

SE REIVINDICA:

1. Una forma cristalina de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o
5 solvato de esta.
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea está presente en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable.
3. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde
10 la forma cristalina es la Forma 1 caracterizada por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que comprende un pico a $18,3 \pm 0,2$ grados 2θ .
4. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $15,8 \pm 0,2$ grados 2θ .
5. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en donde
15 el patrón de XRPD tiene un pico a $6,4 \pm 0,2$ grados 2θ .
6. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $22,3 \pm 0,2$ grados 2θ .
7. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $20,8 \pm 0,2$ grados 2θ .
- 20 8. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-7, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $19,3 \pm 0,2$ grados 2θ .
9. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-8, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $24,0 \pm 0,2$ grados 2θ .

10. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $26,9 \pm 0,2$ grados 2θ .

11. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-10, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $14,6 \pm 0,2$ grados 2θ .

5 12. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-11, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $31,3 \pm 0,2$ grados 2θ .

13. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-12, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $28,3 \pm 0,2$ grados 2θ .

10 14. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la forma cristalina es la Forma 1, y en donde el patrón de XRPD tiene picos ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,4, 15,8, y 18,3.

15 15. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la forma cristalina es la Forma 1, y en donde el patrón de XRPD tiene picos ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,4, 14,6, 15,8, 18,3, 19,3, 20,8, 22,3, 24,0, 26,9, 28,3, 29,2 y 31,3.

16 16. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la forma cristalina es la Forma 1, caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 4.

17. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la forma cristalina es la Forma 1 que tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) 20 caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 2,3 % a aproximadamente 112,5 °C.

18. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la forma cristalina es la Forma 1 que tiene una curva de TGA caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 17,6 % a aproximadamente 245 °C.

5 19. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la forma cristalina es la Forma 1 que tiene una curva de TGA que es sustancialmente la misma que la mostrada en la Figura 28.

20. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la forma cristalina es la Forma 1 preparada por un método que comprende:

10 (a) disolver (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta en isopropanol para formar una solución;

(b) añadir agua a la solución para formar una mezcla;

(c) reducir la temperatura de la mezcla y después mantener la temperatura durante un primer período de tiempo;

15 (d) aumentar la temperatura de la mezcla y después mantener la temperatura durante un segundo período de tiempo;

(e) reducir la temperatura de la mezcla y después mantener la temperatura durante un tercer período de tiempo; y

(f) aislar la Forma 1 de la mezcla.

20 21. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la forma cristalina es la Forma 1 preparada por un método que comprende:

(a) disolver (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta en metanol para formar una solución;

(b) añadir agua a la solución para formar una primera mezcla;

5 (c) añadir la Forma 1 de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea a la primera mezcla para formar una segunda mezcla;

(d) agitar la segunda mezcla;

(e) añadir agua a la segunda mezcla para formar una tercera mezcla;

10 (f) agitar la tercera mezcla; y

(g) aislar la Forma 1 de la tercera mezcla.

22. La forma cristalina de la reivindicación 21, en donde aislar la Forma 1 de la tercera mezcla comprende:

(i) filtrar la tercera mezcla para proporcionar un sólido;

15 (ii) enjuagar el sólido con metanol y agua; y

(iii) secar el sólido para proporcionar la Forma 1.

23. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la forma cristalina es la Forma 1* caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene un pico a $6,3 \pm 0,2$ grados 2θ .

20 24. La forma cristalina de la reivindicación 23, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $15,8 \pm 0,2$ grados 2θ .

25. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 23-24, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $20,8 \pm 0,2$ grados 2θ .

26. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $15,9 \pm 0,2$ grados 2θ .

27. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 23-26, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a $19,8 \pm 0,2$ grados 2θ .

5 28. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la forma cristalina es la Forma 2 caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,2, 15,2, 15,3, 20,9, 21,9, 22,0, 21,0, 18,7, 18,7, y 26,9.

10 29. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la forma cristalina es la Forma 3 caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 4,0, 4,9, 25,8, 21,4, 9,1, 19,2, 6,9, 15,7, 16,8, y 9,9.

15 30. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la forma cristalina es la Forma 4 caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,3, 20,9, 15,5, 24,1, 21,5, 27,7, 15,8, 14,9, 20,5, y 26,9.

31. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, en donde la composición está en forma de un comprimido.

33. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 31-32, en donde la composición comprende celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa

sódica, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, o cualquier combinación de estos.

34. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta, o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 31-33.

35. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprende (a) determinar que el cáncer se asocia con una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3K α , o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta, o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 31-33.

36. Un método para tratar un cáncer asociado a PI3K α en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a PI3K α una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta, o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 31-33.

37. Un método para modular PI3K α en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta.

