết bị TA, TGA5500 với bộ lấy mẫu tự động ở các điều kiện sau đây: tăng tốc ở 10°C/phút, từ 25°C đến 600°C; khí nitơ ở dòng chảy thanh lọc cân bằng 25mL/phút; và khay mẫu platin.

Ví dụ 1. 2-(3-(8-Amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit



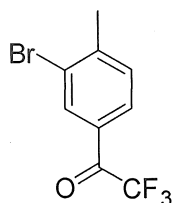
Bước 1. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloroetan-1-ol



Dung dịch 3-bromo-4-metylbenzaldehyt (6,51g, 32,7mmol) [Aldrich, 565334] trong tetrahydrofuran (65,4mL) được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng

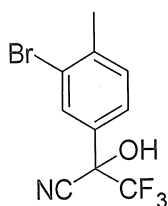
trimethyl(triflorometyl)silan (6,28mL, 42,5mmol). Hỗn hợp màu vàng được xử lý bằng tetrabutylammoni florua 1,0M trong tetrahydrofuran (0,654mL, 0,654mmol) ở nhiệt độ 0°C và được khuấy trong vài phút ở nhiệt độ 0°C. Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trở lại 0°C và được xử lý bằng nước (6,48mL, 360mmol) và tetrabutylammoni florua 1,0 M trong tetrahydrofuran (6,54mL, 6,54mmol). Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng màu vàng được pha loãng bằng nước muối (150mL) và được chiết bằng etyl axetat (200mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng amoni clorua bão hòa (100mL), được làm khô qua natri sunfat, được lọc, và được cô đặc để thu được dầu nâu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng methyl tert-butyl ete (MTBE- methyl tert-butyl ether) trong hexan (từ 0% đến 50%) thu được sản phẩm mong muốn (8,42g, 95,7%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS cho $C_9H_7BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z = 251,0, 253,0; Tìm thấy: 250,9, 252,8.

Bước 2. 1-(3-Bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloroetan-1-on



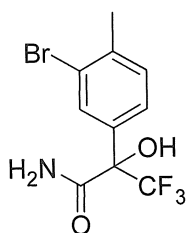
Hỗn hợp 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloroetan-1-ol (8,41g, 31,3mmol) trong diclorometan (125mL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng Dess-Martin periodinan (19,9g, 46,9mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc (bằng cách làm bay hơi kiểu quay với bể nước được đặt ở nhiệt độ 30°C) thành chất rắn dầu mà được pha loãng bằng dietyl ete (200mL) mà đã kết tủa nhiều chất rắn hơn. Hỗn hợp này được lọc qua Celite® và Celite® được tráng bằng dietyl ete bổ sung (200mL). Dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (3 x 200mL) và nước muối, được làm khô qua natri sunfat, được lọc, và được cô đặc để thu được chất rắn dầu. Chất rắn dầu được phân chia giữa dietyl ete (150mL) và nước (100mL). Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (2 x 75mL) và nước muối, được làm khô qua natri sunfat, được lọc, và được cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (7,93g, 95,0%) ở dạng dầu mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS cho $C_9H_7BrF_3O$ (M+H)⁺: m/z = 267,0, 269,0; Tìm thấy: 267,1, 268,9.

Bước 3. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropannitril



Dung dịch 1-(3-bromo-4-metylphenyl)-2,2,2-trifloroetan-1-on (7,92g, 29,7mmol) trong diclorometan (29,7mL) được xử lý bằng trimetylsilyl xyanua (8,70mL, 65,2mmol), kali xyanua (0,290g, 4,45mmol), và 18-crown-6 (0,290g, 1,10mmol) và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá do tỏa nhiệt sau khi bổ sung 18-crown-6. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc (bằng cách làm bay hơi kiểu quay với bể nước được đặt ở nhiệt độ 28°C) để thu được chất rắn có màu rỉ sắt. Chất rắn được hòa tan trong THF (29,6mL), được làm lạnh xuống 0°C, được xử lý bằng HCl 1,8M (10,9mL, 19,6mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng (rt) trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (75mL) và được chiết bằng dietyl ete (3 x 75mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sunfat, được lọc, và được cô đặc. Sự tái cô đặc từ các hexan thu được sản phẩm mong muốn (8,70g, 99,8%) dưới dạng chất rắn màu da cam được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS cho $C_9H_7BrF_3O$ (M-CN)⁺: m/z = 267,0, 269,0; Tìm thấy: 266,9, 269,0.

Bước 4. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit (đồng phân đối quang rửa giải thứ hai)

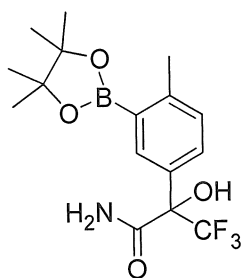


Dung dịch 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropionitril (8,70g, 29,6mmol) trong 1,4-dioxan (59,2mL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng HCl đậm đặc (9,00mL, 108mmol) mà đã được làm lạnh trước trong bể nước đá. Trong khi khuấy ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được làm nổi bọt bằng khí HCl trong khoảng thời gian 45 phút. Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng (rt) trong khoảng 61 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nổi bọt bằng nitơ trong khoảng thời gian 10 phút để loại bỏ một ít HCl, được làm lạnh xuống 0°C, và được pha loãng bằng nước muối

(200mL), nước (50mL), và etyl axetat (200mL). Lớp hữu cơ được tách và lớp chứa nước được pha loãng bằng nước (100mL) để hòa tan các chất rắn còn lại. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (100mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sunfat, được lọc, và được cô đặc để thu được dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong hexan (từ 0% đến 60%) thu được sản phẩm raxemic dưới dạng chất rắn dầu màu vàng. Hỗn hợp raxemic được tách thông qua HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amyloza-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải etanol 95% trong hexan, ở tốc độ dòng 18mL/phút, nạp khoảng 100mg trong 2mL etanol) để thu được đồng phân đối quang rửa giải thứ hai mong muốn (4,50g, 48,8%) dưới dạng dầu màu vàng nhớt. Đồng phân đối quang thứ nhất mà đã rửa giải có thời gian lưu là 4,0 phút. Đồng phân đối quang thứ hai mà đã rửa giải có thời gian lưu là 5,3 phút.

Đồng phân đối quang rửa giải thứ hai: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). LCMS cho $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 312,0, 314,0$; Tìm thấy: 312,0, 314,0.

Bước 5. 3,3,3-Trifloro-2-hydroxy-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit



Dung dịch 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit (3,57g, 11,5mmol) (Ví dụ 1, Bước 4, đồng phân đối quang rửa giải thứ hai) trong 1,4-dioxan (57,2mL) được xử lý bằng bis(pinacolato)diboron (3,49g, 13,7mmol) và kali axetat (3,71g, 37,8mmol) và được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (0,482g, 0,687mmol), được khử khí trong khoảng thời gian 5 phút, và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50mL), được lọc qua Celite®, và được tráng bằng etyl axetat bổ sung (100mL). Dịch lọc được rửa bằng nước muối, được

làm khô qua natri sunfat, được lọc, và được cô đặc thành bột màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MTBE trong hexan (từ 0% đến 100%) thu được sản phẩm mong muốn (3,35g, 81,5%) ở dạng bột dày màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). LCMS cho $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BF}_3\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 360,2$; Tìm thấy: 360,1.

Bước 6. 2-(3-(8-Amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit

Dung dịch 3-bromo-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (7,50g, 26,7mmol) và 3,3,3-trifloro-2-hydroxy-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanamit (10,5g, 29,4mmol) (Ví dụ 1, Bước 5) trong 1,4-dioxan (133mL) được xử lý bằng kali cacbonat 1,0M trong nước (53,4mL, 53,4mmol), được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 5 phút, được xử lý bằng sản phẩm cộng diclorometan dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) (3,27g, 4,00mmol), được khử khí bằng nitơ thêm 5 phút, và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng etyl axetat (200mL) và nước muối (50mL), được lọc qua Celite và Celite này được tráng bằng etyl axetat bổ sung. Lớp chứa nước từ dịch lọc được tách và được chiết bằng etyl axetat (200mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sunfat, được lọc, và được cô đặc thành bột màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng MeOH trong diclorometan (từ 0% đến 10%) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng bột màu nâu/đỏ mà vẫn chưa hoàn toàn tinh khiết. Chất này được tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh sử dụng MeOH trong diclorometan (từ 0% đến 15%) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng bột màu nâu/cam mà vẫn chưa hoàn toàn tinh khiết. Chất này được tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat (chứa MeOH 5%) trong hexan (từ 0% đến 100%) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bột trắng mà vẫn chứa tạp chất. Chất này được tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh sử dụng axetonitril (chứa MeOH 5%) trong diclorometan (từ 0% đến 100%) để thu được sản phẩm mong muốn (4,67g, 40,4%) dưới dạng bột trắng. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,64 (m, 4H), 7,61 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). LCMS cho $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 434,1$; Tìm thấy: 434,1.

Ví dụ 2: Điều chế và Đặc trưng của 2-(3-(8-Amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, Dạng tinh thể IA (Không Bazo)

Lọ được nạp 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit (0,050g, 0,115mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khi dung dịch trộn sơ bộ của isopropyl axetat (0,676mL)/heptan (1,34mL) có tỷ lệ 1:2 được bổ sung theo kiểu nhỏ giọt. Sau khi bổ sung 2mL thì chất rắn không bị hòa tan hoàn toàn và một ít vẫn còn ở đáy lọ. Sau khi hầu hết các chất rắn đã tan, các chất rắn mới được tạo ra trên các thành của lọ. Nhiều chất rắn hơn đã được tạo ra sau khi khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường thì các chất rắn được lọc và được rửa bằng heptan. Các chất rắn được gom và được làm khô dưới áp suất giảm trong khoảng thời gian 30 phút để thu được 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit (Dạng IA) (33,2mg, 66,4%) ở dạng chất rắn trắng.

Dạng IA được xác nhận là chất rắn kết tinh theo phân tích XRPD. Mẫu XRPD của Dạng IA được thể hiện trong Hình 1 và dữ liệu đỉnh được đưa ra trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Dữ liệu đỉnh XRPD cho Dạng IA.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
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

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
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

Phân tích DSC của Dạng IA đã biểu lộ một đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 191,9°C và cực đại ở 193,2°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Hình 2.

Phân tích TGA của Dạng IA đã biểu lộ tổn hao trọng lượng đáng kể trên 200°C do sự phân hủy của mẫu. Biểu đồ nhiệt TGA được cung cấp trong Hình 3.

Dạng IA được xác nhận là dạng tinh thể khan, không được solvat hóa.

Ví dụ 3: Điều chế và Đặc trưng của 2-(3-(8-Amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, Dạng tinh thể IIA (Không Bazơ)

Khoảng 100mg 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit không bazơ được hòa tan trong 1mL isopropyl axetat trong lọ thủy tinh trong suốt dung tích 4mL. Bổ sung 2mL heptan vào dung dịch có khuấy ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được làm nóng ở nhiệt độ 80°C có khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Chất rắn được gom bằng cách lọc và được làm khô bằng không khí để thu được 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit (Dạng IIA).

Dạng IIA được xác nhận là chất rắn kết tinh theo phân tích XRPD. Mẫu XRPD của Dạng IIA được thể hiện trong Hình 4 và dữ liệu đỉnh được đưa ra trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2. Dữ liệu đỉnh XRPD cho Dạng IIA.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
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

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
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

Phân tích DSC của Dạng IIA đã biểu lộ một đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 177,2°C và cực đại ở 179,7°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Hình 5.

Phân tích TGA của Dạng IIA đã biểu lộ tổn hao trọng lượng đáng kể trên 200°C do sự phân hủy của mẫu. Biểu đồ nhiệt TGA được cung cấp trong Hình 6.

Dạng IIA được xác nhận là dạng tinh thể khan, không được solvat hóa.

Ví dụ 4: Điều chế và Đặc trưng của 2-(3-(8-Amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, Dạng tinh thể IIIA (Không Bazơ)

Khoảng 72mg 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit không bazơ được hòa tan trong 1mL MeOH trong lọ thủy tinh trong suốt dung tích 4mL. Dung dịch này được làm bay hơi đến khô ở nhiệt độ môi trường. Chất rắn thu được, mà là MeOH solvat, được làm khô ở nhiệt

độ 60°C trong chân không qua đêm để thu được 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit (Dạng IIIA).

Dạng IIIA được xác nhận là chất rắn kết tinh theo Phân tích XRPD. Mẫu XRPD của Dạng IIIA được thể hiện trong Hình 7 và dữ liệu đỉnh được đưa ra trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3. Dữ liệu đỉnh XRPD cho Dạng IIIA.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
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

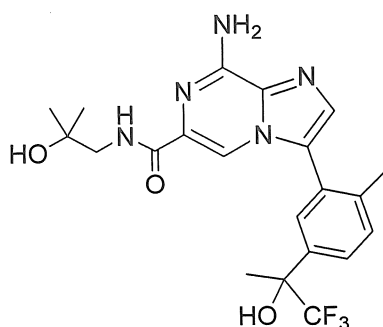
2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
28,8	6,8
29,2	4,8
29,8	2,1

Phân tích DSC của Dạng IIIA đã biểu lộ một đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 134,3°C và cực đại ở nhiệt độ 143,0°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Hình 8.

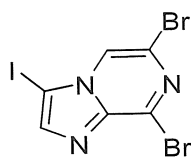
Phân tích TGA có Dạng IIIA đã biểu lộ tổn hao trọng lượng đáng kể trên nhiệt độ 200°C do sự phân hủy của mẫu. Biểu đồ nhiệt TGA được cung cấp trong Hình 9.

Dạng IIIA được xác nhận là dạng tinh thể khan, không được solvat hóa.

