

1. O formă cristalină a compusului 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a] pirazin-3 -il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.
2. Forma cristalină conform revendicării 1, care este anhidră și nesolvată.
3. Forma cristalină conform revendicării 1 sau 2, care este Forma IA, având un model de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând:
 - (i) cel puțin un vârf, în termeni de 2θ , la $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (ii) cel puțin un vârf, în termeni de 2θ , la $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iii) următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; și/sau
 - (iv) 4 sau mai multe din următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$; și $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.
4. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, având:
 - (i) un model de difracție cu raze X pe pulbere așa cum se arată în Figura 1;
 - (ii) o termogramă DSC cuprinzând un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 193°C ;
 - (iii) o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) așa cum se arată în Figura 2; și/sau
 - (iv) o analiză termogravimetrică (TGA) așa cum se arată în Figura 3.
5. Forma cristalină conform revendicării 1 sau 2, care este Forma IIA, având un model de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând:
 - (i) cel puțin un vârf, în termeni de 2θ , la $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (ii) cel puțin un vârf, în termeni de 2θ , la $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iii) cel puțin două vârfuri, în termeni de 2θ , la $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ și $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iv) cel puțin două vârfuri, în termeni de 2θ , la $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ și $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (v) următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; și $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; și/sau
 - (vi) 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; și $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.
6. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1, 2, și 5, având:
 - (i) un model de difracție cu raze X pe pulbere așa cum se arată în Figura 4;
 - (ii) o termogramă DSC cuprinzând un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 180°C ;
 - (iii) o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) așa cum se arată în Figura 5; și/sau
 - (iv) având o analiză termogravimetrică (TGA) așa cum se arată în Figura 6.

7. Forma cristalină conform revendicării 1 sau 2, care este Forma IIIA, având un model de difracție cu raze X pe pulbere cuprinzând:
 - (i) următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; și $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; și/sau
 - (ii) 4 sau mai multe dintre următoarele vârfuri, în termeni de 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; și $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
8. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1, 2, și 7, având:
 - (i) un model de difracție cu raze X pe pulbere așa cum se arată în Figura 7;
 - (ii) o termogramă DSC cuprinzând un vârf endotermic având un maxim la aproximativ 143°C ;
 - (iii) o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) așa cum se arată în Figura 8; și/sau
 - (iv) o analiză termogravimetrică (TGA) așa cum se arată în Figura 9.
9. O sare care este sarea acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.
10. Sarea conform revendicării 9, care este un raport stoichiometric de 1: 1 dintre 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă și acidul bromhidric.
11. Sarea conform revendicării 9 sau 10, care este o formă cristalină.
12. Forma cristalină conform revendicării 11, care este o formă cristalină solvatată, opțional o formă cristalină solvatată de metanol.
13. O compoziție cuprinzând forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 8 și 12 sau sarea conform oricăreia dintre revendicările 9 până la 11; în care opțional, respectiva compoziție cuprinde în plus cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.
14. O metodă de inhibare a activității kinazei PI3Ky, cuprinzând punerea în contact *ex vivo* a kinazei cu o formă cristalină conform cu oricare dintre revendicările 1 până la 8 și 12, sau cu sarea conform oricăreia dintre revendicările 9 până la 11; în care opțional, respectiva formă cristalină este un inhibitor selectiv pentru PI3Ky în raport cu unul sau mai mulți dintre PI3K α , PI3K β , și PI3K δ .
15. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 8 și 12 sau sarea conform oricăreia dintre revendicările 9 până la 11 pentru utilizare în tratarea unei boli sau tulburări la un pacient, în care respectiva boală sau tulburare este asociată cu expresia anormală sau activitatea kinazei PI3Ky, în care boala sau tulburare este:
 - (i) o boală sau tulburare autoimună, cancer, boală cardiovasculară, sau boală neurodegenerativă;
 - (ii) cancer pulmonar, melanom, cancer pancreatic, cancer la sân, cancer la prostată, cancer hepatic, cancer la colon, cancer endometrial, cancer la vezică, cancer la piele,