Các ví dụ 5-6. 8-Amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-methyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit (Đồng phân đối quang 1 và 2)

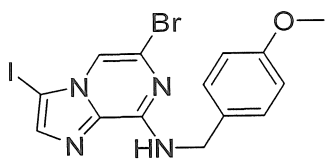


Bước 1. 6,8-Dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin



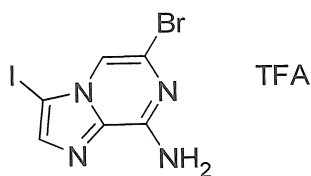
Bổ sung N-iodosuccinimide (0,45g, 2,0mmol) vào dung dịch 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pyrazin (0,50g, 1,8mmol) [Combi-Blocks, OR-7964] trong DMF (12mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó làm nóng ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 15,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Chất rắn thu được được đưa vào trong diclorometan (DCM). Lớp hữu cơ được rửa tuần tự bằng nước và Na₂S₂O₃ bão hòa (trong nước). Lớp hữu cơ sau đó được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,64g, 88%). LCMS cho C₆H₃Br₂IN₃ (M+H)⁺: tính được m/z = 401,8, 403,8, 405,8; tìm thấy 401,8, 403,7, 405,6.

Bước 2. 6-Bromo-3-iodo-N-(4-metoxybenzyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin



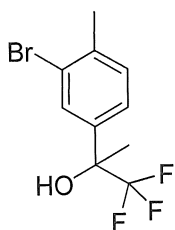
Dung dịch 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin (1,67g, 3,57mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,24mL, 7,13mmol), và (4-metoxyphenyl)metanamin (0,512mL, 3,92mmol) trong iPrOH (11,9mL) được làm nóng trong vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng đã đông rắn được pha loãng bằng isopropanol (75mL) và nước (19mL) và được khuấy trong thời gian 10 phút. Các chất rắn được gom bằng cách lọc để thu được sản phẩm mong muốn (1,41g, 86,1%) mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS cho $C_{14}H_{13}BrIN_4O$ (M+H)⁺: tính được m/z = 458,9, 460,9; tìm thấy 459,0, 461,0.

Bước 3. 6-Bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin trifloroaxetat



Dung dịch 6-bromo-3-iodo-N-(4-metoxybenzyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (2,72g, 5,92mmol) trong axit trifloroaxetic (TFA, 14,8mL) được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong khoảng thời gian 5,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được cô đặc lại sau khi pha loãng với axetonitril (2x). Chất rắn được pha loãng bằng etyl axetat (12mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Chất sền sệt được pha loãng với từng giọt hexan (12mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 75 phút. Các chất rắn được gom bằng cách lọc để thu được sản phẩm mong muốn (2,03g, 75,7%) mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS cho $C_6H_5BrIN_4$ (M+H)⁺: tính được m/z = 338,9, 340,9; tìm thấy 338,8, 340,8.

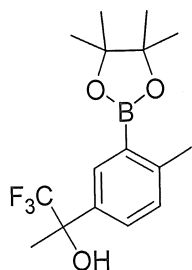
Bước 4. 2-(3-Bromo-4-metylphenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol



Dung dịch 1-(3-bromo-4-metylphenyl)etan-1-on (1,20g, 5,63mmol) [Aldrich, 579734] trong tetrahydrofuran (22,5mL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng

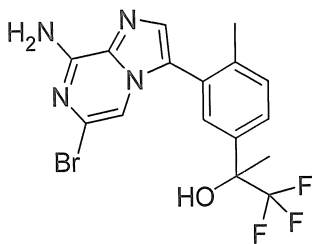
trimethyl(trifloromethyl)silan (1,00mL, 6,76mmol) [Aldrich, 488712] và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng tetra-n-butylamoni florua 1,0M trong tetrahydrofuran (0,282mL, 0,282mmol) ở nhiệt độ 0°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được xử lý bằng tetra-n-butylamoni florua 1,0M bổ sung trong tetrahydrofuran (6,76mL, 6,76mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100mL) và được rửa bằng nước muối (2 x 75mL). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô qua natri sunfat, được lọc, và được cô đặc để thu được phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat trong hexan (0% - 30%) thu được sản phẩm mong muốn (1,54g, 96,7%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS cho $C_{10}H_9BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z = 265,0, 267,0; Tìm thấy: 264,9, 267,0.

Bước 5. 1,1,1-Trifloro-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol



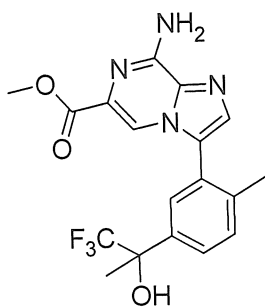
Hỗn hợp 2-(3-bromo-4-metylphenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol (0,252g, 0,890mmol), bis(pinacolato)diboron (0,294g, 1,16mmol) và kali axetat (0,288g, 2,94mmol) trong tetrahydrofuran (4,95mL) được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng triphenylphosphin paladi clorua (0,025g, 0,036mmol), được khử khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút nữa, và được làm nóng ở nhiệt độ 135°C trong vi sóng trong khoảng thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc qua hộp vi kết 0,5 micromet mà được tráng bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua natri sunfat, được lọc, và được cô đặc để thu được phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng ete trong hexan (0% - 50%) thu được sản phẩm mong muốn (272mg, 92,5%) ở dạng dầu không màu. LCMS cho $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 331,2; Tìm thấy: 331,2.

Bước 6. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol



Hỗn hợp 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin trifluoroacetat (Bước 3, 0,855g, 1,89mmol), 1,1,1-trifloro-2-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (Bước 5; 0,623g, 1,89mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,131g, 0,113mmol) trong etanol (12,6mL) được xử lý bằng natri cacbonat 2,0M trong nước (1,89mL, 3,77mmol), được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 5 phút, và được làm nóng trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc một phần để loại bỏ etanol và được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và lớp chứa nước của dịch lọc được tách và được chiết bằng etyl axetat (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc để thu được phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng metanol trong diclorometan (0% - 2%) thu được sản phẩm mong muốn (610mg, 77,8%) dưới dạng bột trắng. LCMS cho $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 415,0, 417,0; Tìm thấy: 415,0, 417,0.

Bước 7. Metyl 8-amino-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxylat



Dung dịch 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol (Bước 6; 0,250g, 0,602mmol) trong metanol (16,1mL) được xử lý bằng triethylamin (0,336mL, 2,41mmol), và được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng $Pd(dppf)_2CH_2Cl_2$ (0,049g, 0,060mmol), được khử khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút nữa, được làm bão hòa bằng CO bằng cách làm sủi bọt khí thông qua lớp dưới bề mặt phản ứng trong khoảng thời gian 3 phút, và được

làm nóng ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và dầu màu đỏ thu được được pha loãng bằng ethyl axetat, nước, và natri bicacbonat bão hòa. Lớp chứa nước được tách và được chiết lại bằng ethyl axetat (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc thành dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng metanol trong diclorometan (0% - 4%) thu được sản phẩm mong muốn (158mg, 66,5%) ở dạng chất rắn dầu màu hổ phách. LCMS cho $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 395,1; Tìm thấy: 395,1.

Bước 8. 8-Amino-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(2-methyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxamid

Dung dịch methyl 8-amino-3-(2-methyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat (Bước 7, 0,080g, 0,203mmol) trong THF (3,38mL) được xử lý bằng 1-amino-2-methylpropan-2-ol (0,181g, 2,03mmol) sau đó là trimethylalumin (0,507mL, 1,01mmol) (2M trong toluen) và được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng trimethylalumin bổ sung (0,70mL, 1,40mmol) (2M trong toluen) và được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng metanol, và được lọc qua đệm Celite®. Sau khi tráng bằng MeOH (2x), dịch lọc được cô đặc thành dầu màu hổ phách. Tinh chế qua sắc ký gel silic oxit (MeOH 0–5% /DCM) thu được hợp chất ở đề mục ở dạng chất rắn dầu (26mg, 28%) mà là hỗn hợp đồng phân đối quang. Hỗn hợp racemic được tách qua HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 12% trong hexan, ở tốc độ dòng 18mL/phút, nạp ~ 8mg trong 800µL etanol). Đỉnh thứ nhất mà đã rửa giải có thời gian lưu là 11,9 phút (Ví dụ 1; Đồng phân đối quang 1). Đỉnh thứ hai mà đã rửa giải có thời gian lưu là 16,1 phút (Ví dụ 2, Đồng phân đối quang 2).

Ví dụ 5 (Đồng phân đối quang 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS cho $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 452,2; Tìm thấy: 452,1.

Ví dụ 6 (Đồng phân đối quang 2): ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS cho $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 452,2; Tìm thấy: 452,2.

Ví dụ 7: Điều chế và Đặc trưng của 8-Amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, Dạng tinh thể IB (Không Bazo)

Bình đáy tròn được nạp 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit (Đồng phân đối quang 2 từ Ví dụ 6, Bước 8; 184g, 408mmol) và isopropyl axetat (950mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 1 giờ, được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng (RT), và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Các chất rắn được gom để thu được 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit (Dạng IB, 152g, 82,8%).

Dạng IB được xác nhận là chất rắn kết tinh theo Phân tích XRPD. Mẫu XRPD của Dạng IB được thể hiện trong Hình 10 và dữ liệu đỉnh được đưa ra trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4. Dữ liệu đỉnh XRPD cho Dạng IB.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
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

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
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

Phân tích DSC của Dạng IB đã biểu lộ một đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 172,2°C và cực đại ở nhiệt độ 174,2°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Hình 11. Dạng IB được xác nhận là dạng tinh thể khan, không được solvat hóa.

Ví dụ 8: Điều chế và Đặc trưng của 8-Amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, Dạng tinh thể IIB (Không Bazo')

Lọ được nạp 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit (Đồng phân đối quang 2 từ Ví dụ 6, Bước 8; 252mg, 0,559mmol) và isopropyl axetat (1,25mL) và các chất rắn được hòa tan từ từ. Hỗn hợp này được xử lý bằng heptan (0,35mL) đến khi các chất rắn vẫn còn. Hỗn hợp được làm nóng ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 30 phút và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Các chất rắn được gom để thu được 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-metyl-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit (Dạng IIB, 116mg, 46,0%).

Dạng IIB được xác nhận là chất rắn kết tinh theo Phân tích XRPD. Mẫu XRPD của Dạng IIB được thể hiện trong Hình 12 và dữ liệu đỉnh được đưa ra trong Bảng 5 dưới đây.

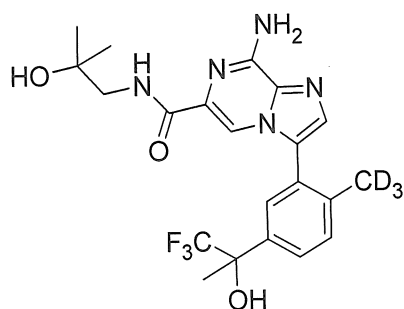
Bảng 5. Dữ liệu đỉnh XRPD cho Dạng IIB.

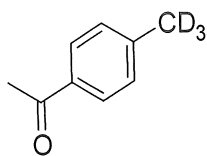
2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
4,3	59,1
6,2	0,5
7,4	100
8,6	7,6
11,3	2,1
13,3	34,1
14,7	10,5
14,9	4,1
15,3	58,1
15,5	47,3
17,0	78,5
17,2	41,1
18,1	34,9
18,8	63,6
19,6	15,1
19,8	10,0
20,1	79,7

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
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

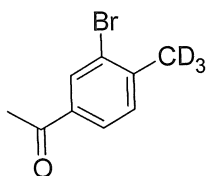
Phân tích DSC của Dạng IIB đã biểu lộ một đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 161,7°C và cực đại ở nhiệt độ 165,4°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Hình 8. Dạng IIB được xác nhận là dạng tinh thể khan, không được solvat hóa.

Ví dụ 9. 8-Amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit



Bước 1. 1-(4-(Metyl-d₃)phenyl)etan-1-on

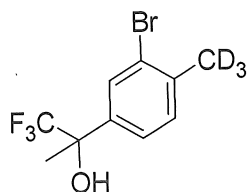
Dung dịch axit (4-axetylphenyl)boronic (1,00g, 6,10mmol) [Aldrich, 470821], bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)dicloropaladi(II) (0,108g, 0,152mmol), và xesi florua (3,24g, 21,4mmol) trong DMF (10,2mL) và nước (2,03mL) được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 10 phút, được xử lý bằng iodometan-d₃ (1,44mL, 23,2mmol), và được khuấy ở nhiệt độ 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp chứa nước được tách và được chiết bằng etyl axetat (2x). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc (60-70 Torr, bể 25°C) để thu được sản phẩm mong muốn (546mg, 65,3%) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H). LCMS cho C₉H₈D₃O (M+H)⁺: m/z = 138,1; Tìm thấy: 138,1.

Bước 2. 1-(3-Bromo-4-(metyl-d₃)phenyl)etan-1-on

Huyền phù của nhôm clorua (13,6g, 102mmol) trong diclorometan (24mL) được xử lý bằng từng giọt 1-(4-(metyl-d₃)phenyl)etan-1-on (6,35g, 46,3mmol) thông qua ống tiêm trong khoảng thời gian 5 phút. Chất còn lại trong ống tiêm được tráng bằng diclorometan (7,0mL) và được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng theo từng giọt. Sau khi tỏa nhiệt ban đầu, hỗn hợp phản ứng được cho vào làm lạnh đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 3 phút, được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong khoảng thời gian 5 phút, và được xử lý bằng brom (2,38mL, 46,3mmol) theo từng giọt trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 25 phút và sau đó được bổ sung từ từ vào hỗn hợp diclorometan (50mL), HCl 1N (100mL), và nước đá. Hỗn hợp phản ứng còn lại được tráng vào hỗn hợp diclorometan/HCl/nước đá với diclorometan bổ sung. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng (rt) và các lớp được tách. Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (2 x 75mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Nước rửa

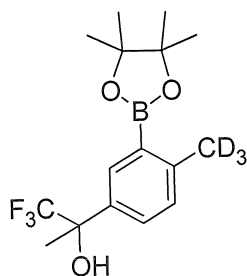
natri bicacbonat và nước muối chứa sản phẩm được kết hợp, axit hóa bằng HCl 1M, và được chiết bằng diclorometan (2 x 50mL). Tất cả lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc thành dầu màu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat trong hexan (0% - 15%) thu được sản phẩm mong muốn (9,08g, 90,8%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). LCMS cho $\text{C}_9\text{H}_7\text{D}_3\text{BrO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 216,0, 218,0$; Tìm thấy: 216,0, 218,0.

Bước 3. 2-(3-Bromo-4-(metyl- d_3)phenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol



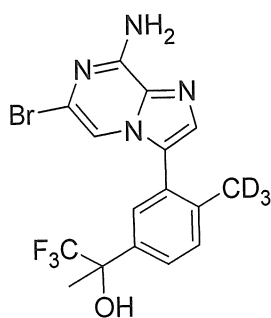
Dung dịch 1-(3-bromo-4-(metyl- d_3)phenyl)etan-1-on (9,08g, 42,0mmol) trong tetrahydrofuran (168mL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng trimetyl(triflorometyl)silan (8,07mL, 58,8mmol) [Aldrich, 488712] và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng tetra-*n*-butylamoni florua 1,0M trong tetrahydrofuran (2,10mL, 2,10mmol) ở nhiệt độ 0°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng tetra-*n*-butylamoni florua 1,0M trong tetrahydrofuran (12,6mL, 12,6mmol) và nước (9,8mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc để thu được phân căn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat trong hexan (0% - 20%) thu được sản phẩm mong muốn (13,3g, 111%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,41 (br s, 1H), 1,76 (s, 3H).

Bước 4. 1,1,1-Trifloro-2-(4-(metyl- d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol



Huyền phù của bis(pinacolato)diboron (12,8g, 50,2mmol) và kali axetat (8,63mL, 138mmol) trong dioxan (24mL) được xử lý bằng 2-(3-bromo-4-(metyl-d₃)phenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol (13,3g, 41,8mmol). Phần 2-(3-bromo-4-(metyl-d₃)phenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol còn lại được tráng với dioxan (106mL) và được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng mà được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (1,16g, 1,67mmol), được khử khí bằng nitơ trong 10 phút nữa, và được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 5 phút, được xử lý bằng bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua bổ sung (1,16g, 1,67mmol), được khử khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút nữa, và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và được tráng bằng THF và etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng nước/nước muối (300mL) có tỷ lệ 1:1. Lớp chứa nước được chiết lại bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc thành dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng MTBE trong hexan (0% - 20%) thu được sản phẩm mong muốn (14,4g, 84,7%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,43 (br s, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). LCMS cho C₁₆H₂₀D₃BF₃O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 334,2; Tìm thấy: 334,3.

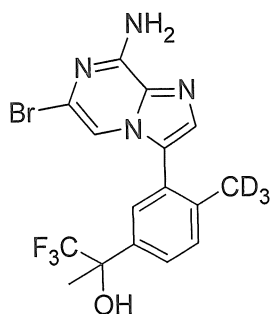
Bước 5. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d₃)phenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol (hỗn hợp racemic)



Dung dịch 1,1,1-trifloro-2-(4-(metyl-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (14,5g, 35,6mmol) trong dioxan (178mL) được xử lý bằng 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin-8-amin (12,1g, 35,6mmol), được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 5 phút, được xử lý bằng sản phẩm cộng dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclorometan (5,81g, 7,11mmol), và được khử khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng kali cacbonat 1,0M trong nước (107mL, 107mmol), được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 5

phút, và được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được lọc qua Celite®. Celite® này được tráng bằng etyl axetat và nước. Dịch lọc được pha loãng bằng nước (150mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc thành dầu sẫm màu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng metanol trong diclorometan (0% - 5%) và tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat trong hexan (0% - 100%) thu được sản phẩm mong muốn (13,8g, 92,8%). LCMS cho $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 418,1, 420,1; Tìm thấy: 418,0, 420,0.

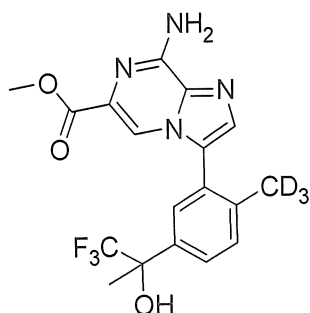
Bước 6. Đồng phân đối quang rửa giải thứ hai của 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d₃)phenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol



Hỗn hợp raxemic của 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(metyl-d₃)phenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol được tách qua HPLC bất đối xứng điều chế (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], rửa giải bằng etanol 20% trong hexan, ở tốc độ dòng 20mL/phút, nạp ~ 200mg trong 4mL etanol). Đỉnh thứ nhất đã rửa giải có thời gian lưu là 9,6 phút. Đỉnh thứ hai đã rửa giải có thời gian lưu là 14,6 phút.

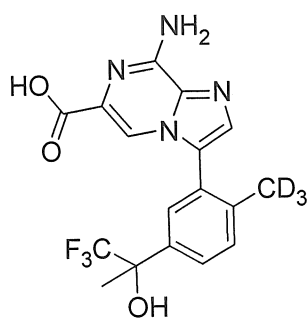
Đỉnh 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). LCMS cho $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 418,1, 420,1; Tìm thấy: 418,0, 420,0.

Bước 7. Metyl 8-amino-3-(2-(metyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxylat (đồng phân đối quang duy nhất được điều chế)



Dung dịch 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-(methyl-d₃)phenyl)-1,1,1-trifloropropan-2-ol (Đỉnh 2 từ Bước 6, 4,95g, 48,9mmol) trong metanol (163mL) và DMF (40,7mL) được xử lý bằng triethylamin (6,81mL, 48,9mmol), và được khử khí bằng nitơ trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (0,998g, 1,22mmol), được khử khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút nữa, được làm bão hòa bằng CO bằng cách làm sủi bọt khí thông qua lớp dưới bề mặt phản ứng trong khoảng thời gian 3 phút, và được làm nóng ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và dầu thu được được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Lớp chứa nước được tách và được chiết lại bằng etyl axetat (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, dung dịch amoni clorua bão hòa, và nước muối, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc thành dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng metanol trong diclorometan (0% - 5%) thu được sản phẩm mong muốn (4,49g, 92,4%) dưới dạng chất rắn màu da cam. LCMS cho C₁₈H₁₅D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 398,1; Tìm thấy: 398,3.

Bước 8. Axit 8-Amino-3-(2-(methyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylic (đồng phân đối quang duy nhất được điều chế)



Dung dịch methyl 8-amino-3-(2-(methyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-carboxylat (4,49g, 11,3mmol) (đồng phân đối quang duy nhất từ bước 7) trong metanol (113mL) được xử lý bằng natri hydroxit 1,0M (56,5mL, 56,5mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để loại bỏ metanol, được pha loãng bằng nước (50mL), và được chiết bằng etyl axetat (50mL, sau đó là 20mL). Các lớp etyl axetat kết hợp được chiết bằng natri hydroxit 1,0M bổ sung (3 x 20mL). Các lớp chứa nước cơ bản thích hợp được điều chỉnh đến độ pH ~ 5 với axit xitric (7,6g). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (2 x 150mL). Lớp chứa nước được pha loãng bằng nước muối và được chiết bằng etyl axetat (150mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (4,06g, 93,8%) ở dạng chất rắn màu nâu.

vàng mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). LCMS cho $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{D}_3\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 384,1$; Tìm thấy: 384,2.

Bước 9. 8-Amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl- d_3)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit

Dung dịch axit 8-amino-3-(2-(metyl- d_3)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxylic (4,06g, 10,6mmol) (đồng phân đối quang duy nhất từ Bước 8) trong DMF (106mL) được xử lý bằng 1-amino-2-metylpropan-2-ol (1,44g, 16,2mmol) [Ark Pharm, AK-37803] và HATU (6,16g, 16,2mmol), được khuấy trong khoảng thời gian 15 phút, được xử lý bằng triethylamin (4,43mL, 31,8mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500mL) và nước muối (100mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 150mL). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng amoni clorua bão hòa (150mL), natri cacbonat 11% (150mL), và nước muối (100mL), được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô đặc thành dầu màu hổ phách. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng metanol trong diclorometan (0% - 5%) thu được sản phẩm mong muốn (4,28g, 89,0%) ở dạng bột. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,23 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). LCMS cho $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{D}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 455,2$; Tìm thấy: 455,2.

Ví dụ 10: Điều chế và Đặc trưng của 8-Amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl- d_3)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit, Dạng tinh thể IC (Không Bazo)

Bình đáy tròn được nạp 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl- d_3)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit (4,60g, 10,1mmol) và isopropyl axetat (25,5mL) mà được làm nóng ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C và chất rắn bắt đầu được tạo ra trong vòng 5 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Việc làm nóng được ngừng lại và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ trong khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được xử lý bằng heptan (25,5mL) theo từng giọt từ phễu bổ sung trong thời

gian 35 phút và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 40 phút. Các chất rắn được gom, được rửa bằng isopropyl axetat/heptan có tỷ lệ 1:1 (10mL) và được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 24 giờ để thu được 8-amino-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(2-(metyl-d₃)-5-(1,1,1-trifloro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-6-cacboxamit (Dạng I) (4,16g, 90,4%).

Dạng IC được xác nhận là chất rắn kết tinh theo phân tích XRPD. Mẫu XRPD của Dạng IC được thể hiện trong Hình 14 và dữ liệu đỉnh được đưa ra trong Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6. Dữ liệu đỉnh XRPD cho Dạng IC.

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
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

2-Theta (°)	Cường độ tương đối (%)
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

Phân tích DSC của Dạng IC đã biểu lộ một đỉnh thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 173,4°C và cực đại ở nhiệt độ 179,0°C. Biểu đồ nhiệt DSC được cung cấp trong Hình 15. Dạng IC được xác nhận là dạng tinh thể khan, không được solvat hóa.

Ví dụ 11. Muối của axit hydrobromic (HBr) và 2-(3-(8-Amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit

2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit không bazơ (98,81mg) được hòa tan trong 2,5mL metanol trong lọ thủy tinh trong suốt dung tích 4mL. 42,4μL dung dịch HBr 6M chứa nước (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch này và được trộn đều. Dung dịch này được làm bay hơi ở nhiệt độ phòng để thu được tinh thể muối HBr.

Ví dụ 12. Đặc trưng của Đơn tinh thể muối axit hydrobromic (HBr) của 2-(3-(8-Amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit

Dữ liệu Tinh thể: C₃₅ H₃₂ Br₂ F₁₂ N₁₀ O₅, từ metanol, không màu, tấm không đều, ~0,450 x 0,210 x 0,060mm, đơn tà, C₂, $a = 20,055(7)$ Å, $b = 10,115(4)$ Å, $c = 21,363(8)$ Å, $\beta = 94,953(7)$, Thể tích = $4318(3)$ Å³, $Z = 4$, $T = -40^\circ\text{C}$, khối lượng Công thức = 1060,52, Mật độ = $1,631\text{ g/cm}^3$, $\mu(\text{Mo}) = 1,98\text{mm}^{-1}$.

Thu thập dữ liệu: Việc thu thập dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống Bruker SMART APEX-II CCD, bức xạ MoK α , ống tiêu cự tiêu chuẩn, công suất anot = 50kV x 30mA, khoảng cách từ tinh thể đến tấm = 5,0cm, 512 x 512 điểm ảnh/khung, tâm chùm = (259,19, 253,13), tổng số khung = 2635, dao động/khung = $0,50^\circ$, phơi sáng/khung = 40,1 giây/khung, tích hợp SAINT, hkl cực tiểu/cực đại = (-26,26,-12,13,-27,27), đầu vào dữ liệu cho shelx = 38968, dữ liệu duy nhất = 9756, khoảng hai-theta = từ $4,51$ đến $55,43^\circ$, tính hoàn toàn cho hai-theta $55,43 = 99,60\%$, $R(\text{int-}\lambda) = 0,0672$, áp dụng hiệu chỉnh SADABS.

Giải pháp và Tinh chỉnh: Cấu trúc tinh thể được hòa tan bằng cách sử dụng XS(Shelxtl) và được tinh chỉnh bằng cách sử dụng gói phần mềm shelxtl. Việc tinh chỉnh bằng bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên F^2 , các hệ số tán xạ từ Int. Tab. Vol C các Bảng 4,2,6,8 và 6,1,1,4, số dữ liệu = 9756, số các lần giữ lại = 1, số lượng các thông số = 584, tỷ lệ dữ liệu/thông số = 16,71, sự phù hợp trên $F^2 = 1,14$, các chỉ số R [$I > 4\sigma(I)$] $R_1 = 0,0648$, $wR_2 = 0,1560$, các chỉ số R (tất cả dữ liệu) $R_1 = 0,1004$, $wR_2 = 0,1719$, đỉnh và lỗ chênh lệch tối đa = $1,795$ và $-0,642\text{ e/Å}^3$, thông số vảy được tinh chỉnh = $0,038(6)$. Tất cả nguyên tử hydro được lý tưởng hóa bằng cách sử dụng mô hình cuội. Bảng 7 thể hiện các tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và các thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương ($\text{Å}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ được định nghĩa là một phần ba của vết tenxơ U_{ij} trực giao. Bảng 8 thể hiện độ dài liên kết [Å] và góc [độ]. Bảng 9 thể hiện các thông số dịch chuyển dị hướng ($\text{Å}^2 \times 10^3$).