cancer de uter, cancer renal, cancer gastric, seminom, teratocarcinom, astrocitom, neuroblastom, gliom, sau sarcom; în care opțional sarcomul este tumoare Askin, sarcom botrioid, condrosarcom, sarcom Ewing, hemangioendoteliom malign, schwanom malign, osteosarcom, sarcom alveolar parțial moale, angiosarcom, cistosarcom filodan, dermatofibrosarcom protuberans, tumoare desmoidă, tumoare desmoplastice cu celule rotunde mici, sarcom epitelioid, condrosarcom extrascheletal, osteosarcom extrascheletal, fibrosarcom, tumoare stromală gastrointestinală (GIST), hemangiopericitom, hemangiosarcom, sarcom Kaposi, leiomiosarcom, liposarcom, limfangiosarcom, limfosarcom, tumoare malignă a tecii nervului periferic (MPNST), neurofibrosarcom, rabdomiosarcom, sarcom sinovial, sau sarcom pleomorfic nediferențiat;

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

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

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

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

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

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

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

(vi) hipertrofie cardiacă, disfuncție miocitară cardiacă, sindrom coronarian acut, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), bronșită cronică, presiune sanguină ridicată, ischemie, ischemie-reperfuzie, vasoconstricție, anemia, infecție bacteriană, infecție virală, respingerea grefei, boală renală, fibroză de șoc anafilactic, atrofie a mușchilor scheletici, hipertrofie a mușchilor scheletici, angiogeneză, septicemie, boală grefă-versus-gazdă, transplant alogeneic sau xenogeneic, glomeruloscleroză, fibroză renală progresivă,

purpură trombocitopenică idiopatică (ITP), anemie hemolitică autoimună, vasculită, lupus eritematos sistemic, nefrită lopică, pemfigus, sau nefropatie membranoasă; în care opțional

- (a) purpura trombocitopenică idiopatică (ITP) este ITP recidivată sau ITP refractară;
- (b) vasculita este boală Behcet, sindrom Cogan, arterită cu celule gigant, polimialgie reumatică (PMR), arterită Takayasu, boală Buerger (tromboangită obliterantă), vasculită a sistemului nervos central, boală Kawasaki, poliarterită nodoasă, sindrom Churg-Strauss, vasculită crioglobulinemică amestecată (indusă de virusul esențial sau al hepatitei C (HCV)), purpura Henoch-Schönlein (HSP), vasculită de hipersensibilitate, poliangeită microscopică, granulomatoză Wegener, sau vasculită sistemică (AASV) asociată cu anticorpii citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA); sau
- (c) boala sau tulburarea este boală Alzheimer, traumă a sistemului nervos central, sau accident vascular cerebral.

- 16.** Un procedeu de preparare a unei forme cristaline a compusului 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, cuprinzând dizolvarea compusului într-un solvent pentru a forma un amestec și cristalizarea compusului din amestec.
- 17.** Procedeu conform revendicării 16, în care solventul cuprinde acetat de izopropil; în care opțional, solventul cuprinde în plus heptan.
- 18.** Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 16 sau 17, în care procedeu cuprinde în plus încălzirea amestecului la o temperatură de la aproximativ 70°C până la aproximativ 90°C; în care opțional, procedeu cuprinde în plus răcirea amestecului la temperatura camerei.
- 19.** Procedeu conform revendicării 16, în care solventul cuprinde metanol.
- 20.** Procedeu conform revendicării 16, în care procedeu cuprinde în plus încălzirea amestecului la o temperatură de la aproximativ 50°C până la aproximativ 70°C; în care opțional, procedeu cuprinde în plus răcirea amestecului la temperatura camerei.
- 21.** Un procedeu de preparare a sării acidului bromhidric a compusului 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, cuprinzând dizolvarea compusului într-un solvent pentru a forma un amestec și adăugarea acidului bromhidric la amestec.
- 22.** Procedeu conform revendicării 21, în care solventul cuprinde metanol.
- 23.** Procedeu conform revendicării 21 sau 22, în care:

(i) acidul bromhidric se adaugă la amestec ca o soluție apoasă de acid bromhidric;

- (ii) o cantitate în exces de acid bromhidric se adaugă la amestec pe baza 1 echivalent de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă; și/sau
 - (iii) aproximativ 1,1 până la aproximativ 1,5 echivalenți de acid bromhidric se adaugă la amestec pe baza 1 echivalent de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.
- 24.** Procedeul conform oricăreia dintre revendicările 21 până la 23, cuprinzând în plus izolarea substanțială a sării acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.
- 25.** Procedeul conform revendicării 24, în care sarea acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă este izolată ca formă cristalină; opțional o formă cristalină solvatată de metanol.