Các kết quả: Phân tích này đã khẳng định cấu trúc của muối axit hydrobromic của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit. Đơn vị không đối xứng chứa hai phân tử của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, hai bromua để cân bằng điện tích, và một phân tử dung môi metanol, như được thể hiện trong các Hình 16A-16B. Việc thiết lập đối hình là dựa trên thông số Flack mà được tinh chỉnh thành $0,038(6)$. Nghiên cứu này xác định cấu hình tuyệt đối tại các tâm bất đối xứng $C_{15} = S$ - và $C_{35} = S$ -.

Bảng 7.

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

C(1)	4279(4)	12394(8)	2289(4)	28(2)
C(2)	4303(4)	11526(9)	2766(4)	32(2)
C(3)	5320(4)	12256(9)	2717(4)	31(2)
C(4)	6017(4)	12567(10)	2820(4)	35(2)
C(5)	5853(4)	13980(9)	1980(4)	33(2)
C(6)	5199(4)	13700(9)	1858(4)	34(2)
C(7)	6210(5)	14906(11)	1569(5)	49(3)
C(8)	3706(4)	12918(9)	1867(4)	31(2)
C(9)	3210(4)	12062(10)	1606(4)	35(2)
C(10)	2685(4)	12628(10)	1211(4)	39(2)
C(11)	2677(4)	13941(10)	1064(4)	34(2)
C(12)	3181(4)	14780(9)	1310(4)	29(2)
C(13)	3678(4)	14244(8)	1725(3)	26(2)
C(14)	3214(5)	10601(11)	1716(6)	54(3)
C(15)	3278(4)	16231(9)	1162(4)	28(2)
C(16)	2819(5)	16748(10)	589(4)	36(2)
C(17)	3181(4)	17041(9)	1765(4)	29(2)
C(21)	2216(4)	12663(9)	3209(4)	31(2)
C(22)	2176(4)	13579(10)	2730(4)	36(2)
C(23)	1158(4)	12776(9)	2745(4)	32(2)
C(24)	462(4)	12442(10)	2644(4)	34(2)
C(25)	628(4)	11023(9)	3491(4)	35(2)
C(26)	1280(4)	11327(8)	3631(4)	33(2)
C(27)	287(4)	10187(10)	3932(5)	42(2)
C(28)	2774(4)	12198(8)	3629(4)	27(2)
C(29)	3264(4)	13027(8)	3916(4)	30(2)
C(30)	3753(5)	12484(9)	4315(4)	35(2)
C(31)	3802(4)	11136(9)	4439(4)	32(2)
C(32)	3317(4)	10301(8)	4149(4)	22(2)
C(33)	2819(4)	10830(8)	3738(4)	26(2)
C(34)	3239(5)	14511(10)	3811(5)	45(2)
C(35)	3344(4)	8814(9)	4276(4)	29(2)

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

Bảng 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)

Bảng 9.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(1)	47(1)	38(1)	38(1)	8(1)	-8(1)	5(1)
Br(2)	62(1)	48(1)	52(1)	12(1)	-1(1)	10(1)
F(1)	56(4)	48(4)	66(4)	-1(3)	28(3)	-3(3)
F(2)	77(4)	53(4)	79(4)	-12(4)	25(3)	-43(4)
F(3)	50(4)	68(5)	110(5)	59(5)	15(4)	8(4)
F(4)	82(5)	80(5)	29(3)	2(3)	-6(3)	13(4)
F(5)	42(3)	56(4)	58(3)	8(3)	-17(3)	10(3)
F(6)	84(5)	43(4)	62(4)	21(3)	-6(3)	10(3)
F(21)	53(4)	53(4)	68(4)	8(3)	28(3)	10(3)

F(22) 95(5) 38(4) 107(5) -13(4) 52(4) -32(4)
 F(23) 43(4) 103(7) 143(7) 85(6) 21(4) 6(4)
 F(24) 46(3) 68(4) 40(3) -9(3) 17(2) -8(3)
 F(25) 20(2) 46(3) 61(3) 8(3) 7(2) 0(2)
 F(26) 55(3) 25(3) 70(4) 8(3) 17(3) -7(2)
 O(1) 31(3) 43(4) 37(3) 9(3) 10(3) 5(3)
 O(2) 37(4) 51(5) 40(3) -5(3) 1(3) -7(3)
 O(21) 30(3) 34(4) 31(3) 0(3) -8(2) 1(3)
 O(22) 19(3) 45(4) 44(3) -13(3) -3(2) -2(3)
 O(40) 72(5) 83(7) 72(5) 6(5) 14(4) -2(5)
 N(1) 27(4) 34(5) 45(4) 12(4) -4(3) -3(3)
 N(2) 20(3) 39(5) 49(5) 4(4) -2(3) 0(3)
 N(3) 19(3) 31(4) 35(4) 6(3) -2(3) 0(3)
 N(4) 28(4) 56(6) 50(5) 16(4) -7(3) -7(4)
 N(5) 26(4) 46(5) 44(4) -12(4) 2(3) 3(3)
 N(21) 27(4) 35(5) 37(4) 13(4) 2(3) 6(3)
 N(22) 20(4) 36(5) 62(5) 2(4) 6(3) 1(3)
 N(23) 21(3) 28(4) 45(4) 7(3) 10(3) 5(3)
 N(24) 25(4) 67(7) 58(5) 15(5) -4(4) -10(4)
 N(25) 23(4) 59(6) 35(4) -18(4) -5(3) 4(3)
 C(1) 17(4) 24(4) 41(5) 8(4) -1(3) 1(3)
 C(2) 18(4) 33(5) 44(5) 3(4) -2(3) -2(3)
 C(3) 22(4) 29(5) 44(5) 8(4) 2(4) -4(4)
 C(4) 27(5) 34(5) 44(5) 3(4) 1(4) 2(4)
 C(5) 26(4) 29(5) 45(5) 8(4) 5(4) 2(4)
 C(6) 27(4) 33(5) 41(5) 6(4) 3(4) 1(4)
 C(7) 36(5) 41(6) 70(7) 14(5) 12(5) -4(5)
 C(8) 26(4) 35(5) 31(4) -3(4) 0(3) 5(4)
 C(9) 25(4) 34(6) 47(5) -6(4) -2(4) -4(4)
 C(10) 30(5) 43(6) 44(5) -1(5) -4(4) -5(4)
 C(11) 33(5) 39(5) 31(4) 3(4) -7(4) 0(4)
 C(12) 24(4) 30(5) 34(4) -4(4) 6(3) -6(3)

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

Ví dụ A. Xét nghiệm THP-1 RPS6 ELISA

Để đo Protein Ribosom được phosphoryl hóa S6 (RPS6) trong các dịch ly giải tế bào, các tế bào THP-1 (Bạch cầu đơn nhân cấp tính ở người) được mua từ ATCC (Manassas, VA) và được duy trì trong RPMI với FBS 10% (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Đối với xét nghiệm, các tế bào THP-1 được bỏ đối huyết thanh qua đêm trong RPMI, sau đó được phủ trong RPMI (2×10^5 tế bào/giếng trong 90 μ L) vào đĩa được xử lý nuôi cấy mô đáy phẳng 96 giếng (Corning, Corning, NY), không có hoặc có khoảng

nồng độ của các hợp chất thử nghiệm. Các đĩa phủ được ủ trong khoảng thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 37°C, CO₂ 5% sau đó được xử lý có hoặc không có MCP-1 10nM (MYBioSource, San Diego, CA) trong khoảng thời gian 15 phút ở nhiệt độ 37°C, CO₂ 5%. Các tấm được ly tâm ở 1600vòng trên phút (RPM) và dịch nổi được loại bỏ. Các tế bào được dung giải trong Đệm Ly giải (Cell Signaling, Danvers, MA) với Chất ức chế Proteaza (Calbiochem/EMD, Đức), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) trong khoảng thời gian 30 phút trên đá ướt. Các dịch ly giải tế bào được đông lạnh ở nhiệt độ -80°C trước khi thử nghiệm. Các dịch ly giải được thử nghiệm trong Phospho-RPS6 ELISA Người/Chuột nhắt/Chuột (R&D Systems, Inc. Minn, MN). Đĩa này được đo bằng cách sử dụng đầu đọc vi tấm (SpectraMax M5 – Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) được thiết lập ở 450nm với hiệu chỉnh bước sóng là 540. Việc xác định IC₅₀ được thực hiện bằng cách khớp đường cong của phần trăm ức chế chất ức chế so với lôga của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 5.0.

Ví dụ B. Xét nghiệm lân cận nhấp nháy PI3K-γ

Các chất

[γ-³³P]ATP (10 mCi/mL) và các hạt nhấp nháy YSi SPA ngưng kết tổ mầm lúa mì (WGA-Wheat Germ Agglutinin) được mua từ Perkin–Elmer (Waltham, MA). Cơ chất Lipit kinaza, D-myo-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoylglyceryl, liên kết 3-O-phospho (PIP₂), CAS 204858-53-7, được mua từ Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Protein ở Người tái tổ hợp PI3Kγ (p110γ) được mua từ Life technology (Grand Island, NY). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS và CHAPS được mua từ SigmaAldrich (St. Louis, MO).

Phản ứng kinaza được tiến hành trong đĩa trắng Greiner Bio-one 384-giếng polystyren từ Thermo Fisher Scientific ở thể tích cuối 25μL. Các chất ức chế trước hết được pha loãng theo từng loạt trong DMSO và được bổ sung vào các giếng đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong xét nghiệm là 2%. Xét nghiệm PI3Kγ được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong MOPS 20mM, pH 6,7, MgCl₂ 10mM, DTT 5mM và CHAPS 0,03%. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung ATP, hỗn hợp phản ứng cuối cùng gồm có PIP₂ 20μM, ATP 2μM, ATP 0,5 μCi [γ-³³P], PI3Kγ 13nM. Các chất phản ứng được ủ trong khoảng thời gian 120 phút và được kết thúc bằng cách bổ sung 40μL các hạt SPA lơ lửng trong dung dịch đệm dập tắt: kali

phosphat 163mM pH 7,8, glyxerol 20%, EDTA 25mM. Nồng độ cuối cùng của các hạt SPA là 1,0 mg/mL. Sau khi bịt kín tấm, các tấm được lắc qua đêm ở nhiệt độ phòng và được ly tâm ở 1500 vòng trên phút trong khoảng thời gian 10 phút, hoạt tính phóng xạ của sản phẩm được xác định bằng cách đếm nhấp nháy trên Topcount (Perkin–Elmer). Việc xác định IC₅₀ được thực hiện bằng cách khớp đường cong phần trăm hoạt tính đối chứng dung môi so với lôga của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 6.0.

Ví dụ C. Xét nghiệm lân cận nhấp nháy PI3Kδ

Các chất

[γ -³³P]ATP (10 mCi/mL) và các hạt nhấp nháy YSi SPA ngưng kết tổ mầm lúa mì (WGA- Wheat Germ Agglutinin) được mua từ Perkin–Elmer (Waltham, MA). Cơ chất Lipit kinaza, D-myo-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoylglyxeryl, liên kết 3-O-phospho (PIP₂), CAS 204858-53-7, được mua từ Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Protein ở Người tái tổ hợp PI3Kδ (p110δ/p85α) được mua từ Eurofins (St Charles, MO). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS và CHAPS được mua từ SigmaAldrich (St. Louis, MO).

Phản ứng kinaza được tiến hành trong đĩa trắng Greiner Bio-one 384-giếng polystyren từ Thermo Fisher Scientific ở thể tích cuối là 25μL. Các chất ức chế trước hết được pha loãng theo từng loạt trong DMSO và được bổ sung vào các giếng đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong xét nghiệm là 2%. Xét nghiệm PI3Kδ được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong MOPS 20mM, pH 6,7, MgCl₂ 10mM, DTT 5mM và CHAPS 0,03%. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung ATP, hỗn hợp phản ứng cuối cùng bao gồm PIP₂ 20μM, ATP 2μM, ATP 0,5 μCi [γ -³³P], PI3Kδ 3,4nM. Các chất phản ứng được ủ trong khoảng thời gian 120 phút và được kết thúc bằng cách bổ sung 40μL các hạt SPA lơ lửng trong dung dịch đệm dập tắt: kali phosphat 163 mM pH 7,8, glyxerol 20%, EDTA 25mM. Nồng độ cuối cùng của hạt SPA là 1,0 mg/mL. Sau khi bịt kín tấm, các tấm được lắc qua đêm ở nhiệt độ phòng và được ly tâm ở 1500 vòng trên phút trong khoảng thời gian 10 phút, hoạt tính phóng xạ được xác định bằng cách đếm nhấp nháy trên Topcount (PerkinElmer). Việc xác định IC₅₀ được thực hiện bằng cách khớp đường cong phần trăm hoạt tính đối chứng dung môi so với lôga của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 6.0.

Hợp chất trong Các ví dụ 1, 5, 6 và 9 được thử nghiệm trong các xét nghiệm được mô tả trong Các ví dụ A, B và C, và được phát hiện là có các trị số IC_{50} được thể hiện trong Bảng A dưới đây.

Bảng A. Các trị số IC_{50}

Ví dụ số	IC_{50} PI3K γ (nM)	IC_{50} PI3K δ (nM)	IC_{50} PI3K γ _THP1_RPS6_EL ISA (nM)
1	+	+	#
5	+	++	####
6	+	++	##
9	+	+	##

+ dùng để chỉ $IC_{50} \leq 100\text{nM}$; ++ dùng để chỉ $IC_{50} \leq 500\text{nM}$; +++ dùng để chỉ $IC_{50} < 2000\text{nM}$; ++++ dùng để chỉ $IC_{50} \geq 2000\text{nM}$.

dùng để chỉ $IC_{50} \leq 100\text{nM}$; ## dùng để chỉ $IC_{50} \leq 500\text{nM}$; ### dùng để chỉ $IC_{50} < 1000\text{nM}$; #### dùng để chỉ $IC_{50} \geq 1000\text{nM}$.

Các cải biến khác nhau theo sáng chế, ngoài các cải biến được mô tả trong bản mô tả này, sẽ được thấy rõ bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này từ phần mô tả nêu trên. Các cải biến này cũng được dự định là nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm tất cả bằng sáng chế, đơn sáng chế, và các tài liệu công bố, được trích dẫn trong sáng chế này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dạng tinh thể của hợp chất 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit.
2. Dạng tinh thể theo điểm 1, dạng tinh thể này có dạng khan và không được solvat hóa.
3. Dạng tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, dạng tinh thể này có dạng IA, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm:
 - (i) ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , ở $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (ii) ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , ở $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iii) các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; và/hoặc
 - (iv) 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; và $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.
4. Dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 3, dạng tinh thể này có:
 - (i) mẫu nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Hình 1;
 - (ii) biểu đồ nhiệt DSC bao gồm đỉnh thu nhiệt có cực đại ở nhiệt độ khoảng 193°C ;
 - (iii) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt quét vi sai (DSC- differential scanning calorimetry) như được thể hiện trong Hình 2; và/hoặc
 - (iv) phân tích nhiệt trọng lượng (TGA- thermogravimetric analysis) như được thể hiện trong Hình 3.
5. Dạng tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, dạng tinh thể này có dạng IIA, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm:
 - (i) ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , ở $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (ii) ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , ở $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iii) ít nhất hai đỉnh, tính theo 2θ , ở $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ và $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iiv) ít nhất hai đỉnh, tính theo 2θ , ở $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ và $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (v) các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; và $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; và/hoặc

(vi) 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

6. Dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2, và 5, dạng tinh thể này có:

(i) mẫu nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Hình 4;

(ii) biểu đồ nhiệt DSC bao gồm đỉnh thu nhiệt có cực đại ở nhiệt độ khoảng 180°C ;

(iii) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt quét vi sai (DSC- differential scanning calorimetry) như được thể hiện trong Hình 5; và/hoặc

(iv) có phân tích nhiệt trọng lượng (TGA- thermogravimetric analysis) như được thể hiện trong Hình 6.

7. Dạng tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, dạng tinh thể này có dạng IIIA, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm:

(i) các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; và $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; và/hoặc

(ii) 4 hoặc nhiều hơn trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; và $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

8. Dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2, và 7, dạng tinh thể này có:

(i) mẫu nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Hình 7;

(ii) biểu đồ nhiệt DSC bao gồm đỉnh thu nhiệt có cực đại ở nhiệt độ khoảng 143°C ;

(iii) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt quét vi sai (DSC- differential scanning calorimetry) như được thể hiện trong Hình 8; và/hoặc

(iv) phân tích nhiệt trọng lượng (TGA- thermogravimetric analysis) như được thể hiện trong Hình 9.

9. Muối là muối của axit hydrobromic và 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit.

10. Muối theo điểm 9, mà có hệ số tỷ lệ lượng 1:1 của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit với axit hydrobromic.

11. Muối theo điểm 9 hoặc 10, muối này có dạng tinh thể.

12. Dạng tinh thể theo điểm 11, dạng tinh thể này là dạng tinh thể được solvat hóa, tùy ý là dạng tinh thể metanol solvat.

13. Chế phẩm bao gồm dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 8 và 12 hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 9 đến 11; tùy ý trong đó chế phẩm nêu trên còn chứa ít nhất một chất mang dược dụng.

14. Phương pháp ức chế hoạt tính của PI3K γ kinaza, bao gồm bước cho kinaza tiếp xúc *ex vivo* với dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 8 và 12 hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 9 đến 11; tùy ý trong đó dạng tinh thể nêu trên là chất ức chế chọn lọc cho PI3K γ hơn một hoặc nhiều trong số PI3K α , PI3K β , và PI3K δ .

15. Quy trình điều chế dạng tinh thể của hợp chất 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, bao gồm bước hòa tan hợp chất trong dung môi để tạo thành hỗn hợp và làm kết tinh hợp chất từ hỗn hợp.

16. Quy trình theo điểm 15, trong đó dung môi này bao gồm isopropyl axetat; tùy ý trong đó dung môi này còn chứa heptan.

17. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 15 hoặc 16, trong đó quy trình này còn bao gồm bước làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng nhiệt độ từ 70°C đến 90°C; tùy ý trong đó quy trình này còn bao gồm bước làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng.

18. Quy trình theo điểm 15, trong đó dung môi này chứa metanol.

19. Quy trình theo điểm 15, trong đó quy trình này còn bao gồm bước làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 70°C; tùy ý trong đó quy trình này còn bao gồm bước làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng.

20. Quy trình điều chế muối axit hydrobromic của hợp chất 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-methylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit, bao gồm bước hòa tan hợp chất này trong dung môi để tạo thành hỗn hợp và bổ sung axit hydrobromic vào hỗn hợp.

21. Quy trình theo điểm 20, trong đó dung môi này chứa metanol.

22. Quy trình theo điểm 20 hoặc 21, trong đó:

(i) axit hydrobromic được bổ sung vào hỗn hợp làm dung dịch chứa nước của axit hydrobromic;

(ii) lượng dư của axit hydrobromic được bổ sung vào hỗn hợp này trên cơ sở 1 đương lượng của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit; và/hoặc

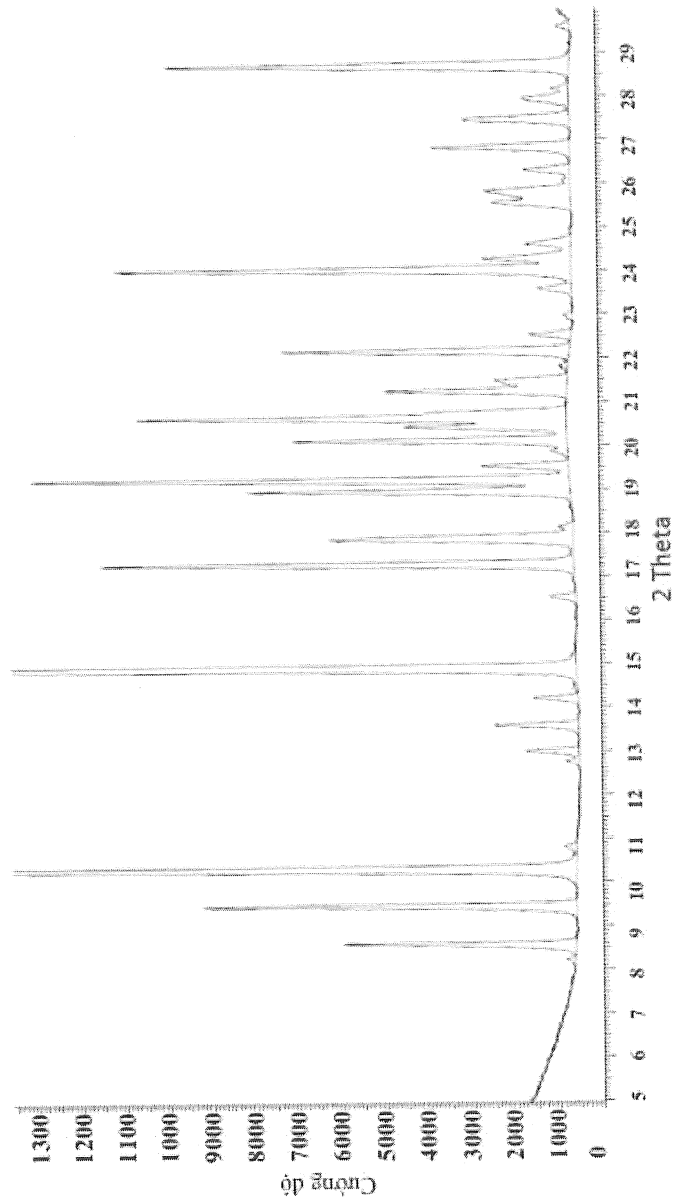
(iii) khoảng từ 1,1 đến 1,5 đương lượng của axit hydrobromic được bổ sung vào hỗn hợp trên cơ sở 1 đương lượng của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit.

23. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 20 đến 22, còn bao gồm về cơ bản bước phân tách muối của axit hydrobromic và 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit.

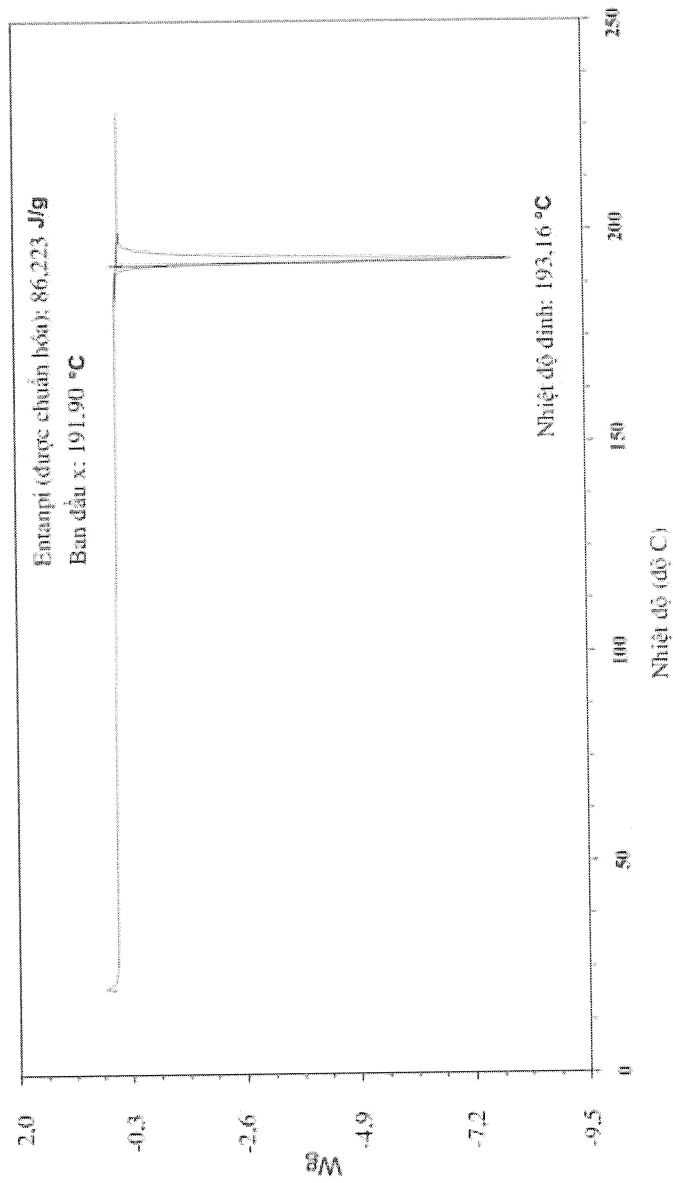
24. Quy trình theo điểm 23, trong đó muối axit hydrobromic của 2-(3-(8-amino-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifloro-2-hydroxypropanamit được phân tách dưới dạng tinh thể; tùy ý là dạng tinh thể metanol solvat.

1/17

Hình 1
XPRD của Dạng IA

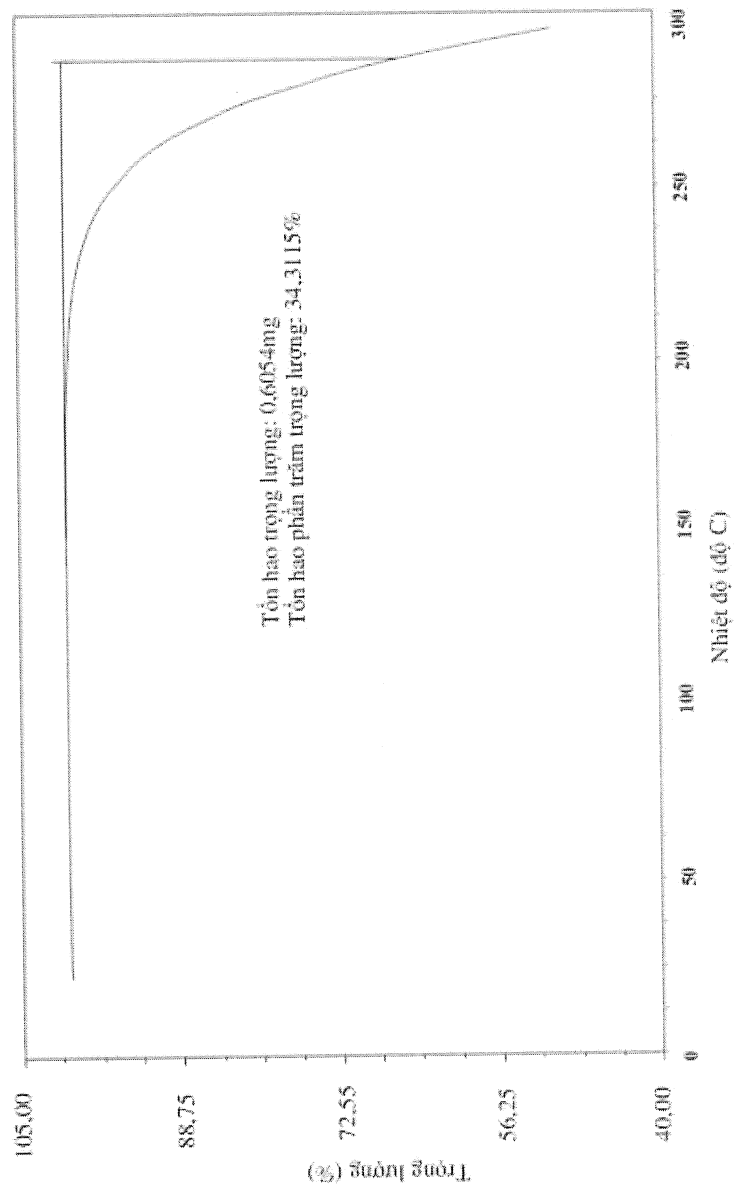


Hình 2
DSC của Dạng IA

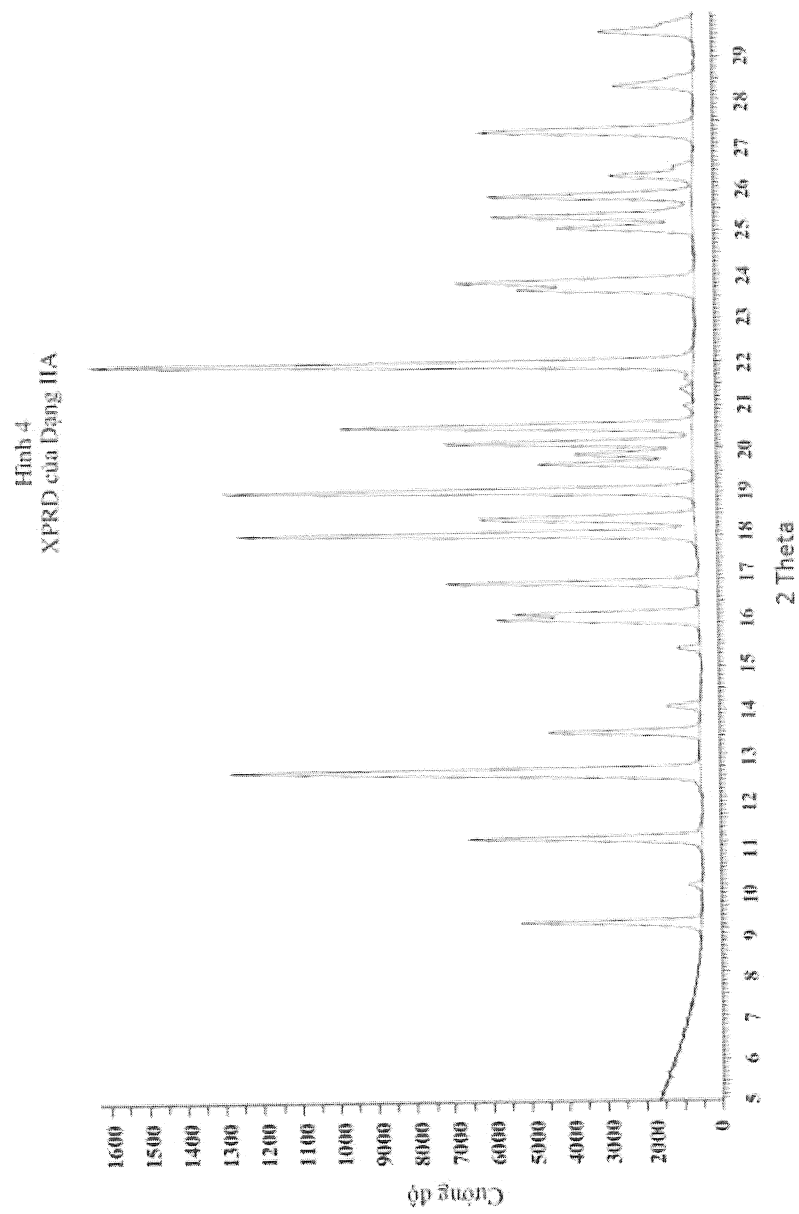


3/17

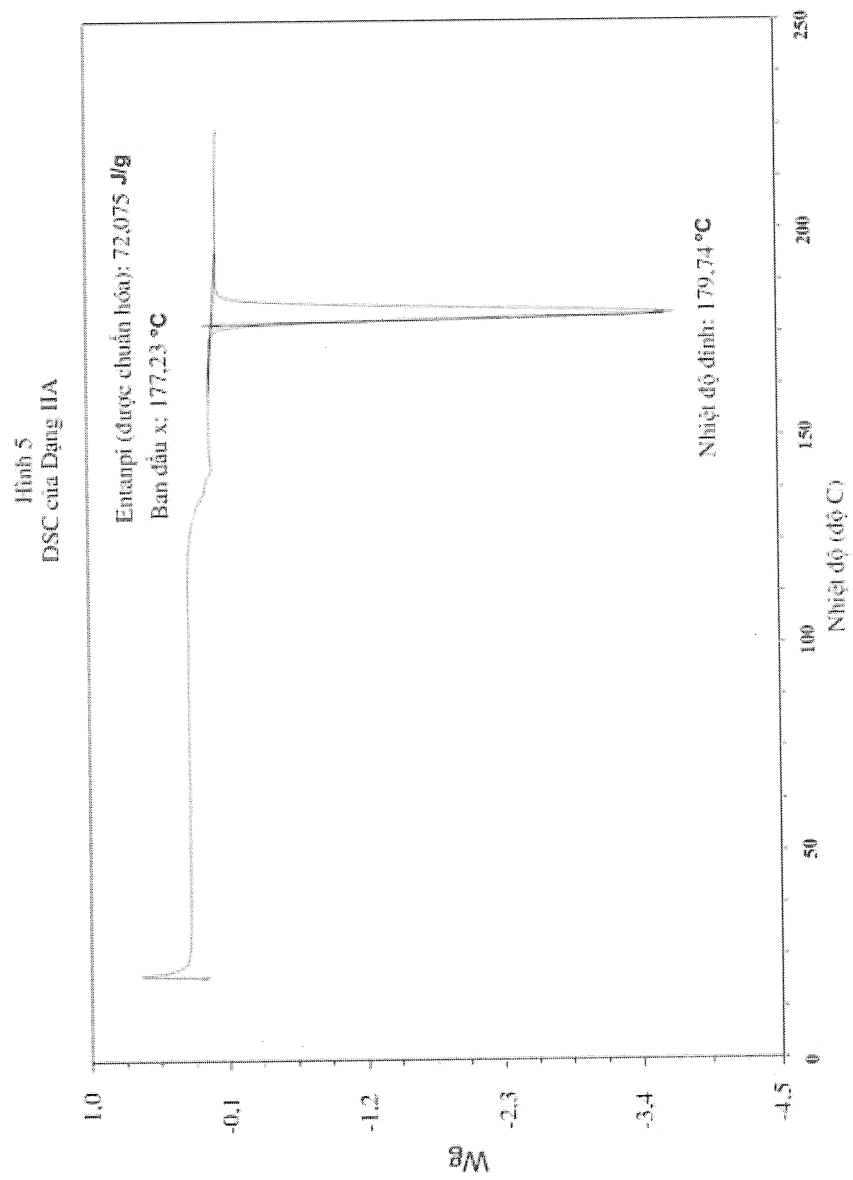
Hình 3
TGA của Dạng IA



4/17

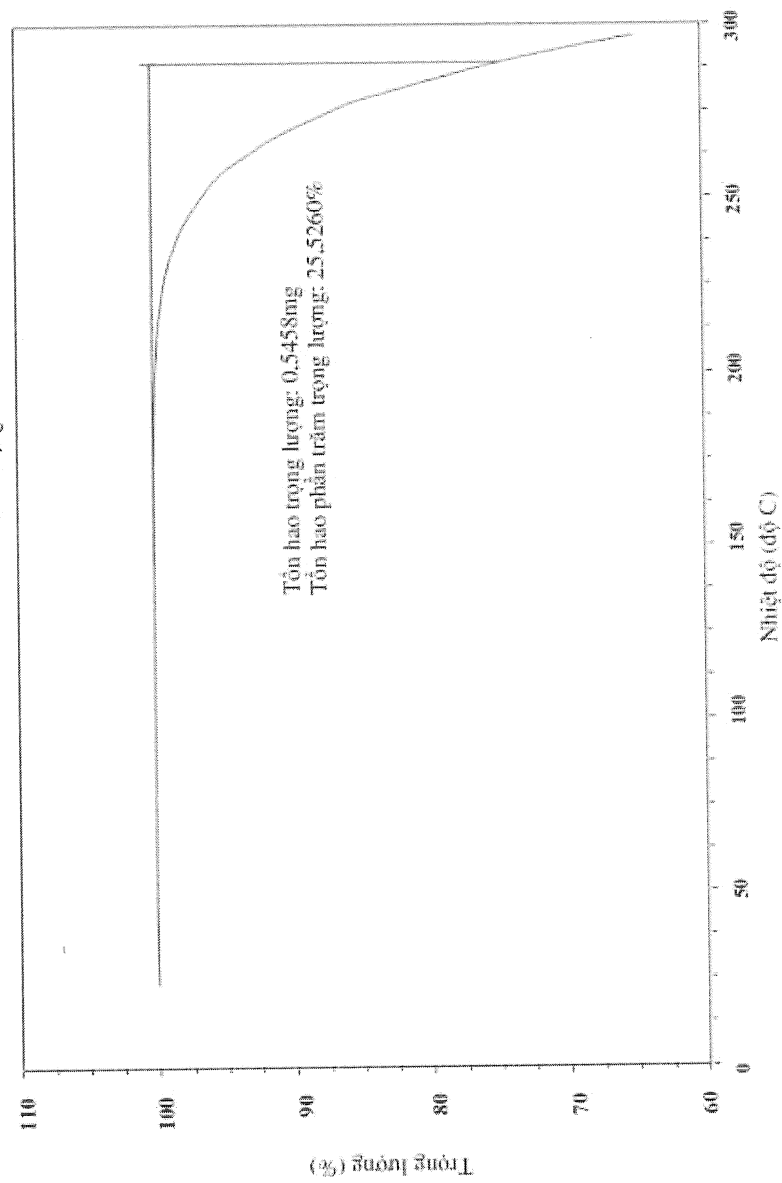


5/17



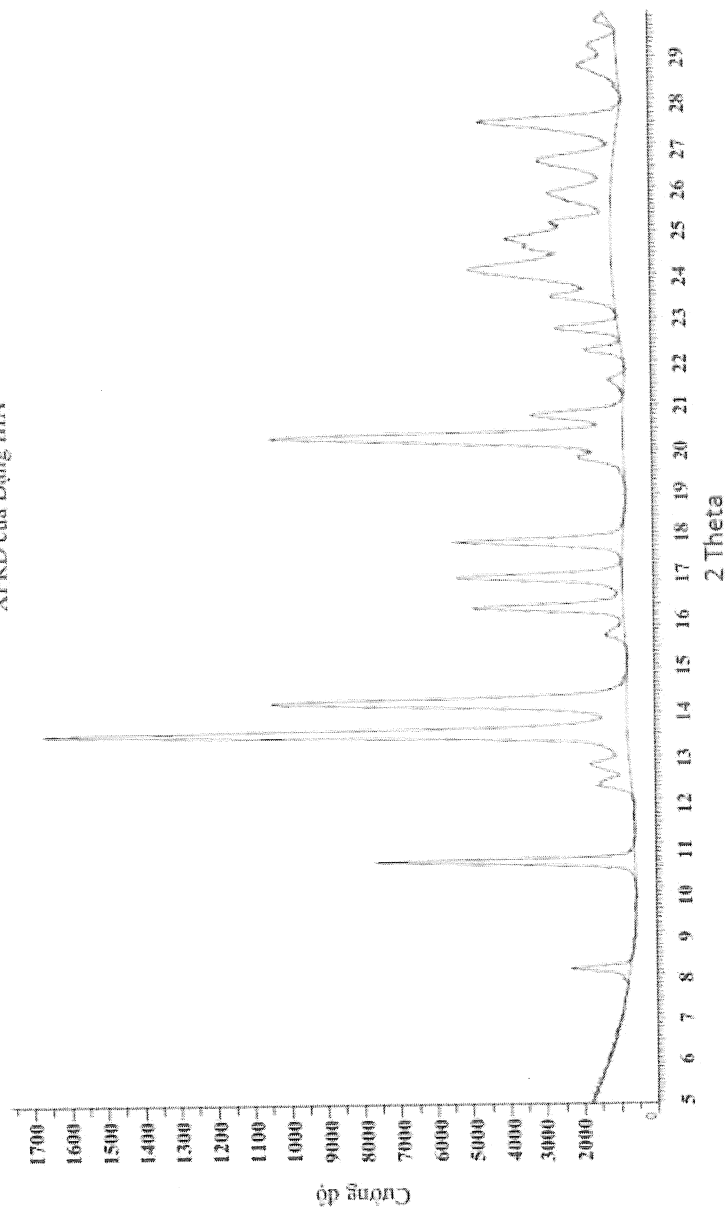
6/17

Hình 6
TGA của Dạng IIA



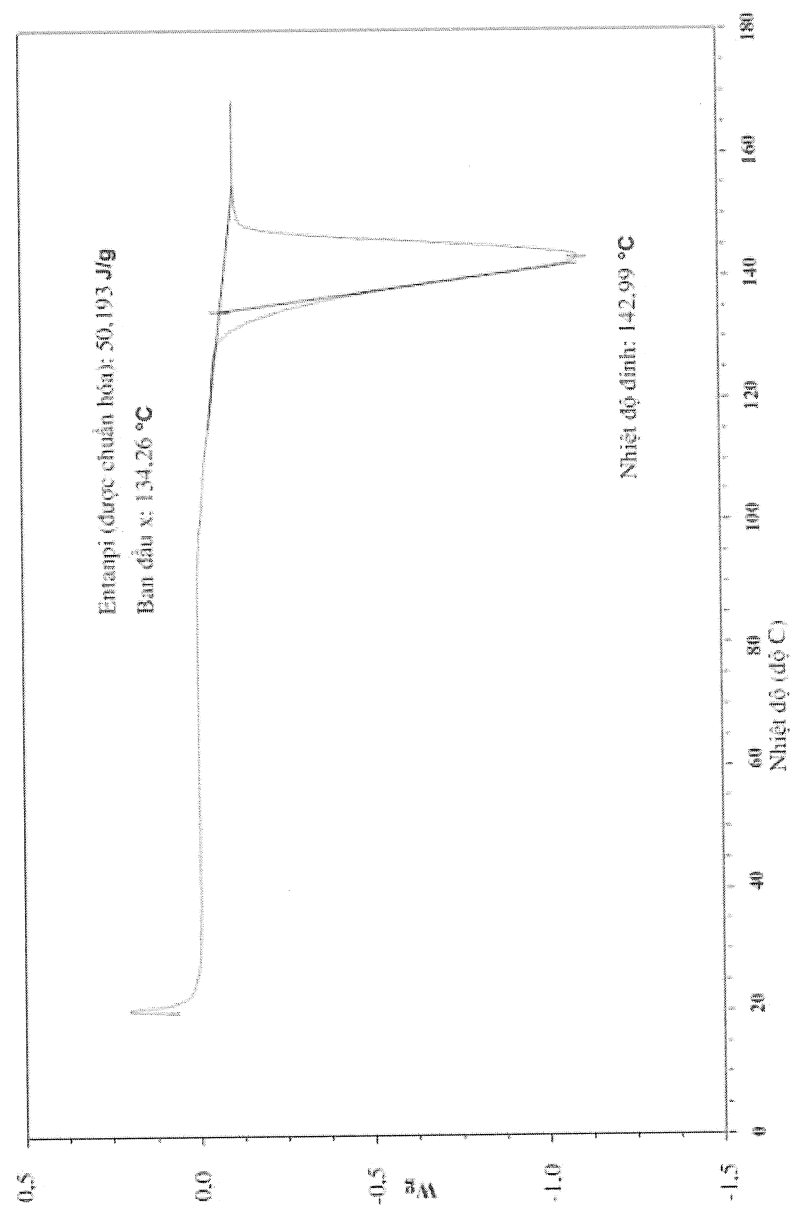
7/17

Hình 7
XPRD của Dạng IIIA

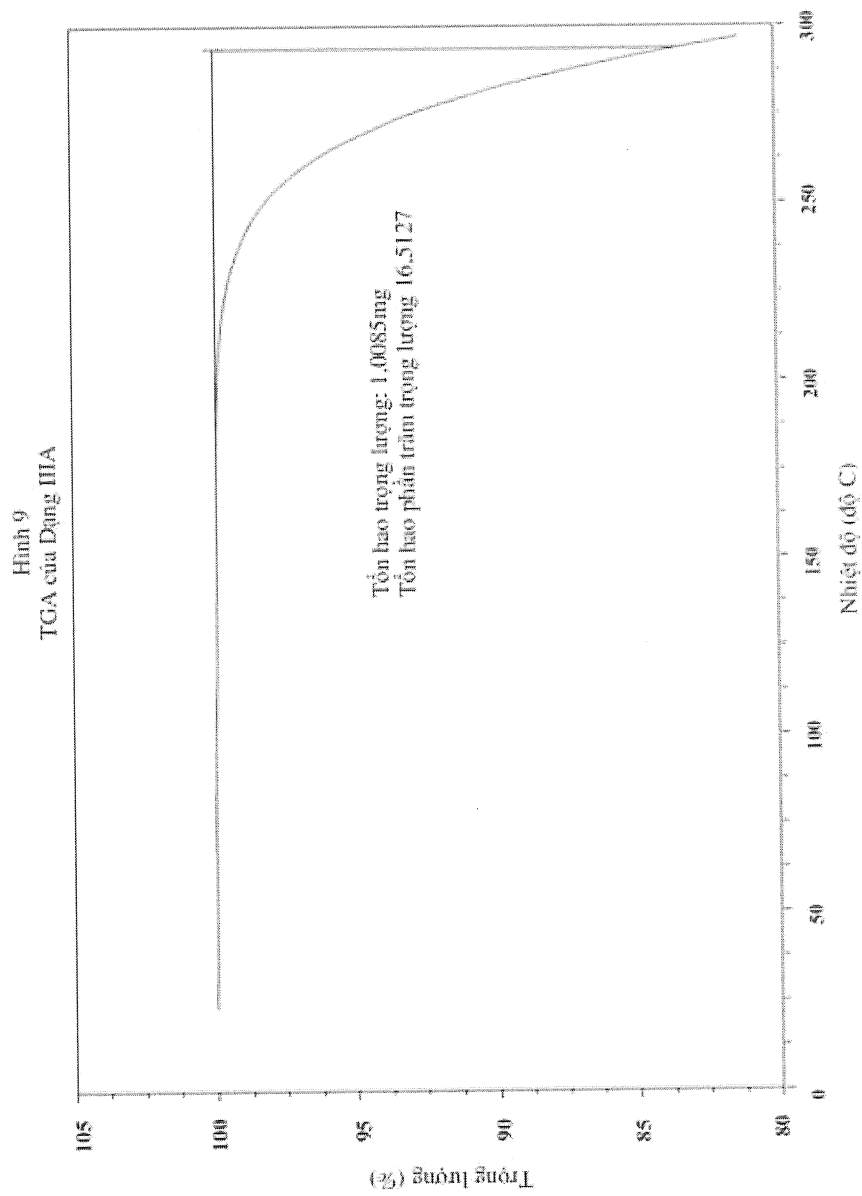


8/17

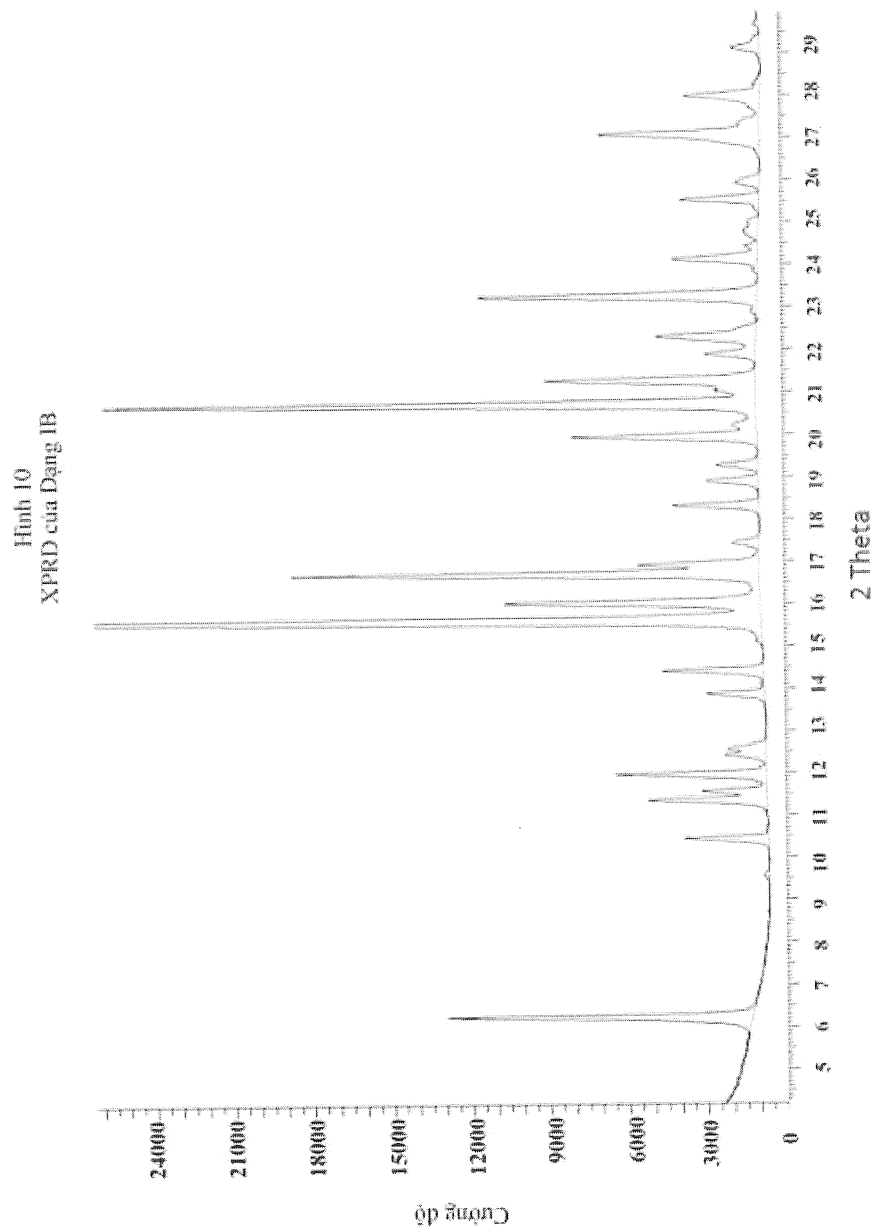
Hình 8
DSC của dạng IIIA



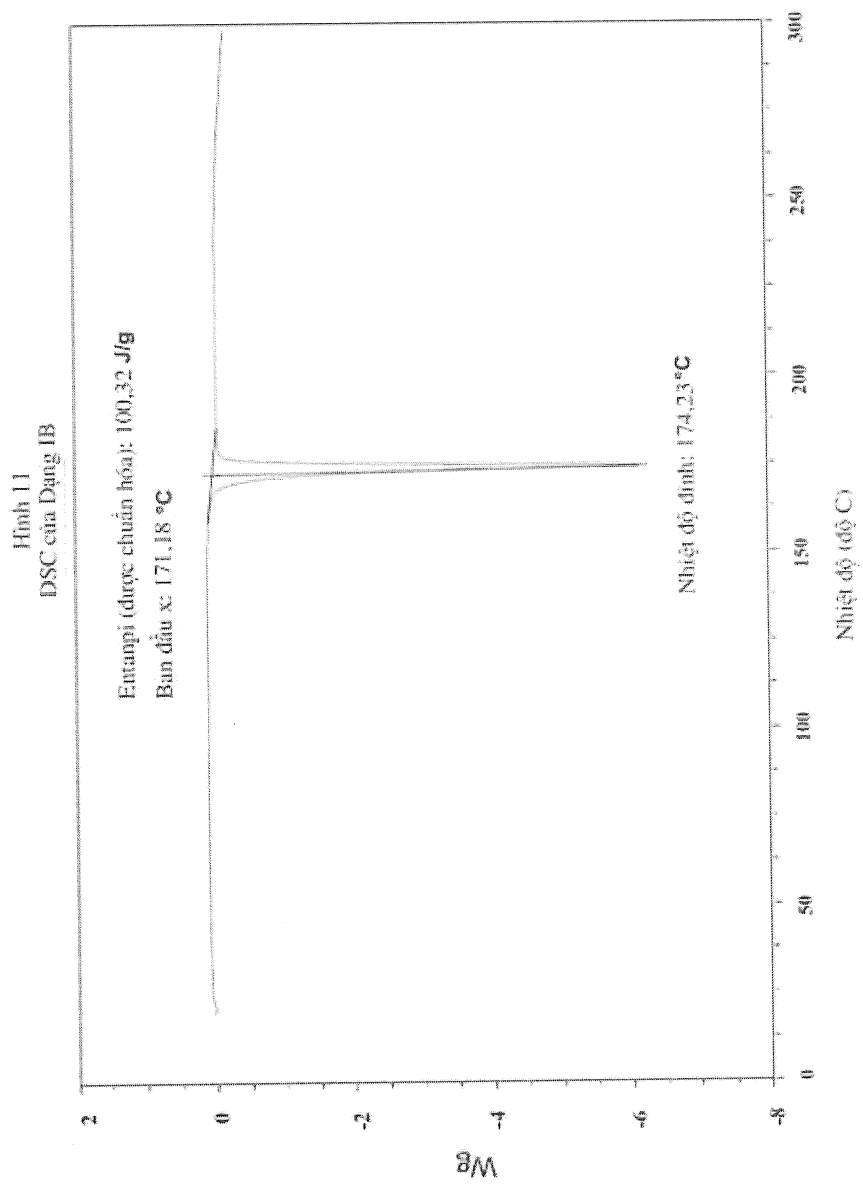
9/17



10/17

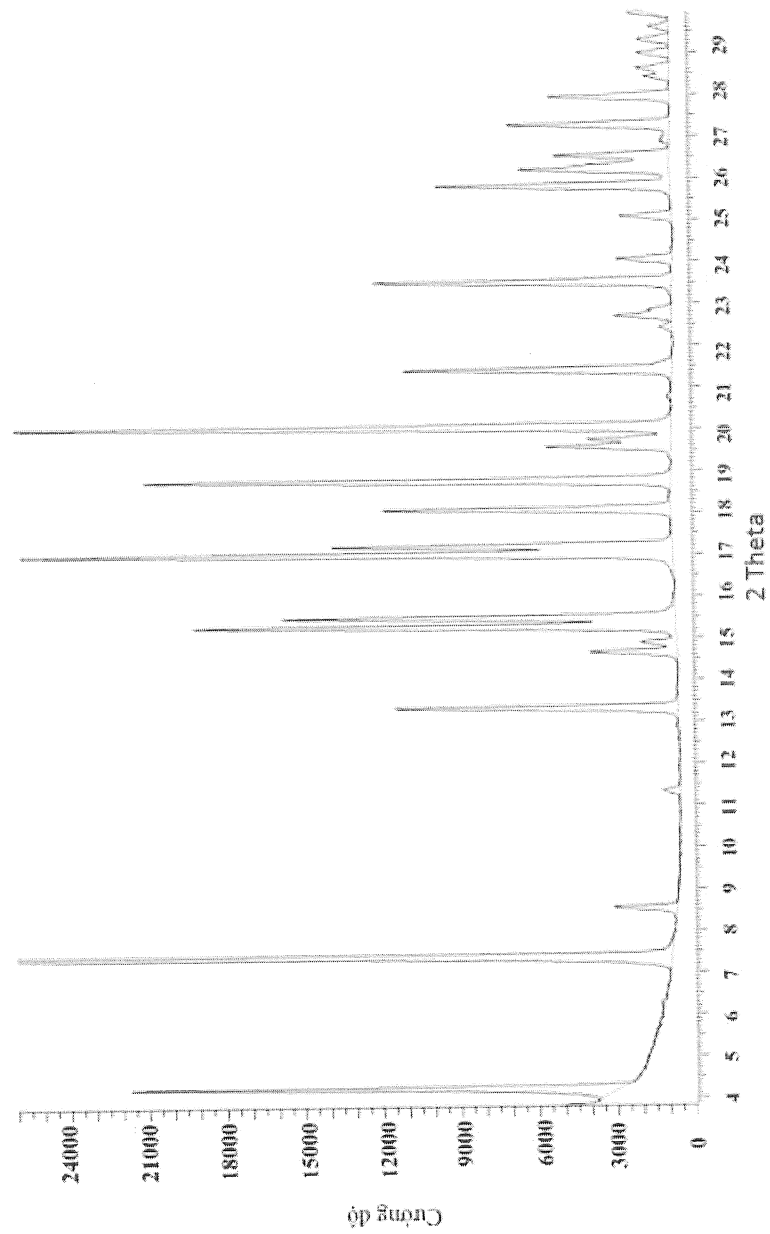


11/17

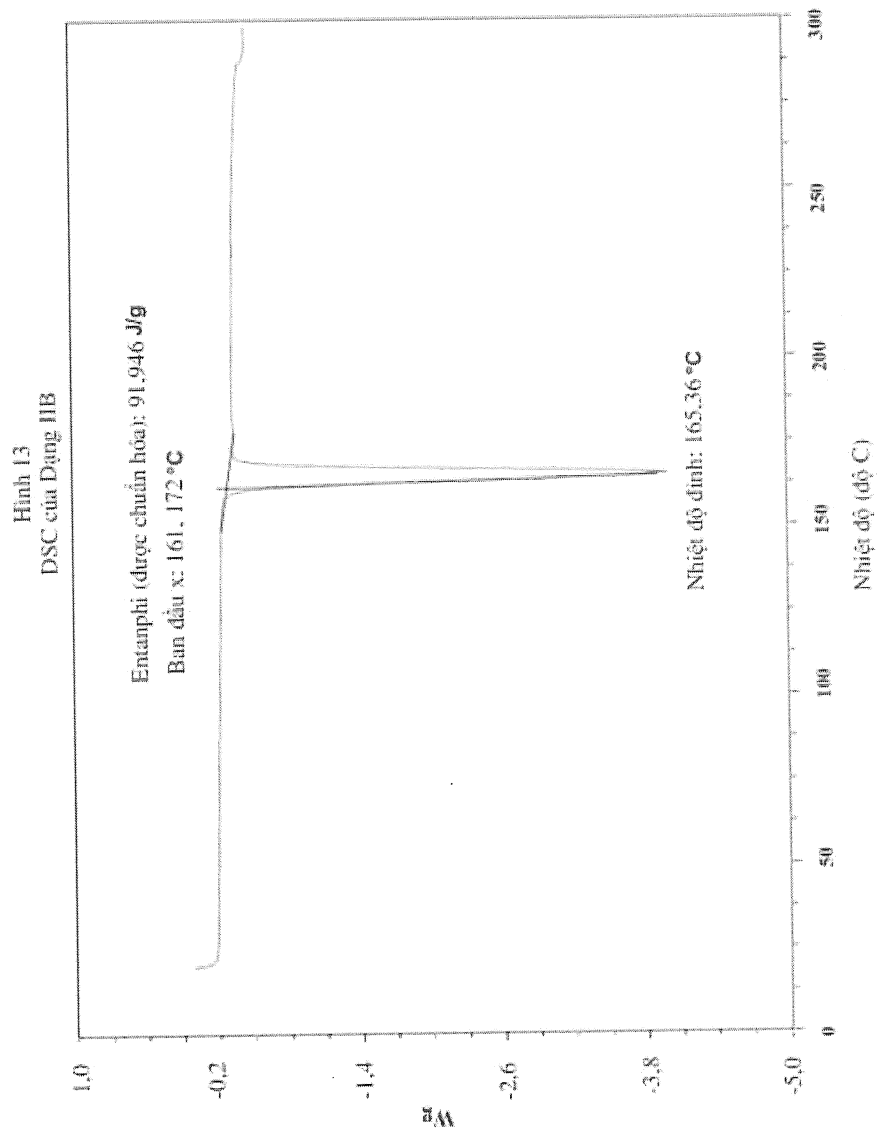


12/17

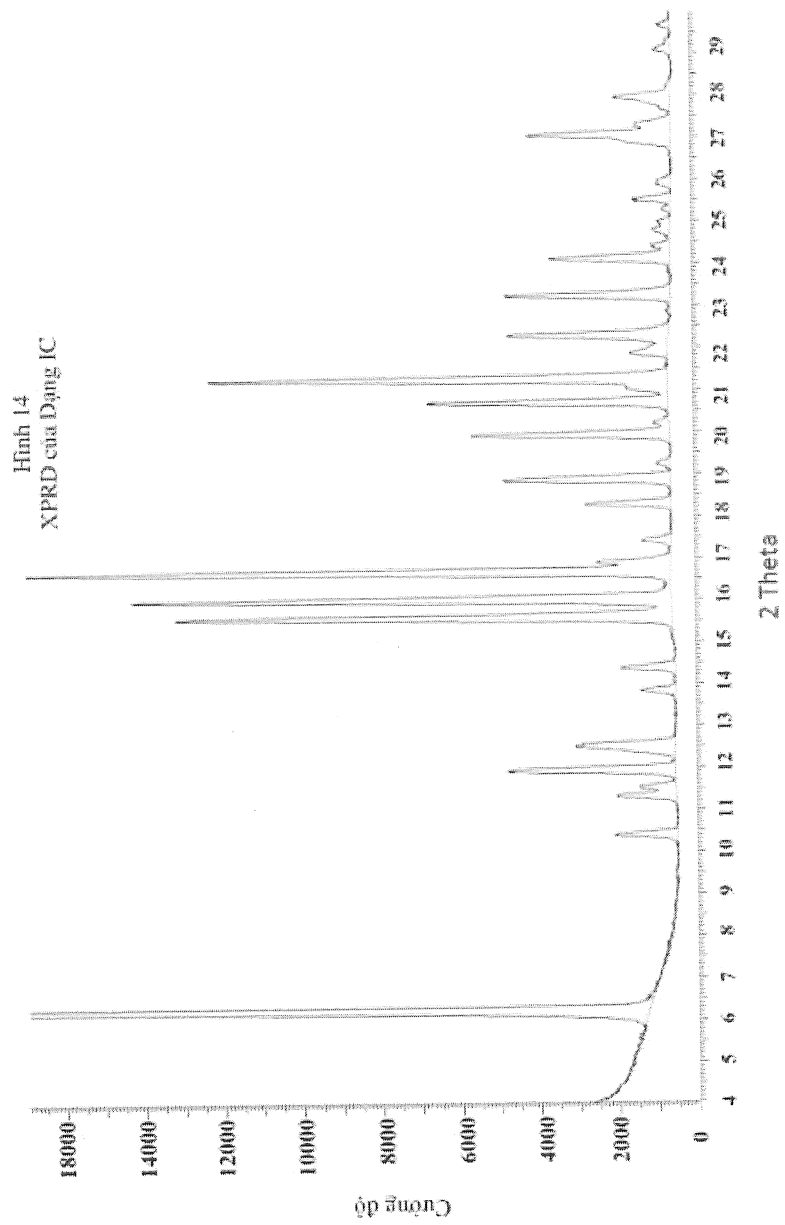
Hình 12
XRPD của Dạng IIB



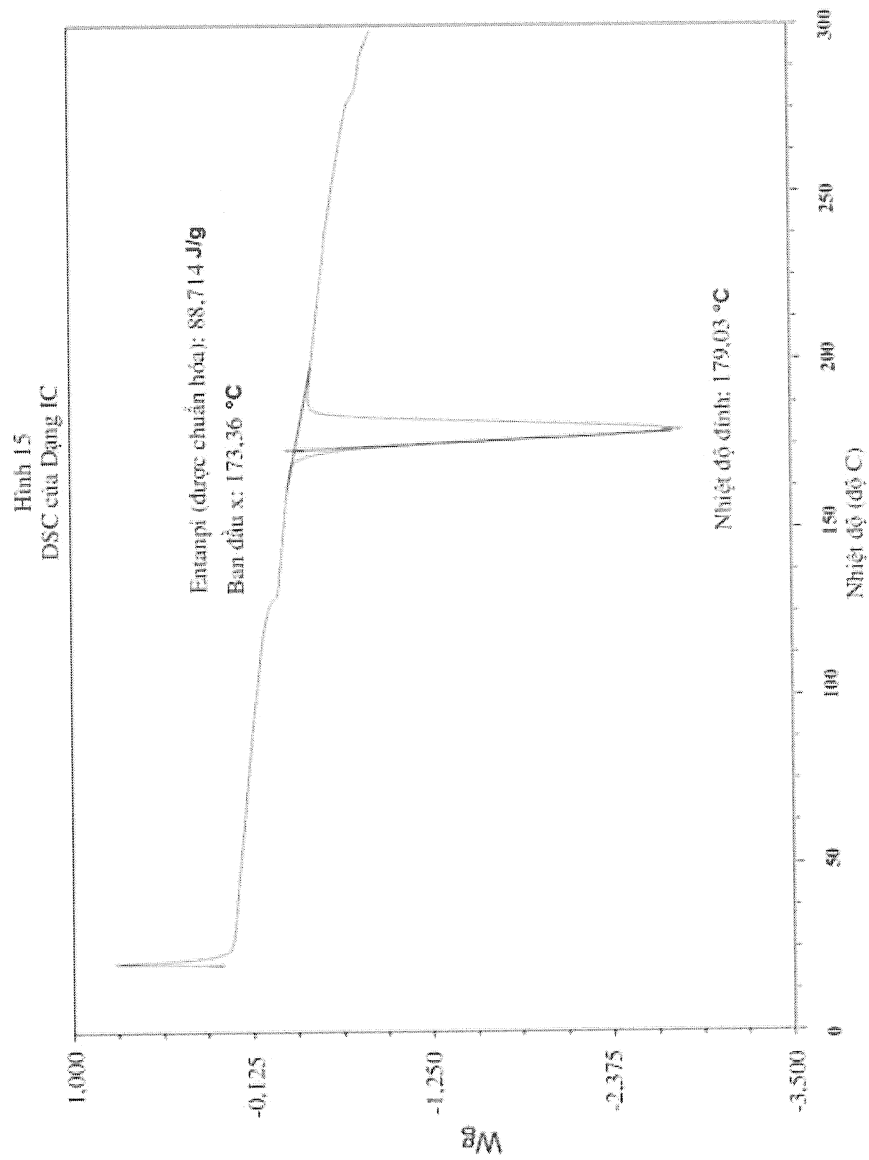
13/17



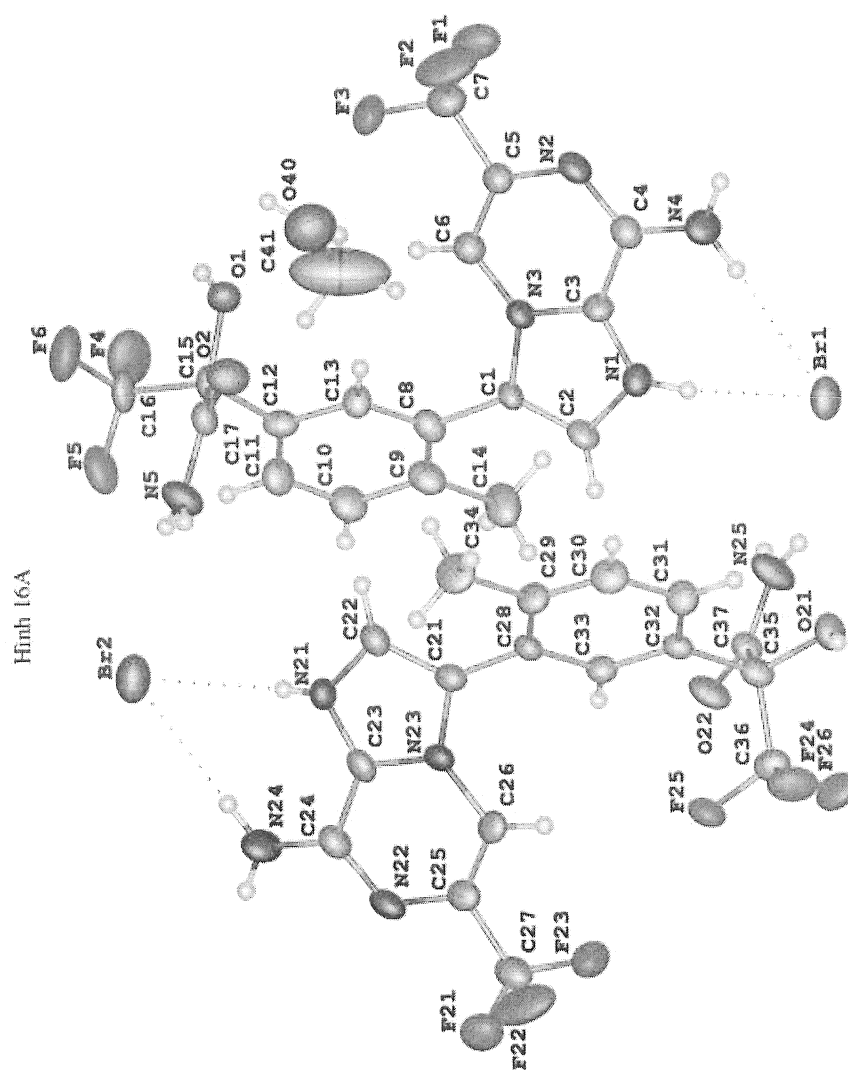
14/17



15/17



16/17



17/17

